

С. А. Медведкова

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ МОЗГОВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОЛУШАРНОГО ИНСУЛЬТА**

С. О. Медведкова

**Прогностичне значення сироваткової концентрації васкулярного ендотеліального фактора росту 1 в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту**

S. O. Miedviedkova

**Predictive value of serum concentration of vascular endothelial factor of height 1 in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke**

Цель — оценить диагностическое значение сывороточной концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста 1 (VEGF-1) для прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ).

Проведено комплексное клинично-инструментально-лабораторное исследование 75 больных (средний возраст — 57,2 ± 1,2 года) в раннем восстановительном периоде МИПИ с использованием National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), индекса Бартела, модифицированной шкалы Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания, компьютерной томографии головного мозга. Уровень VEGF-1 в сыворотке крови определяли на 10-е и 30-е сутки заболевания, рассчитывали коэффициент ΔVEGF-1, отражающий динамику данного показателя. Для разработки критериев прогнозирования использовали ROC-анализ.

Больные МИПИ, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили 4 балла и более, на 10-е сутки заболевания отличались более низким значением коэффициента ΔVEGF-1 в сравнении с пациентами, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили менее 4 баллов (-0,34 [-0,51; -0,28] против -0,20 [-0,39; -0,11],  $p = 0,009$ ).

Снижение VEGF-1 с 10 на 30 сутки МИПИ более чем на 23,2 % выступает предиктором оценки по шкале NIHSS 4 балла и более на 180-е сутки заболевания ( $AUC = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ; чувствительность — 92,3 %, специфичность — 54,3 %).

**Ключевые слова:** ишемический полушарный инсульт, васкулярный эндотелиальный фактор роста 1, прогноз

Мета — оцінити діагностичне значення сироваткової концентрації васкулярного ендотеліального фактора росту 1 (VEGF-1) для прогнозування функціонального виходу раннього відновного періоду мозкового ішемічного півкульового інсульту (МІПІ).

Проведено комплексне клініко-інструментально-лабораторне дослідження хворих 75 хворих (середній вік — 57,2 ± 1,2 роки) в ранньому відновному періоді МІПІ з використанням шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS), індексу Бартела, модифікованої шкали Ренкіна на 10, 30, 90 і 180 добу захворювання, комп'ютерної томографії головного мозку. Рівень VEGF-1 в сироватці крові визначали на 10 та 30 добу захворювання, розраховували коефіцієнт ΔVEGF-1, що відображає динаміку цього показника. Для розроблення критеріїв прогнозування використовували ROC-аналіз.

Хворі на МІПІ, у яких значення за шкалою NIHSS на 180 добу МІПІ склали 4 бали і більше, на 10-ту добу захворювання відрізнялися нижчими значеннями коефіцієнта ΔVEGF-1 порівняно з пацієнтами, у яких значення за шкалою NIHSS на 180 добу МІПІ склали менш ніж 4 бали (-0,34 [-0,51; -0,28] проти -0,20 [-0,39; -0,11],  $p = 0,009$ ).

Зниження VEGF-1 з 10 на 30 добу МІПІ більш ніж на 23,2 % є предиктором оцінки за шкалою NIHSS 4 бали і більше на 180 добу захворювання ( $AUC = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ; чутливість — 92,3 %, специфічність — 54,3 %).

**Ключові слова:** ішемічний півкульовий інсульт, судинний ендотеліальний фактор росту 1, прогноз

The aim is to determine the diagnostic value of serum concentration of vascular endothelial factor of height 1 (VEGF-1) for prediction of functional output in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke (CHIS).

Complex clinical instrumental-laboratory research was done among 75 patients (the average age of patients is 57.2 ± 1.2 years) in early recovery period of CHIS using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index, modified Rankin Scale on the 10<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> and 180<sup>th</sup> day of disease, computed tomography of the brain. The level of VEGF-1 in blood serum was determined on the 10<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> day of disease, rate of ΔVEGF-1 reflected the dynamic of given criteria was calculated. ROC-analysis was used for the development of criteria as for prediction.

The patients with CHIS, whose indexes as for NIHSS Scale on the 180<sup>th</sup> day of CHIS were 4 points and more, on the 10<sup>th</sup> day differed by lower meaning of criteria ΔVEGF-1 in comparison with the patients with indexes as for NIHSS Scale on the 180<sup>th</sup> day of CHIS were less than 4 points (-034 [-0,51; -0,28] against -0,20 [-0,39; -0,11],  $p = 0,009$ ).

Decreasing of VEGF-1 from the 10<sup>th</sup> till 30<sup>th</sup> day of CHIS on more than 23.2 % is the predictor of value as for NIHSS Scale 4 points and more on the 180<sup>th</sup> day of disease ( $AUC = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ; sensitivity — 92.3 %, specificity — 54.3 %).

