

DOI: 10.26693/jmbs06.02.087

УДК 616.831-005.1-036.1-021.3-037-07:577.112

Кузнєцов А. А.

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ВАСКУЛЯРНОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ А У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ

Запорізький державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України,
Україна

titus3.05@gmail.com

Мета – оцінити інформативність сироваткової концентрації васкулярного ендотеліального фактору росту А у визначенні короткострокового прогнозу у пацієнтів в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі консервативної терапії.

Матеріал та методи дослідження. Проведено проспективне, когортне, порівняльне дослідження 89 пацієнтів в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі консервативної терапії. Оцінку рівня неврологічного дефіциту здійснювали за шкалою Full Outline of Unresponsiveness, шкалою Глазго та шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США. Візуалізацію церебральних структур здійснювали методом комп'ютерної томографії. Протягом 24 годин з моменту госпіталізації проводили забір лабораторних зразків крові з наступним визначенням вмісту васкулярного ендотеліального фактору росту А (vascular endothelial growth factor А – VEGF-A) в сироватці крові методом імуноферментного аналізу. В якості комбінованих клінічних кінцевих точок реєстрували раннє клініко-неврологічне погіршення та несприятливий вихід гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (4-6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21-шу добу захворювання). Статистична обробка результатів здійснювалася інструментами кореляційного аналізу, логістичного регресійного аналізу, ROC-аналізу.

Результати. Пацієнти з несприятливими варіантами перебігу та виходу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу відрізнялися більш високою сироватковою концентрацією VEGF-A в 1-шу добу з моменту госпіталізації, при цьому даний показник прямо корелював з обсягом інтрацеребральної геморагії ($R=0,21$, $p<0,01$), обсягом вторинного внутрішньомозкового крововиливу ($R=0,29$, $p<0,01$) та загальним обсягом інтракраніальної геморагії ($R=0,31$, $p<0,01$). Встановлено, що оцінка вмісту VEGF-A в сироватці крові разом з нейровізуалізаційними показниками (вираженість

латеральної дислокації серединних структур мозку, обсяг вторинного внутрішньомозкового крововиливу) у складі розробленої мультипредикторної логістичної регресійної моделі дозволяє визначати індивідуальний ризик раннього клініко-неврологічного погіршення з точністю 89,9% ($AUC\pm SE$ (95% ДІ) = $0,91\pm 0,04$ (0,83–0,96), $p<0,0001$).

Висновки. Вміст VEGF-A в сироватці крові пацієнтів з спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом в 1-шу добу з моменту госпіталізації є інформативним додатковим показником для прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, васкулярний ендотеліальний фактор росту, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу» (№ держ. реєстрації 0113U000798) та «Удосконалення діагностики, лікування та прогнозування гострих та хронічних форм порушень мозкового кровообігу на різних етапах захворювання» (№ держ. реєстрації 0118U007145).

Вступ. Попри суттєві досягнення фундаментальних нейронаук, клінічної ангіоневрології та нейрохірургії, мозковий геморагічний інсульт залишається однією з найбільш складних проблем сучасної медицини, впевнено посідаючи провідні позиції в структурі причин смертності та інвалідизації дорослого населення у більшості країн світу, при цьому найрозповсюдженішою формою зазначеної патології є спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив (ССВМК) [1]. Важливою складовою заходів з удосконалення надання допомоги пацієнтам з ССВМК є розробка інформативних критеріїв визначення короткострокового прогнозу в якості складової підґрунтя для вибору оптимальної лікувальної тактики [2]. З огляду на

вище наведене вельми доцільним вбачається пошук біомаркерів, які асоційовані з ризиком несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії [3].

