



УДК 616.831-005.1-036.1:616.13-005.6:616-006-002.4-074

Ю. Н. Нерянова

Прогнозирование течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли-альфа в первые сутки заболевания

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инсульт, фактор некроза опухоли, прогноз.

С целью оптимизации прогнозирования течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α в первые сутки заболевания выполнили комплексное динамическое клинико-параклиническое исследование 78 пациентов. Установлено, что развитие мозгового ишемического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α ($\Delta\%=419,8$; $p<0,05$) в 1 сутки заболевания. Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли- α в 1 сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта коррелирует со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в дебюте заболевания ($R=0,57$; $p<0,05$), значением балла по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта ($R=0,55$; $p<0,05$), а также течением острейшего периода заболевания ($p<0,05$). Разработана математическая модель для прогнозирования течения острейшего периода заболевания мозгового ишемического атеротромботического инсульта, которая характеризуется показателем точности $>85\%$.

Прогнозування перебігу найгострішого періоду мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту на підставі визначення сироваткового рівня фактора некрозу пухлин-альфа в першу добу захворювання

Ю. М. Нерянова

З метою оптимізації прогнозування перебігу найгострішого періоду мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту на підставі визначення сироваткового рівня фактора некрозу пухлини- α в першу добу захворювання здійснили комплексне динамічне клініко-параклінічне дослідження 78 пацієнтів. Виявили, що розвиток мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту супроводжується підвищенням сироваткового рівня фактора некрозу пухлини- α ($\Delta\%=419,8$; $p<0,05$) на 1 добу захворювання. Сироваткова концентрація фактора некрозу пухлини- α на 1 добу мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту корелює зі значенням сумарного бала за шкалою інсульту NIH в дебюті захворювання ($R=0,67$; $p<0,05$), значенням бала за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту ($R=0,69$; $p<0,05$), а також перебігом найгострішого періоду захворювання ($p<0,05$). Розробили математичну модель для прогнозування перебігу найгострішого періоду мозгового ішемічного атеротромботичного інсульту, що характеризується показником точності $>85\%$.

Ключові слова: інсульт, фактор некрозу пухлини, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 34–37

Prognosis of peracute period of brain ischemic atherotrombotic stroke course on the ground of TNF- α serum levels detection in the first day of disease

Yu. N. Neryanova

Aim. The results of investigation of 78 patients in acute period of brain ischemic atherotrombotic stroke are given in the article.

Methods and results. It was revealed that development of brain ischemic atherotrombotic stroke is accompanied with elevation of TNF- α ($\Delta\%=419,8$; $p<0,05$) in the first day of disease. Serum concentration of TNF- α during first 24 hours of brain ischemic atherotrombotic stroke onset correlates with summary ball on NIH scale in the onset of stroke ($R=0,67$; $p<0,05$), modified Rankin's scale ball on 21st day ($R=0,69$; $p<0,05$) and course of the disease.

Conclusion. Mathematic model of peracute period of brain ischemic atherotrombotic stroke course prognosis was designed, which was based on TNF- α serum levels detection on the first day of stroke onset. It is characterized with accuracy of 87.2%.

Key words: Stroke, Tumor Necrosis Factors, Prognosis.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 34–37

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговой ишемический атеротромботический инсульт (МИАИ), – занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира, что позволяет считать их проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости [7].

Идентификация пациентов с высоким риском прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ представляется одним из наиболее перспективных направлений решения указанной проблемы, так как позволяет своевременно оптимизировать лечебные мероприятия

у данного контингента больных для снижения уровней смертности и инвалидизации. Это обосновывает целесообразность дальнейших исследований, направленных на определение информативных параметров, ассоциированных с состоянием церебральных структур [5].

Целесообразным считаем исследование сывороточного уровня провоспалительных цитокинов в первые сутки МИАИ, которые тесно интегрированы с повреждением мозговой ткани в условиях острой церебральной ишемии [1–4,6,8].

В доступной специализированной литературе не обнаружены унифицированные критерии прогнозирования течения



острейшего периода МИАИ на основании определения концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови больных в первые сутки заболевания.

Цель работы

Оптимизация прогнозирования течения острейшего периода мозгового ишемического атеротромботического инсульта на основании определения сывороточного уровня фактора некроза опухоли- α в первые сутки заболевания.

Пациенты и методы исследования

Для достижения цели в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе Запорожского ангионеврологического центра проведено комплексное динамическое клиничко-параклиническое исследование 78 пациентов (34 (43,6%) мужчины и 44 (56,4%) женщины, средний возраст – $62,2 \pm 1,0$ года) в остром периоде мозгового ишемического инсульта, которые находились на лечении в отделении острых нарушений мозгового кровообращения КУ «б городская клиническая больница» г. Запорожья. Диагноз мозгового ишемического инсульта устанавливали на основании клиничко-неврологического исследования и результатов компьютерной томографии головного мозга с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (ФРГ). Все пациенты получали стандартную базисную терапию согласно унифицированному клиническому протоколу оказания специализированной медицинской помощи больным МИИ, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Украины №602 от 03.08.2012 г.