**Key words:** ischemic hemispheric stroke, vascular endothelial factor of height 1, prediction

Одной из важных проблем неврологии является реабилитация больных, перенесших мозговой инсульт [2, 8]. Не секрет, что в мире наблюдается тенденция ежегодного роста количества инсультов, и если на сегодня эта цифра составляет 16,8 млн, то по прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 году эта цифра будет — 23 млн, растёт и количество больных, перенесших инсульт, и к этому времени их уже будет около 77 млн. Инсульт является высокоинвалидизирующим заболеванием, всего 8—10 % больных возвращаются к труду,

поэтому проблема имеет огромное не только медицинское, но и социально-экономическое значение [3, 4].

Во всем мире вопросам реабилитации постинсультных больных уделяется большое внимание. Существует система реабилитационной помощи на всех этапах заболевания. Организована подготовка высококвалифицированных специалистов-реабилитологов [2]. В Украине, к сожалению, не во всех регионах есть реабилитационные центры, что затрудняет оказание специализированной помощи больным, перенесшим мозговой инсульт. В связи с этим крайне важным является расширение сети реабилитационных отделений, до-

ступных для всего населения, проживающего в каждом регионе Украины. Это позволит улучшить показатели инвалидизации больных и будет способствовать улучшению восстановительных процессов у постинсультных больных [10].

Реабилитация постинсультных больных должна осуществляться как в стационаре, в условиях реабилитационного отделения, так и в амбулаторных условиях — в специализированных реабилитационных кабинетах [1, 9].

Цель реабилитации — восстановить или улучшить нарушенные инсультом функции пациентов, речь идет как о двигательных и речевых нарушениях, так и когнитивных. Реабилитационные программы должны создаваться индивидуальные для каждого конкретного больного, определяющими в этом случае являются степень выраженности неврологического дефицита, давность заболевания и психосоматический статус пациента [6, 7, 11].

В г. Запорожье уже более 38 лет работает реабилитационное отделение ангионеврологического центра, являющегося клинической базой кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета. За это время накоплен огромный опыт и пролечено около 19 тыс. больных, перенесших мозговой инсульт. Это современный научно-клинический центр, в котором постоянно ведутся разработки новых способов и методов лечения и реабилитация больных с мозговым инсультом на всех этапах заболевания. Реабилитация должна начинаться в ранние сроки, уже в остром периоде заболевания [1, 8].

Существует много зарубежных и отечественных работ, посвященных ранней реабилитации больных, начиная с пассивной кинезотерапии и вертикализации. Однако в остром периоде заболевания по понятным причинам активная реабилитация весьма ограничена, а в некоторых случаях и не возможна. По нашему мнению, наиболее благоприятным периодом для реабилитации постинсультных больных является ранний восстановительный период (начиная с 21 суток и до 6 месяцев от начала заболевания). В этом периоде можно использовать методы и способы реабилитации с учетом индивидуальных показателей больного. За это время больной должен как минимум дважды пройти курсы стационарного реабилитационного лечения в специализированном отделении. Именно этому периоду уделяется большое внимание всех исследователей, занимающихся вопросами нейрореабилитации [1, 2, 11].

Много современных работ посвящено совершенствованию лечебно-реабилитационных комплексов [6—8], но для этого, по нашему мнению, необходимо также изучение и вопросов прогнозирования течения и исхода раннего восстановительного периода с использованием в том числе и биомаркеров. Это позволит более правильно формировать реабилитационную, индивидуальную программу для каждого больного, в связи с этим целью нашей работы явилось — оценить диагностическое значение сывороточной концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста 1 для прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ).

Для достижения цели проведено комплексное клинико-инструментально-лабораторное исследование 75 больных (55 мужчин и 20 женщин, средний возраст —  $57,2 \pm 1,2$  года) в раннем восстановительном периоде МИПИ.

Критерии включения: 1) наличие подтвержденного по данным клинического и компьютерно-томографического исследования МИПИ; 2) госпитализация в первые 24 часа после дебюта заболевания; 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключали пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, геморрагической трансформацией инфаркта мозга, сочетанным инсультом, наличием двух и более очагов поражения, соматической патологии в стадии декомпенсации и онкологической патологии.