Провідну роль в реалізації механізмів вторинного ушкодження церебральних структур у хворих на ССВМК відіграє прозапальна активація [4]. Разом із тим, внутрішньомозкова гематома ініціює синтез та активну секрецію широкого кола не тільки прозапальних цитокінів, але й інших сигнальних молекул, у т.ч. поліпептидних факторів росту [5]. Центральне місце в спектрі зазначених молекул займає васкулярний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor А – VEGF-А), який є гетеродимером глікопротеїнової природи і синтезується широким спектром клітин. Васкулярний ендотеліальний фактор росту А, реалізуючи потужні мітогенні ефекти щодо ендотеліальних клітин, стимулює ангиогенез [6]. Сучасна концепція поглядів щодо модулюючого впливу VEGF-А на перебіг гострих фокальних судинних уражень головного мозку, у т.ч. інтрацеребральної геморагії, містить положення про дуальність («двуликість») ефектів VEGF-А, спрямованість яких в першу чергу залежить від фази захворювання [7]. Так, в найгострішому періоді внутрішньомозкового крововиливу VEGF-А підвищує проникність гемато-енцефалічного бар'єру, чим сприяє збільшенню набряку мозку [8, 9], тоді як у подальшому в спектрі церебротропних впливів VEGF-А вже домінують нейропротективні ефекти [10]. Разом із тим вивченню прогностичної цінності вмісту VEGF-А в сироватці крові хворих на спонтанний внутрішньомозковий крововилив приділяється недостатня увага. У літературні наявні відомості щодо досить обмеженої кількості поодиноких досліджень в даній галузі, більшість з яких містить результати зіставлення сироваткової концентрації VEGF-А переважно з відносно віддаленими наслідками гострої інтрацеребральної геморагії [11-14], при цьому відсутні роботи, присвячені вивченню інформативності сироваткової концентрації VEGF-А у верифікації короткострокового прогнозу, зокрема в аспекті оцінки доцільності детекції зазначеного показника в клінічній практиці для прогнозування перебігу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії.

Мета дослідження – оцінити інформативність сироваткової концентрації васкулярного ендотеліального фактору росту А у визначенні короткострокового прогнозу у пацієнтів в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі консервативної терапії.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети на базі відділення гострих

порушень мозкового кровообігу комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради проведено проспективне, когортне, порівняльне дослідження із залученням 89 хворих (48 чоловіків та 41 жінка, вік – 66 (59; 74) років) на мозковий геморагічний інсульт. Критеріями включення у дослідження були наступні: 1) спонтанний (гіпертензивний) супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; 2) госпіталізація у термін ≤ 24 години від дебюту захворювання; 3) підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз встановлювався за даними комплексного клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Оцінку рівня неврологічного дефіциту проводили в динаміці перебігу гострого періоду захворювання з використанням шкали коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR), шкали коми Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS) та шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS). Церебральні структури візуалізували методом комп'ютерної томографії за допомогою апаратів Siemens Somatom Spirit (Федеративна Республіка Німеччина) або Toshiba Asteion (Японія). Обсяг внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїду, вираженість латеральної дислокації (ЛД) серединних структур мозку – як середнє від зсуву прозорої перетинки та епіфізу, обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) – за наступною формулою: $ОВВШК = e^{(IVHS/5)}$, де IVHS – значення сумарного балу за шкалою Intraventricular Hemorrhage Scale. Загальний обсяг інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ) визначали шляхом сумачії ОВМК та ОВВШК. Всі пацієнти також були оглянуті нейрохірургом.

У дослідження не включали пацієнтів, які відповідали наступним критеріям: 1) наявність в анамнезі гострих порушень мозкового кровообігу; 2) внутрішньомозковий крововилив, обумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку або прийомом антикоагулянтної терапії; 3) гостре фокальне ураження церебральних структур іншого генезу та локалізації; 4) наявність

показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; 5) захворювання запального (у т.ч. інфекційного) генезу на момент госпіталізації 6) злякисні новоутворення; 7) декомпенсована соматична патологія.

Протягом 24 годин з моменту госпіталізації всім пацієнтам проводили забір лабораторних зразків крові натще для визначення сироваткової концентрації васкулярного ендотеліального фактору росту А. Зазначені дослідження здійснювали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «Elabscience®» (USA) на імуноферментному комплексі «ImmunoChem-2100» (USA) в клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету.