Критерии включения:

- мужчины или женщины в возрасте от 40 до 75 лет с впервые возникшим мозговым ишемическим инсультом, подтвержденным по результатам клиничко-компьютерно-томографического исследования;
- атеротромботический подтип мозгового ишемического инсульта (МИИ) согласно критериям Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST);
- госпитализация – в первые 24 часа от дебюта заболевания;
- значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIH) в первые сутки заболевания ≤ 20 ;
- подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения;
- транзиторная ишемическая атака;
- геморрагическая трансформация инфаркта мозга;
- сочетанный инсульт;
- декомпенсированная соматическая патология;
- онкологическая патология.

Всем больным на 1, 7, 14 и 21 сутки оценивали уровень неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIH). Исход острого периода заболевания оценивали на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (МШР).

В первые сутки заболевания в сыворотке крови определяли уровень ФНО- α . Исследования проведены методом иммуноферментного анализа в учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета (начальник – д. мед. н., профессор А.В. Абрамов).

В соответствии с целью работы была сформулирована первичная конечная точка – прогрессирующее течение МИАИ в острейшем периоде заболевания. Его верифицировали, когда значение суммарного балла по шкале инсульта NIH на 5 сутки заболевания превышало значение аналогичного показателя в дебюте заболевания.

Контрольную группу составили 12 больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Группы достоверно не отличались по возрасту и полу пациентов.

Статистическую обработку полученных результатов выполнили с использованием программы SPSS 21.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых величин провели тест Шапиро – Уилка. Описательную статистику представили в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – средняя ошибка средней арифметической величины. Для установления различий по исследуемому признаку для двух несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. Нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий отклоняли при значении $p < 0,05$. Взаимосвязь количественных признаков изучили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для разработки критериев прогнозирования применили бинарную логистическую регрессию. Определение площади под характеристической операционной кривой (AUC), а также значение уравнения бинарной логистической регрессии с оптимальным соотношением параметров чувствительности (Se) и специфичности (Sp) верифицировали с помощью ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Церебральный атеросклероз зафиксирован у 115 (100%), артериальная гипертензия – у 76 (97,4%) пациентов.

В первые сутки МИИ обнаружена статистически значимая элевация сывороточного уровня ФНО- α . В группе больных МИИ среднее значение концентрации ФНО- α в сыворотке крови составило $15,66 \pm 1,66$ пг/мл, что превышало показатель контрольной группы в 4,2 раза ($\Delta\% = 419,8$; $p < 0,05$) (рис. 1).

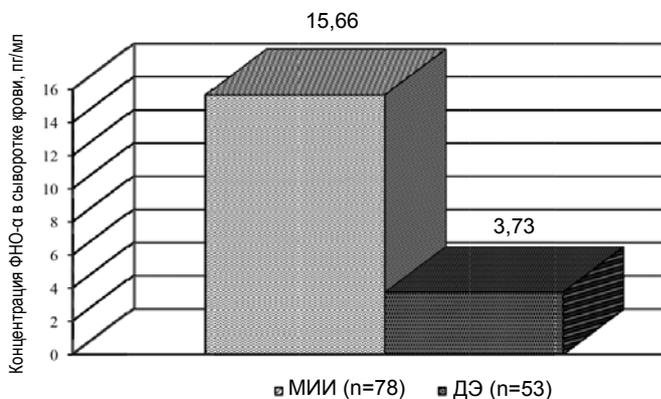


Рис. 1. Содержание ФНО- α в сыворотке крови (пг/мл) больных в первые сутки МИАИ в сравнении с контрольной группой.



Определено, что пациенты с МИАИ, у которых в острейшем периоде зарегистрировано увеличение суммарного балла по шкале инсульта NIH, в первые сутки заболевания характеризовались достоверно более высоким содержанием в сыворотке крови ФНО- α ($18,24 \pm 2,11$ пг/мл против $9,08 \pm 0,75$ пг/мл в группе пациентов без прогрессии неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ, $p < 0,05$) (рис. 2).



Рис. 2. Содержание ФНО- α в сыворотке крови (пг/мл) больных в первые сутки МИАИ в сопоставлении с течением острейшего периода заболевания.

На основании корреляционного анализа установлено, что содержание ФНО- α в сыворотке крови в первые сутки МИАИ ассоциировано со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в дебюте заболевания ($R=0,67$; $p < 0,05$), а также значением балла по МШР на 21 сутки МИАИ ($R=0,69$; $p < 0,05$).

Результаты позволяют обоснованно предполагать наличие данного параметра в спектре предикторов течения острейшего периода МИАИ.

В ходе исследования разработано уравнение бинарной логистической регрессии для прогнозирования течения острейшего периода МИАИ:

$$\beta = -3,81 + 0,326 * C_{\text{ФНО-}\alpha}$$

где $-3,81$ – арифметическая константа (β);

$C_{\text{ФНО-}\alpha}$ – концентрация ФНО- α в сыворотке крови в первые сутки МИАИ.

