

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 клинико-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 10th, 30th, 90th and 180th day of disease, computed tomography of the brain. The level of VEGF-1 in blood serum was determined on the 10th and 30th 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 180th day of CHIS were 4 points and more, on the 10th day differed by lower meaning of criteria ΔVEGF-1 in comparison with the patients with indexes as for NIHSS Scale on the 180th 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 10th till 30th day of CHIS on more than 23.2 % is the predictor of value as for NIHSS Scale 4 points and more on the 180th 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 Δ VEGF-1, отражающий динамику данного показателя: Δ 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 mRS 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 Δ VEGF-1 составило $-0,25$ [-0,42; -0,12].

Относительно неблагоприятные варианты функционального исхода раннего восстановительного периода МИПИ в форме значений по mRS ≥ 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 Δ 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).

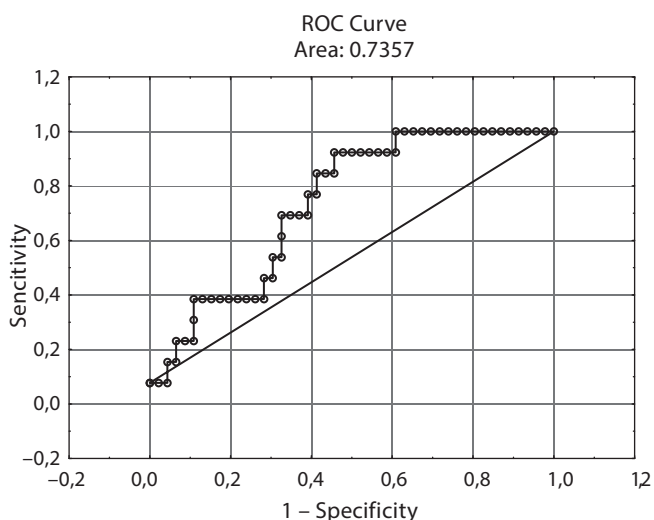


Рис. 1. Результаты ROC-анализа информативности ΔVEGF-1 для прогнозирования уровня неврологического дефицита на 180-е сутки МИПИ

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

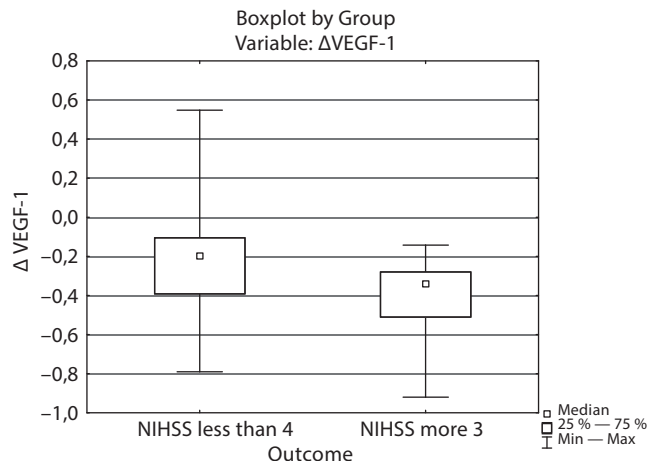


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня ΔVEGF-1 в группах больных с различными уровнями неврологического дефицита на 180 сутки заболевания ($p < 0,05$)

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

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

УДК 616.857:612.421.7

О. А. Мяловицька, Ю. П. Дідкова
**ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ МІГРЕНІ**

Е. А. Мяловицкая, Ю. П. Дидкова
**Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных
с различными формами мигрени**

O. Mialovytska, Yu. Didkova
Features of bioelectric activity of the brain in patients with different forms of migraine

Статтю присвячено вивченню біоелектричної активності головного мозку у хворих з різними формами мігрені, ускладненими мігренозним статусом. Було проведено ЕЕГ-картування 32 хворим з різними формами мігрені. ЕЕГ-реєстрацію проводили в період між приступами в стані спокійної бадьорості з закритими очима та з виконанням функціональних проб. Було проаналізовано такі частотні діапазони: δ-ритм, θ-ритм, α-ритм, β-ритм. Оцінювали спектральні потужності ритмів в лобних, тім'яних, скроневих, потиличних ділянках півкуль головного мозку.