В якості оптимальної лікувальної тактики за результатами консультації нейрохірурга була обрана консервативна терапія, яку пацієнти отримували згідно уніфікованого клінічного протоколу надання спеціалізованої допомоги хворим на спонтанний внутрішньомозковий крововилив, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України №275 від 17.04.2014 року. В динаміці перебігу гострого періоду ССВМК реєстрували випадки раннього клініко-неврологічне погіршення (РКНП), за яке вважали збільшення вираженості загально-мозкового синдрому у вигляді зниження сумарного балу за шкалою коми FOUR ≥ 2 та/або поглиблення неврологічного дефіциту у вигляді збільшення сумарного балу за NIHSS ≥ 4 та/або летальний вихід протягом 48 годин з моменту госпіталізації. Вихід гострого періоду ССВМК визначали на 21-шу добу захворювання за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS), при цьому в якості несприятливого виходу розглядали значення 4-6 балів за mRS – комбінована клінічна кінцева точка, яка інтегрує випадки летального виходу (6 балів за mRS) та несприятливого функціонального виходу у вигляді глибокої інвалідизації (4-5 балів за mRS). З дослідження виключали пацієнтів з підтвердженою аневризмою чи артеріо-венозною мальформацією церебральних судин, а також у разі верифікації екстрацеребральної причини летального виходу за результатами патолого-анатомічного дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ804I382130ARCN10J) та MedCalc (version 18.2.1). Оскільки розподіл більшості досліджуваних показників відрізнявся від нормального за критерієм Шапіро-Уїлка, дескриптивна статистика подана у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Міжгрупові відмінності оцінювали за критерієм Манна-Уїтні. Використовували кореля-

ційний аналіз з розрахунком коефіцієнту рангової кореляції Спірмена, логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз. Визначали показники чутливості (Se – sensitivity), специфічності (Sp – specificity) та відносного ризику (BP). Критичним для відхилення нульових гіпотез вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження. В загальній когорті пацієнтів значення клініко-нейровізуалізаційних показників на момент включення в дослідження були наступними: сумарний бал за шкалою коми FOUR – 15 (14; 16), сумарний бал за GCS – 13 (12; 15), сумарний бал за NIHSS – 14 (10; 17), ОБМК – 12,1 (5,6; 24,6) мл, ЛД – 2,0 (0,0; 4,0) мм, ОБВШК – 6,0 (0,0; 16,4) мл, ЗОІКГ – 21,5 (10,4; 46,0) мл. Вміст VEGF-A в сироватці крові пацієнтів з ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації становив 257,2 (118,4; 452,6) пг/мл.

На підставі кореляційного аналізу встановлено, що сироваткова концентрація VEGF-A асоційована з ОБМК ($R=0,21$, $p < 0,01$), ОБВШК ($R=0,29$, $p < 0,01$) та ЗОІКГ ($R=0,31$, $p < 0,01$). Також проведено аналіз вмісту VEGF-A в сироватці крові залежно від тяжкості ураження церебральних структур. Так, рівень сироваткової концентрації VEGF-A в групі пацієнтів з ОБМК > 30 мл ($n=20$) був вище в 2,2 рази (464,2 (282,4; 615,7) пг/мл проти 215,9 (102,7; 419,2) пг/мл в групі пацієнтів з ОБМК ≤ 30 мл, $p=0,0023$), в когорті хворих з ОБВШК > 15 мл ($n=23$) – вище в 2,1 рази (441,0 (282,3; 618,1) пг/мл проти 208,7 (105,6; 416,0) пг/мл у хворих з ОБВШК ≤ 15 мл, $p=0,0035$), в групі пацієнтів з ЗОІКГ > 40 мл ($n=25$) – вище в 2,6 рази (487,3 (271,6; 653,0) пг/мл проти 186,7 (91,0; 373,6) пг/мл у хворих з ЗОІКГ ≤ 40 мл, $p < 0,0001$).