Вероятность прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ (P_1) рассчитывается по формуле: $P_1 = 1 / (1 + \text{EXP}(-\beta))$; вероятность стабильного тече-

ния острейшего периода МИАИ (P_2) – по формуле: $P_2 = 1 - P_1$. Так, у больного с исходным уровнем ФНО- α 5 пг/мл в первые сутки МИАИ вероятность прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде заболевания не превышает 0,1, а при сывороточной концентрации ФНО- α 18 пг/мл – выше почти в 9 раз и составляет 0,88.

На основании ROC-анализа установлено, что значение $\beta \geq 0,102$ является предиктором прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ ($Se=85,9\%$, $Sp=89,8\%$). Точность прогнозирования для полученной математической модели составила 87,2% (Hosmerand Lemeshow Goodness of Fit Test $p > 0,05$; $AUC=0,872$).

По данным специализированной литературы, избыточное высвобождение ФНО- α приводит к повышению проницаемости капилляров, повреждению эндотелия сосудов и активации внутрисосудистого тромбообразования, что, по нашему мнению, и обуславливает прогрессирующее течение острейшего периода МИАИ у пациентов с исходно высокой сывороточной концентрацией ФНО- α [1–4].

Целесообразно использование разработанной математической модели в рутинной клинической практике для идентификации пациентов с высоким риском прогрессирования неврологического дефицита в острейшем периоде МИАИ, а также принятия обоснованного решения о целесообразности включения ингибиторов ФНО- α в структуру комплексных лечебных мероприятий у этих больных.

Выводы

1. Развитие мозгового ишемического атеротромботического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня ФНО- α ($\Delta\%=419,8$; $p < 0,05$) в первые сутки заболевания.

2. Сывороточная концентрация ФНО- α в первые сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта коррелирует со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в дебюте заболевания ($R=0,67$; $p < 0,05$), значением балла по МШР на 21 сутки мозгового ишемического атеротромботического инсульта ($R=0,69$; $p < 0,05$), а также течением острейшего периода заболевания ($p < 0,05$).

3. Разработана математическая модель для прогнозирования течения острейшего периода заболевания мозгового ишемического атеротромботического инсульта, которая основана на определении сывороточной концентрации ФНО- α в первые сутки заболевания и характеризуется показателями чувствительности, специфичности и точности прогнозирования $>85\%$.

Список литературы

1. Atherogenesis: Interplay between Cholesterol, Inflammation and Coagulation / P. Fraunberger, Y. Wang, F. Blessing et al. // Herz. – 2005. – Vol. 30. – № 8. – P. 723–732.
2. Barone F.C. Therapeutic potential of anti-inflammatory drugs in focal stroke / F.C. Barone, A.A. Parsons // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2000. – Vol. 10. – P. 2281–2306.
3. Focal cerebral ischemia in the TNF- α -transgenic rat / L. Pettigrew, S. MarkKindy, S. Scheff, et al. // J. Neuroinflammation. – 2008. – Vol. 5. – P. 47–51.
4. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target / M. Castellanos, J. Castillo, M.M. Garcia, et al. // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – №4. – P. 982–987.
5. Gilhus N.E. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition / N.E. Gilhus, M.R. Barnes, M. Brainin. – Blackwell Publishing Ltd, 2011. – 672 p.
6. Libby P. Cytokines regulate genes involved in atherogenesis / P. Libby, Z.S. Galis // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1995. – Vol. 748. – P. 158–168.
7. Mukherjee D., Patil C.G. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // World Neurosurg. – 2011. – Vol. 76(6). – P. 85–90.



8. S-100b after coronary artery bypass surgery: Release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome / H. Jonsson, P. Johnsson, C. Ailing et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 2202–2208.
4. Castellanos, M., Castillo, J., Garcia, M. M., et al. (2002). Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke* Vol., 33(4), 982–987.
5. Gilhus, N. E., Barnes, M. R., & Brainin, M. (2011). *European Handbook of Neurological Management*.
6. Libby, P., & Galis, Z. S. (1995). Cytokines regulate genes involved in atherogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol., 748, 158–168.
7. Mukherjee, D., & Patil, C. G. (2011). Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg*, 76(6), 85–90. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.
8. Jonsson, H., Johnsson, P., Ailing, C., et al. (1999). S-100b after coronary artery bypass surgery: Release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann. Thorac. Surg.* Vol., 68, 2202–2208. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00851-6.

Сведения об авторе:

Нерянова Ю.Н., к. мед. н., доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: neryanova@gmail.com.

Відомості про автора:

Нерянова Ю.М., к. мед. н., доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: neryanova@gmail.com.

Information about author:

Neryanova Yu.N., MD, PhD, Associate Professor of Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: neryanova@gmail.com.

Поступила в редакцию 31.10.2014 г.