Всем больным проводили определение уровня неврологического дефицита по National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), степени функциональной независимости по индексу Бартела (Barthel Index) и уровня инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale — mRS) на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания. Церебральные структуры визуализировали с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия). На 10-е и 30-е сутки после дебюта МИПИ проводили определение сывороточной концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста 1 (vascular endothelial growth factor-1 — VEGF-1) (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 рассчитывали коэффициент  $\Delta$ VEGF-1, отражающий динамику данного показателя:  $\Delta$ VEGF-1 = сывороточная концентрация VEGF-1 на 30-е сутки – сывороточная концентрация VEGF-1 на 10-е сутки) / сывороточная концентрация VEGF-1 на 10-е сутки. В качестве относительно неблагоприятных вариантов функционального исхода раннего восстановительного периода МИПИ рассматривали значения 5 баллов и выше по NIHSS, менее 100 баллов по индексу Бартела и 3 балла и выше по мШР на 180-е сутки заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серийный номер AXXR712D83214FAN5). Описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me$  [Q1; Q3]). Для определения межгрупповых различий использовали критерий Манна — Уитни, для разработки критериев прогнозирования — ROC-анализ.

На 10 сутки МИПИ уровень VEGF-1 в сыворотке крови обследованных больных составил 463,4 [334,7; 594,1] пг/мл. На 30-е сутки зарегистрировано снижение указанного показателя до 346,4 [223,7; 485,7] пг/мл, значение  $\Delta$ VEGF-1 составило  $-0,25$  [ $-0,42$ ;  $-0,12$ ].

Относительно неблагоприятные варианты функционального исхода раннего восстановительного периода МИПИ в форме значений по mRS  $\geq 3$  балла, индексу Бартела менее 100 баллов и NIHSS 4 балла и более на 180 суток заболевания были зарегистрированы соответственно у 17 (22,7 %), 11 (14,7 %) и 16 (21,3 %) пациентов.

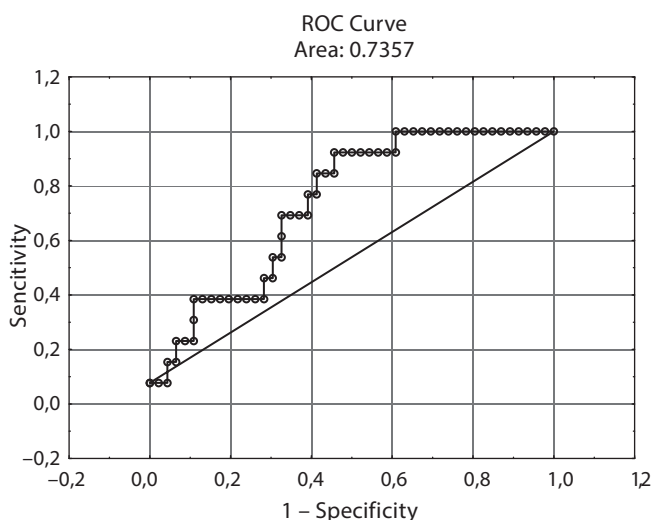
Установлено, что наиболее информативным параметром для прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода МИПИ является коэффициент  $\Delta$ VEGF-1, отражающий интенсивность неогенеза на основании оценки динамики сывороточной концентрации VEGF-1.

**Таблиця 1.** Сравнительный анализ информативности сывороточных уровней VEGF-1 на 10 и 30 сутки МИПИ и коэффициента ΔVEGF-1 для прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта

Параметры	Конечная точка, AUC 180 сутки		
	NIHSS ≥ 4	mRS ≥ 3	BI < 100
Уровень VEGF-1 в сыворотке крови на 10 сутки, пг/мл	0,52	0,54	0,52
Уровень VEGF-1 в сыворотке крови на 30 сутки, пг/мл	0,59	0,54	0,55
ΔVEGF-1	0,74*	0,56	0,62

Примечание: \* — достоверность различий со значением AUC = 0,5, p < 0,05

На основании ROC-анализа установлено, что значение ΔVEGF-1 0,232 и более выступает предиктором оценки по шкале NIHSS 4 балла и более на 180-е сутки заболевания (AUC = 0,74, p < 0,05; чувствительность — 92,3 %, специфичность — 54,3 %) (рис. 1).

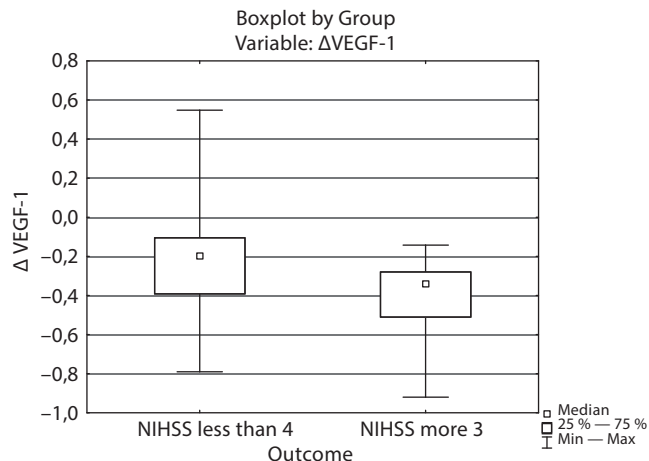


**Рис. 1.** Результаты ROC-анализа информативности ΔVEGF-1 для прогнозирования уровня неврологического дефицита на 180-е сутки МИПИ

Таким образом, снижение уровня ΔVEGF-1 с 10 на 30 сутки МИПИ более чем на 23,2 % отражает недостаточную интенсивность неангиогенеза у больных МИПИ и обуславливает худший функциональный исход раннего восстановительного периода заболевания.