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано у 18 (20,2%) хворих. Зазначена субкогорта пацієнтів в 1-шу добу з моменту госпіталізації достовірно відрізнялася від групи хворих без РКНП за наступними показниками: сумарний бал за шкалою коми FOUR (14 (14; 15) проти 16 (14; 16), $p=0,0036$), сумарний бал за GCS (12 (11; 13) проти 14 (12; 15), $p=0,0307$), ОБМК (45,7 (13,6; 70,8) мл проти 11,1 (5,4; 18,1) мл, $p=0,0004$), ЛД (4,5 (2,5; 6,4) мм проти 1,5 (0,0; 3,0), $p=0,0002$ мм, р), ОБВШК (30,0 (11,8; 41,0) мл проти 3,3 (0,0; 11,0) мл, $p=0,0002$), ЗОІКГ (73,3 (51,5; 101,2) мл проти 15,5 (8,8; 30,0) мл, $p < 0,0001$), вміст VEGF-A в сироватці крові (577,0 (443,7; 667,5) пг/мл проти 215,0 (102,2; 371,6) пг/мл, $p < 0,0001$). Відмінності сумарного балу за NIHSS мали ознаки тенденції (17 (14; 19) проти 14 (10; 17), $p=0,0524$).

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ризик РКНП у пацієнтів з ССВМК визначають сумарний бал

за шкалою коми FOUR (ВШ (95% ДІ) = 0,614 (0,439–0,859), $p=0,0043$), сумарний бал за GCS (ВШ (95% ДІ) = 0,710 (0,536–0,940), $p=0,0167$), ОВМК (ВШ (95% ДІ) = 1,043 (1,019–1,068), $p=0,0005$), ЛД (ВШ (95% ДІ) = 1,722 (1,297–2,286), $p=0,0002$), ОВВШК (ВШ (95% ДІ) = 1,086 (1,042–1,131), $p=0,0001$), ЗОІКГ (ВШ (95% ДІ) = 1,049 (1,026–1,072), $p<0,0001$), сироваткова концентрація VEGF-A (ВШ (95% ДІ) = 1,006 (1,003–1,008), $p=0,0001$). Згідно результатів множинного логістичного регресійного аналізу серед наведених вище параметрів незалежну асоціацію з ризиком РКНП підтверджено для ЛД (ВШ (95% ДІ) = 1,438 (1,003–2,061), $p=0,0484$), ОВВШК (ВШ (95% ДІ) = 1,066 (1,025–1,109), $p=0,0016$) та вмісту VEGF-A в сироватці крові (ВШ (95% ДІ) = 1,004 (1,000–1,007), $p=0,0354$). Для прогнозування РКНП у хворих на ССВМК зазначені показники інтегровано у мультипредикторну математичну модель, яка становить собою рівняння бінарної логістичної регресії і має наступний вигляд:

$$\beta = -4,835 + 0,362 * \text{Pred1} + 0,064 * \text{Pred2} + 0,004 * \text{Pred3},$$

де $-4,835$ – вільний член рівняння (β_0); Pred1 – вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку (мм); Pred2 – обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововилив (мл); Pred3 – сироваткова концентрація VEGF-A (пг/мл)

На підставі ROC-аналізу визначено порогове значення β ($>-1,669$), яке виступає інтегральним предиктором клініко-неврологічного погіршення у хворих на ССВМК протягом 48 годин з моменту госпіталізації (чутливість – 88,9%, специфічність – 80,3%). Оцінку інформативності та якості розробленої математичної моделі здійснено за наступними показниками: рівень значущості тесту Хосмера-Лемешова $p=0,8898$; точність прогнозування (питома вага істинно позитивних та істинно негативних результатів) – 89,9%; $AUC \pm SE$ (95% ДІ) = $0,91 \pm 0,04$ (0,83–0,96), $p<0,0001$ (рис. 1).

Раннє клініко-неврологічне погіршення в групі пацієнтів зі значенням $\beta >-1,669$ ($n=30$) було зафіксовано в 53,3% випадків проти лише 3,4% в когорті хворих зі значенням $\beta <-1,669$ (ВР (95% ДІ) = 15,73 (3,87–63,98), $p=0,0001$).

