ISSN 1998-4235. Український неврологічний журнал.— 2017.— № 1.— С. 55—58.

УДК 616.831-005.1-036.82-07:577.175.8

С. О. МЄДВЄДКОВА

Запорізький державний медичний університет

Функціональні наслідки у хворих у ранній відновний період мозкового ішемічного півкульового інсульту залежно від вмісту серотоніну та мелатоніну в крові

Мета — оптимізувати діагностичні заходи у хворих з мозковим ішемічним півкульовим інсультом (МІПІ) шляхом розробки критеріїв прогнозування функціонального наслідку в ранній відновний період захворювання на підставі визначення рівня серотоніну в плазмі крові та концентрації мелатоніну в сироватці крові.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 77 хворих (середній вік — (57,9 ± 0,9) року) в ранній відновний період МІПІ з використанням шкали NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання, з візуалізацією церебральних структур методом комп'ютерної томографії, визначення концентрації мелатоніну в сироватці крові та рівня серотоніну в плазмі крові на 10-ту і 30-ту добу захворювання, а також з розрахунком відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну (ВМС).

Результати. За даними порівняльного ROC-аналізу встановлено, що найінформативнішими параметрами для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 180-ту добу МІПІ є такі: рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу (AUC = 0,78, $p < 0,05$), динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу (AUC = 0,76, $p < 0,05$), значення ВМС на 30-ту добу (AUC = 0,73, $p < 0,05$), динаміка ВМС на 10—30-ту добу (AUC = 0,67, $p < 0,05$), динаміка рівня мелатоніну на 10—30-ту добу (AUC = 0,66, $p < 0,05$) та концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу (AUC = 0,64, $p < 0,05$).

Висновки. Рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу ≤ 0,2 мкмоль/л — прогностичний критерій неповного відновлення функціонального самообслуговування на 180-ту добу МІПІ (чутливість — 80,0 %, специфічність — 75,0 %). Предиктори неповного відновлення функціонального самообслуговування на 180-ту добу МІПІ — сироваткова концентрація мелатоніну на 30-ту добу ≤ 33,02 пг/мл (чутливість — 60,0 %, специфічність — 76,3 %) та значення ВМС на 30-ту добу > 183,6 (чутливість — 90,0 %, специфічність — 62,5 %).

Ключові слова: інфаркт мозку, ранній відновний період, серотонін, мелатонін, прогноз.

Одна з важливих проблем сучасної неврології — лікування хворих на мозковий інсульт. Медико-соціальне значення проблеми зумовлено високим рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності [4]. Післяінсультна інвалідизація посідає перше місце серед причин інвалідизації дорослого населення в більшості країн. Близько 80 % осіб, які перенесли мозковий інсульт, залишаються інвалідами, з них 25 % потребують стороннього догляду [6]. Один із шляхів поліпшення функціонального наслідку у хворих з мозковим інсультом — диференційоване визначення оптимальної структури та обсягу лікувально-реабілітаційних заходів на підставі індивідуального функціонального прогнозу [8].

У клінічних та експериментальних дослідженнях останніх років доведено роль серотоніну [1, 2] і мелатоніну [3, 5, 7] в патогенезі гострої фокальної церебральної ішемії, що дає підставу припустити можливість використання зазначених гуморальних

© С. О. Мєдвєдкова, 2017

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2017 р.

Мєдвєдкова Світлана Олександрівна, к. мед. н.,
доцент кафедри нервових хвороб
E-mail: s.medvedkova@mail.ru

маркерів для прогнозування функціонального наслідку мозкового ішемічного інсульту.

Мета роботи — оптимізувати діагностичні заходи у хворих з мозковим ішемічним півкульовим інсультом шляхом розробки критеріїв прогнозування функціонального наслідку в ранній відновний період захворювання на підставі визначення рівня серотоніну в плазмі крові та концентрації мелатоніну в сироватці крові.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 77 хворих (55 чоловіків і 22 жінки віком від 33 до 74 років, середній вік — (57,9 ± 0,9) року) в ранній відновний період мозкового ішемічного півкульового інсульту (МІПІ). Наявність інсульту було підтверджено за даними клінічного та комп'ютерно-томографічного дослідження. Пацієнтів госпіталізовано в перші 24 год від дебюту захворювання. У дослідження не залучали пацієнтів з наявністю гострих порушень мозкового кровообігу в анамнезі, геморагічної трансформації інфаркту мозку, поєднаного інсульту, двох вогнищ ураження та більше, соматичної патології в стадії декомпенсації, онкологічної патології.