Определено, что больные МИПИ, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили 4 балла и более, на 10-е сутки заболевания отличались более низким значением коэффициента ΔVEGF-1 в сравнении с пациентами, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили менее 4 баллов (-0,34 [-0,51; -0,28] против -0,20 [-0,39; -0,11], p = 0,009) (рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование позволило обосновать целесообразность определения коэффициента ΔVEGF-1, который отражает динамику интенсивности неангиогенеза с 10 на 30 сутки МИПИ, для прогнозирования уровня неврологического дефицита



**Рис. 2.** Сравнительный анализ уровня ΔVEGF-1 в группах больных с различными уровнями неврологического дефицита на 180 сутки заболевания (p < 0,05)

на 180 сутки заболевания, что может быть использовано для дифференцированного назначения лечебно-реабилитационных мероприятий.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

Коэффициент ΔVEGF-1, отражающий интенсивность неангиогенеза на основании оценки динамики сывороточной концентрации VEGF-1 с 10 на 30 сутки МИПИ, является информативным параметром для прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода заболевания (AUC = 0,74, p < 0,05).

Снижение сывороточной концентрации VEGF-1 более чем на 23,2 % с 10 на 30 сутки МИПИ выступает предиктором оценки по шкале NIHSS 4 балла и более на 180-е сутки заболевания (чувствительность — 92,3 %, специфичность — 54,3 %).

**Список литературы**

1. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Системная нейрореабилитация больных, перенесших мозговую ишемический инсульт // *Материалы XIII Междунар. конфер. «Актуальные направления в неврологии»*. Судак, 2011. С. 77—82.
2. Brainin, M., & Zorowitz, R. D. Advances in stroke: Recovery and rehabilitation // *Stroke*. 2013. 44(2), 311—313. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000342.
3. Estimated Impact of Emergency Medical Service Triage of Stroke Patients on Comprehensive Stroke Centers. An Urban Population-Based Study / Brian S. Katz, Opeolu Adeoye, Heidi Sucharew [et al.] // *Ibid*. 2017; 48: 2164—2170. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015971>.
4. Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients With Unknown Vessel Status. Use of Prehospital Triage Scores / Eckhard Schlemm, Martin Ebinger, Christian H. Nolte [et al.] // *Ibid*. 2017; 48: 2184—2191. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017281.
5. Translational Stroke Research. Vision and Opportunities / Francesca Bosetti, James I. Koenig, Cenk Ayata [et al.] // *Ibid*. 2017; 48. Doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017112>.
6. Motor Recovery Prediction With Clinical Assessment and Local Diffusion Homogeneity After Acute Subcortical Infarction / Gang Liu, Shuangquan Tan, Chao Dang, [et al.] // *Ibid*. 2017; 48: 2121—2128. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017060.
7. Repetitive Task Training for Improving Functional Ability After Stroke: A Major Update of a Cochrane Review / J. Harrison, C. J. Sutton, S. Tishkovskaya [et al.] // *Stroke*. 2017; 48: e102—e103; doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016503.

8. One-Year Incidence, Time Trends, and Predictors of Recurrent Ischemic Stroke in Sweden From 1998 to 2010. An Observational Study / Lisa Bergström, Anna-Lotta Irewall, Lars Söderström [et al.] // *Ibid.* 2017; 48: 2046—2051. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016815>.

9. Miller E. C., Blum C., Rostanski S. K. Developing a Stroke Center // *Ibid.* 2017; 48: e155—e156. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017745.

10. Mishchenko T. S., Kutikov O. E. Dynamics of stroke incidence and mortality in Ukraine according to data of 2014 // *Materials of 24 European Stroke Conference*. Vienna, Austria, 13—15 may, 2015: 165.

11. Vladimir Hachinski and on behalf of the World Stroke Organization. Stroke and Potentially Preventable Dementias

Proclamation. Updated World Stroke Day Proclamation // *Stroke*. 2015; 46: 3039—3040. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011237>.

*Надійшла до редакції 31.07.2017 р.*

---

**МЕДВЕДКОВА Светлана Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина; e-mail: s.medvedkova@gmail.com

**МІЄДВІЄДКОВА Svitlana**, MD, PhD, Associate Professor of Department of Nervous Diseases of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: s.medvedkova@gmail.com