Встановлено, що розроблена модель множинної логістичної регресії характеризується більш високим значенням показника AUC порівняно з окремими предикторами, що входять до її складу (рис. 2).

Несприятливий вихід гострого періоду ССВМК у вигляді значення 4-6 балів за mRS на 21-шу добу захворювання зареєстровано у 48 (53,9%) пацієнтів. В структурі зазначеної комбінованої клінічної кінцевої точки домінували випадки несприятливого функціонального виходу у вигляді значення 4-5 балів за mRS (72,9%), питома вага летального виходу протягом гострого періоду захворювання

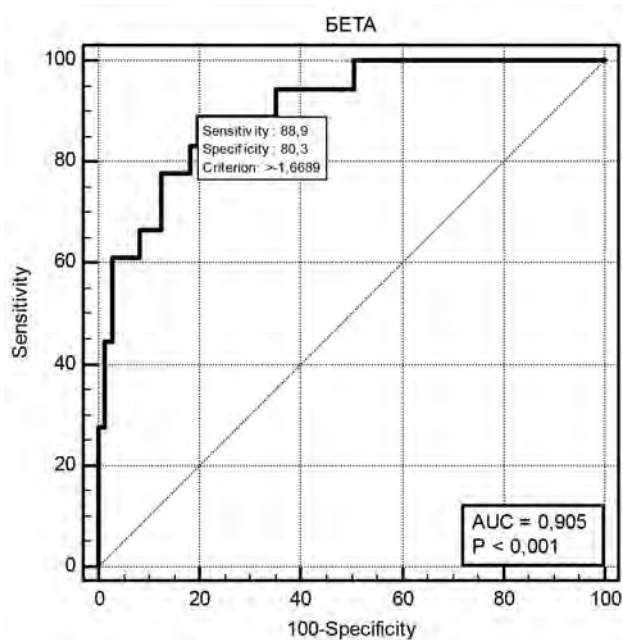


Рис. 1. ROC-крива розробленої мультипредикторної математичної моделі для визначення індивідуального ризику раннього клініко-неврологічного погіршення у хворих на ССВМК, яка враховує ініціальні нейровізуалізаційні показники (вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку, обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововилив) та вміст VEGF-A в сироватці крові в 1-шу добу з моменту госпіталізації

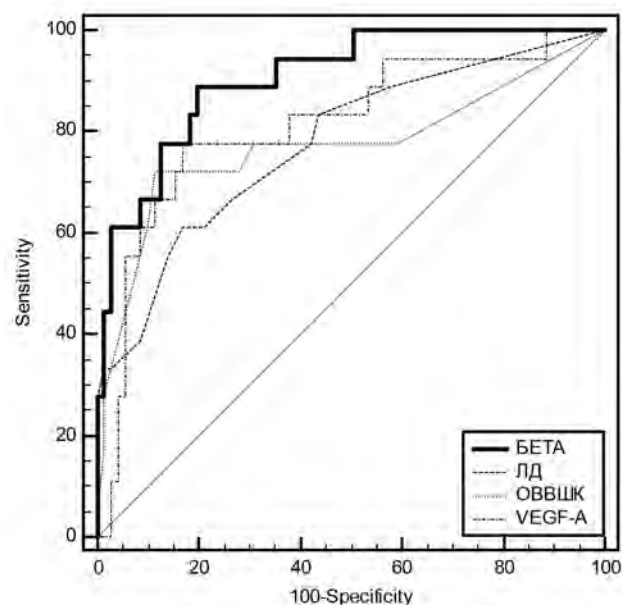


Рис. 2. Порівняльний аналіз інформативності розробленої моделі множинної логістичної регресії та окремих предикторів, які входять до її складу, у визначенні індивідуального ризику раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів з ССВМК

склала 27,1%. Проведено аналіз сироваткової концентрації VEGF-A у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії. Встановлено, що пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав несприятливий вихід, в 1-шу