У всіх хворих оцінювали рівень неврологічного дефіциту за National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), ступінь функціональної незалежності за індексом Бартел (ІБ) та інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання. Візуалізацію церебральних структур здійснювали з використанням комп'ютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Німеччина).

На 10-ту та 30-ту добу від дебюту МІПІ визначали концентрацію мелатоніну у сироватці крові ($М_С$) методом імуноферментного аналізу та серотоніну в плазмі крові ($С_П$) методом флуоресцентної спектрофотометрії. З огляду на те, що серотонін є метаболічним попередником мелатоніну, розраховували відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну (ВМС) за формулою:

$$ВМС = \frac{М_С}{С_П}.$$

Для оцінки динаміки біохімічних показників вираховували коефіцієнти:

$$\Delta М_{10—30} = \frac{М_С \text{ на 30-ту добу} - М_С \text{ на 10-ту добу}}{М_С \text{ на 10-ту добу}};$$

$$\Delta С_{10—30} = \frac{С_П \text{ на 30-ту добу} - С_П \text{ на 10-ту добу}}{С_П \text{ на 10-ту добу}};$$

$$\Delta ВМС_{10—30} = \frac{ВМС \text{ на 30-ту добу} - ВМС \text{ на 10-ту добу}}{ВМС \text{ на 10-ту добу}}.$$

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серійний номер AXXR712D-833214FAN5). Описову статистику представлено у вигляді медіани і міжквартильного розмаху (Me [Q25; Q75]). Для розробки критеріїв прогнозування використовували бінарну логістичну регресію та ROC-аналіз.

Результати та обговорення

Неповне відновлення функціонального самообслуговування (ІБ < 100 балів) на 90-ту добу захворювання зафіксовано у 21 (27,3 %) хворого, на 180-ту добу — у 16 (20,8 %).

За даними порівняльного ROC-аналізу (за площею під ROC-кривою — area under the curve (AUC)) встановлено, що найінформативнішими параметрами для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (ІБ < 100 балів) на 90-ту добу МІПІ були такі: динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу, динаміка ВМС на 10—30-ту добу, значення ВМС на 30-ту добу, рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу, рівень серотоніну в плазмі крові на 10-ту добу та величина ВМС на 10-ту добу, а на 180-ту добу — рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу, динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу, значення ВМС на 30-ту добу, динаміка ВМС на 10—30-ту добу, динаміка рівня мелатоніну на 10—30-ту добу та концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу (табл. 1).

На підставі ROC-аналізу встановлено значення вказаних параметрів для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування на 90-ту та 180-ту добу МІПІ з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності (табл. 2).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз інформативності рівнів мелатоніну та серотоніну і відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну на 10-ту та 30-ту добу мозкового ішемічного інсульту для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 90-ту і 180-ту добу захворювання

Показник	Кінцева точка, AUC	
	90-та доба	180-та доба
$С_П$ на 10-ту добу, мкмоль/л	0,66*	0,40
$М_С$ на 10-ту добу, пг/мл	0,46	0,49
ВМС на 10-ту добу	0,65*	0,44
$С_П$ на 30-ту добу, мкмоль/л	0,72*	0,78*
$М_С$ на 30-ту добу, пг/мл	0,56	0,64*
ВМС на 30-ту добу	0,76*	0,73*
$\Delta С_{10—30}$	0,82*	0,76*
$\Delta М_{10—30}$	0,53	0,66*
$\Delta ВМС_{10—30}$	0,78*	0,67*

** Статистично значуща різниця зі значенням AUC = 0,5 (p < 0,05).*

Таблиця 2

Критерії прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 90-ту та 180-ту добу мозкового ішемічного інсульту