На ґрунті проведеного ЕЕГ-картування пацієнтів з різними формами мігрені виявлено зниження реактивності кори великих півкуль по α-ритму, що більш активно проявлялось в групі пацієнтів з мігреною без аури, а також активацію у цих пацієнтів повільнохвильової активності. За аналізом даних картограм виявлено, що активація повільнохвильових діапазонів та пригнічення α-частот спостерігались переважно в лобно-скроневих зонах з обох боків. Можна зробити висновок, що така особливість локалізації змін питомої ваги основних ритмів ЕЕГ лежить в основі формування типових зон виникнення нападу головного болю при мігрени з переважанням в скроневоблобних ділянках. При цьому цілком можливо, що часті приступи мігренозної цефалгії можуть приводити до тривалого пригнічення α-ритму та активації повільнохвильової активності.

Ключові слова: мігрень, мігренозний статус, ЕЕГ-картування, частотний діапазон ритмів, повільно-хвильова активність, швидко-хвильова активність головного мозку

Статья посвящена изучению биоэлектрической активности головного мозга у больных с различными формами мигрени, осложненными мигренозным статусом. Было проведено ЭЭГ-картирование 32 больным с различными формами мигрени. ЭЭГ-регистрацию проводили в период между приступами в состоянии спокойной бодрости с закрытыми глазами и с выполнением функциональных проб. Были проанализированы следующие частотные диапазоны: δ-ритм, θ-ритм, α-ритм, β-ритм. Оценивали спектральные мощности ритмов в лобных, теменных, височных, затылочных областях полушарий головного мозга.

На основе проведенного ЭЭГ-картирования пациентам с различными формами мигрени выявлено снижение реактивности коры больших полушарий по α-ритму, которое более активно проявлялось в группе пациентов с мигренью без ауры, а также активацию у этих пациентов медленно-волновой активности. В результате анализа данных картограм обнаружено, что активация медленно-волновых диапазонов и угнетение α-частот наблюдались преимущественно в лобно-височных зонах с обеих сторон. Можно сделать вывод, что такая особенность локализации изменения удельного веса основных ритмов ЭЭГ лежит в основе формирования типичных зон возникновения приступа головной боли при мигрени с преобладанием в височно-лобных областях. При этом не исключено, что вследствие частых приступов мигренозной цефалгии может возникать длительное подавление α-ритма и активация медленно-волновой активности.

Ключевые слова: мигрень, мигренозный статус, ЭЭГ-картирование, частотный диапазон ритмов, медленно-волновая активность, быстро-волновая активность головного мозга

The article deals with the study of bioelectric activity of the brain in patients with various forms of migraine, complicated by status migrainosus. The EEG-mapping was performed for 32 patients with different forms of migraine. The EEG registration was carried out between the attacks. Patients were calm and active and performed functional tests. The following frequency ranges were analyzed: delta rhythm, theta rhythm, alpha rhythm, beta rhythm. The spectral powers of the rhythms in the frontal, parietal, temporal, occipital regions of the cerebral hemispheres were evaluated.

The results of EEG-mapping showed that patients with different forms of migraine demonstrated a decrease in reactivity of the cerebral cortex as per fast-wave indices, which was even more prominent in a group of patients with migraine without aura, as well as the activation of slow-wave activity in these patients. Analysis of the data of cartograms shows that activation of slow-wave ranges and alpha frequency inhibition was observed predominantly in the frontal-temporal zones on both sides. It proves that such peculiarity of localization of changes in the specific weight of the major rhythms of EEG may form typical zones of headache attack, accompanying migraines with predominance in the temporal-frontal areas. It is quite possible that frequent attacks of migrainous cephalgia can lead to prolonged inhibition of the fast-wave components of the main rhythm and the activation of slow wave activity.

Key words: migraine, status migrainosus, EEG-mapping, frequency range of rhythms, slow-wave activity, fast-wave activity of the brain