Критерій	Чутливість, %	Специфічність, %
На 90-ту добу		
$\Delta C_{10-30} \leq -0{,}13$	85,7	74,3
$\Delta BMC_{10-30} > 0{,}7$	71,4	85,7
BMC на 30-ту добу > 173,8	92,9	61,1
$C_П$ на 30-ту добу ≤ 0,2 мкмоль/л	64,3	75,0
$C_П$ на 10-ту добу > 0,25 мкмоль/л	66,7	67,4
BMC на 10-ту добу < 96,6	60,0	78,6
На 180-ту добу		
$C_П$ на 30-ту добу ≤ 0,2 мкмоль/л	80,0	75,0
$\Delta C_{10-30} \leq -0{,}14$	80,0	71,8
BMC на 30-ту добу > 183,6	90,0	62,5
$\Delta BMC_{10-30} > 0{,}95$	60,0	79,5
$\Delta M_{10-30} \leq 0{,}38$	86,7	49,2
M_C на 30-ту добу ≤ 33,02 пг/мл	60,0	76,3

Таким чином, предикторами неповного відновлення функціонального самообслуговування на 180-ту добу МІПІ є: рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу ≤ 0,2 мкмоль/л, негативна динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу ($\Delta C_{10-30} \leq -0{,}14$), величина BMC на 30-ту добу > 183,6, збільшення величини BMC на 30-ту добу ($\Delta BMC_{10-30} > 0{,}95$), приріст концентрації мелатоніну в сироватці крові менше ніж на 38 %, концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу ≤ 33,02 пг/мл.

Висновки

Рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу ≤ 0,2 мкмоль/л — прогностичний критерій неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 180-ту добу мозкового ішемічного півкульного інсульту (AUC = 0,78, $p < 0{,}05$; чутливість — 80,0 %, специфічність — 75,0 %).

Предикторами неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 180-ту добу мозкового ішемічного півкульного інсульту є концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу ≤ 33,02 пг/мл (AUC = 0,64, $p < 0{,}05$; чутливість — 60,0 %, специфічність — 76,3 %) та значення відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну на 30-ту добу > 183,6 (AUC = 0,73, $p < 0{,}05$; чутливість — 90,0 %, специфічність — 62,5 %).

Перспективою подальших наукових досліджень є розробка диференційованого підходу до призначення лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнтів з мозковим ішемічним півкульним інсультом з урахуванням індивідуального прогнозу функціонального наслідку в ранній відновний період захворювання на підставі визначення концентрації мелатоніну в сироватці крові та рівня серотоніну в плазмі крові.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Статинова Е. А., Омельченко Р. Я., Медведь А. Б. и др. Влияние серотонина на патогенез цереброваскулярных заболеваний // Наук. журн. МОЗ України. — 2014. — № 2 (6). — С. 129—134.
2. Шилоновова И. В. Серотонинтранспортная гуморальная система в остром периоде полушарного ишемического инсульта: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Пермь, 2013. — 24 с.
3. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Lacalle J. et al. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia // Histol. Histopathol. — 2012. — Vol. 27. — P. 771—783.
4. Cabral N. L., Muller M., Franco S. C. et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry // BMC Neurol. — 2015. — Vol. 15. — P. 70.
5. Kilic U., Yilmaz B., Reiter R. J. et al. Effects of memantine and melatonin on signal transduction pathways vascular leakage and brain injury after focal cerebral ischemia in mice // Neuroscience. — 2013. — Vol. 237. — P. 268—276.
6. Rangaraju S., Frankel M., Jovin T. G. et al. Prognostic value of the 24-hour neurological examination in anterior circulation ischemic stroke: A post hoc analysis of two randomized controlled stroke trials // Interv. Neurol. — 2016. — Vol. 4. — P. 120—129.
7. Ritzenthaler T., Lhommeau I., Douillard S. et al. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke // Neurosci Lett. — 2013. — N 7. — P. 1—4.
8. Saposnik G., Cote R., Mamdani M. et al. JURaSSiC: accuracy of clinician vs risk score prediction of ischemic stroke outcomes // Neurol. — 2013. — Vol. 81. — P. 448—455.

С. А. МЕДВЕДКОВА
Запорожский государственный медицинский университет

Функциональные исходы у больных в ранний восстановительный период мозгового ишемического полушарного инсульта в зависимости от содержания серотонина и мелатонина в крови

Цель — оптимизировать диагностические мероприятия у больных с мозговым ишемическим полушарным инсультом (МИПИ) путем разработки критериев прогнозирования функционального исхода в ранний восстановительный период заболевания на основании определения уровня серотонина в плазме крови и сывороточной концентрации мелатонина.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-параклиническое исследование 77 больных (средний возраст — (57,9 ± 0,9) года) в ранний восстановительный период МИПИ с использованием шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), индекса Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания, с визуализацией церебральных структур методом компьютерной томографии, определением концентрации мелатонина в сыворотке крови и уровня серотонина в плазме крови на 10-е и 30-е сутки заболевания, а также с расчетом отношения уровня мелатонина к уровню серотонина (ОМС).

Результаты. По результатам сравнительного ROC-анализа установлено, что наиболее информативными параметрами для прогнозирования неполного восстановления функционального самообслуживания (индекс Бартел < 100 баллов) на 180-е сутки МИПИ являются следующие: уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки (AUC = 0,78, p < 0,05), динамика уровня серотонина на 10—30-е сутки (AUC = 0,76, p < 0,05), значение ОМС на 30-е сутки (AUC = 0,73, p < 0,05), динамика ОМС на 10—30-е сутки (AUC = 0,67, p < 0,05), динамика уровня мелатонина на 10—30-е сутки (AUC = 0,66, p < 0,05) и концентрация мелатонина в сыворотке крови на 30-е сутки заболевания (AUC = 0,64, p < 0,05).

Выводы. Уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки ≤ 0,2 мкмоль/л — прогностический критерий неполного восстановления функционального самообслуживания на 180-е сутки МИПИ (чувствительность — 80,0 %, специфичность — 75,0 %). Предикторы неполного восстановления функционального самообслуживания 180-е сутки МИПИ — концентрация мелатонина в сыворотке крови на 30-е сутки ≤ 33,02 пг/мл (чувствительность — 60,0 %, специфичность — 76,3 %) и значение ОМС на 30-е сутки > 183,6 (чувствительность — 90,0 %, специфичность — 62,5 %).

Ключевые слова: инфаркт мозга, ранний восстановительный период, серотонин, мелатонин, прогноз.

S. O. MEDVEDKOVA
Zaporizhzhia State Medical University

Functional outcomes in patients in early recovery period of ischemic hemispheric stroke depending on serotonin and melatonin blood levels

Objective — optimization of diagnostic management among the patients with celebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) by developing criteria for prediction of the functional outcome during the early recovery period of disease on the base of determination of plasma level of serotonin and serum concentration of melatonin.

Methods and subjects. complex clinical and paraclinical investigation was done among 77 patients (the mean age of patients was 57.9 ± 0.9 years) on early recovery period of CHIS with the usage of clinical scales (National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale) on the 10th, 30th, 90th and 180th day of disease, visualization of cerebral structures by CT scan, identification of serum concentration of melatonin and the level of serotonin on the 10th, 30th day of disease, and also by the coefficient calculation of melatonin-serotonin ratio (MSR) = serum concentration of melatonin/plasma level of serotonin.

Results. on the grounds of comparative ROC-analysis it was defined that the most informative parameters for prediction of incomplete activities of daily living recovery (according to Barthel Index < 100 points) on the 180th day are: the serotonin plasma level on the 30th day (AUC = 0.78, p < 0.05), dynamics of serotonin plasma level on the 30th day (AUC = 0.76, p < 0.05), MSR on the 30th day (AUC = 0.73, p < 0.05), dynamics of MSR on the 30th day (AUC = 0.67, p < 0.05), dynamics of melatonin serum level on the 30th day (AUC = 0.66, p < 0.05) and melatonin serum concentration on the 30th day (AUC = 0.64, p < 0.05).

Conclusions. The serotonin plasma level ≤0.2 mcmol/l on the 30th day is the predictive criterion of incomplete activities of daily living recovery as for value according to Barthel Index < 100 points on the 180th day (AUC = 0.78, p < 0.05; sensitivity = 80.0 %, specificity = 75.0 %); the predictors of daily living recovery as for value according to Barthel Index < 100 points on the 180th day are the melatonin serum concentration on the 30th day ≤33.02 pg/ml (AUC = 0.64, p < 0.05; sensitivity = 60.0 %, specificity = 76.3 %) and the level of MSR > 183.6 (AUC = 0.73, p < 0.05; sensitivity = 90.0 %, specificity = 62.5 %).

Key words: cerebral infarction, early recovery period, serotonin, melatonin, prognosis.