добу з моменту госпіталізації відрізнялися за вмістом VEGF-A в сироватці крові (349,5 (149,2; 565,0) пг/мл проти 164,4 (102,7; 365,0) пг/мл, $p=0,0167$). Пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав летальний вихід, в 1-шу добу з моменту госпіталізації також відрізнялися за сироватковою концентрацією VEGF-A (574,3 (370,1; 672,4) пг/мл проти 223,1 (111,4; 420,7) пг/мл, $p=0,0012$), тоді як відмінності даного показника між пацієнтами з різними варіантами функціонального виходу (4-5 балів за mRS та 0-3 бали за mRS) мали ознаки тенденції та не досягали критичного рівня статистичної значущості (271,6 (130,6; 456,8) пг/мл проти 164,4 (102,7; 365,0) пг/мл, $p=0,1903$). Згідно результатів множинного логістичного регресійного аналізу показник вмісту VEGF-A в сироватці крові пацієнтів з ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації не було включено до складу мультипредикторних логістичних регресійних моделей для прогнозування виходу гострого періоду захворювання.

Обговорення отриманих результатів. Згідно результатів проведеного дослідження пацієнти з несприятливими варіантами перебігу (РКНП) та виходу гострого періоду ССВМК (4-6 балів за mRS) вже в 1-шу добу з моменту госпіталізації достовірно відрізнялися більш високим вмістом VEGF-A в сироватці крові, при цьому даний показник прямо корелював з ініціальною тяжкістю ураження церебральних структур. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників. Так, у роботі G. Yang et al. (2016) виявлено взаємозв'язок між більш високим вмістом VEGF-A в сироватці крові хворих на гіпертензивний внутрішньомозковий крововилив та тяжчим ушкодженням головного мозку (за даними клініко-неврологічного дослідження) і відповідно гіршим функціональним статусом на момент виписки зі стаціонару [11]. У дослідженні J. Zheng et al. (2017) продемонстровано вплив ОБМК на вміст VEGF-A в сироватці крові пацієнтів з ССВМК в перші 3 доби від дебюту захворювання [13]. Проведене дослідження дозволило деталізувати структуру взаємозв'язків між сироватковою концентрацією VEGF-A та кількісними нейровізуалізаційними показниками, зокрема показано, що на вміст VEGF-A в сироватці крові хворих на ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації впливає не тільки ОБМК, але й ОБВШК.

На підставі множинного логістичного регресійного аналізу виявлено незалежну асоціацію між сироватковою концентрацією VEGF-A та ризиком РКНП – це дозволило розробити високочутливу мультипредикторну модель для прогнозування РКНП на тлі консервативної терапії, яка враховує сукупність нейровізуалізаційних показників (ЛД, ОБВШК) разом з вмістом VEGF-A в сироватці крові хворих на ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації і характеризується точністю 89,9% ($AUC = 0,91$, $p<0,0001$). На підставі порівняльного

ROC-аналізу встановлено, що розроблена модель множинної логістичної регресії відрізняється більш високим значенням показника AUC порівняно з окремими предикторами, що входять до її складу. Таким чином, оцінка вмісту VEGF-A в сироватці крові пацієнтів з ССВМК в 1-шу добу з моменту госпіталізації сприяє підвищенню точності нейровізуалізаційної верифікації прогнозу перебігу гострого періоду захворювання. Також можливим є застосування розробленої мультипредикторної моделі для розрахунку кількісного показника ризику РКНП на тлі консервативної терапії, який вимірюється у діапазоні від 0 (дуже низька ймовірність) до 1 (надзвичайно висока ймовірність) і визначається за наступною формулою: $y = \exp(\beta) / [1 + \exp(\beta)]$, де y – ймовірність РКНП на тлі консервативної терапії, β – значення рівняння бінарної логістичної регресії. Виявлений взаємозв'язок між вмістом VEGF-A в сироватці крові в 1-шу добу з моменту госпіталізації та ризиком РКНП може бути обумовлений тим, що в альтеративну фазу внутрішньомозкового крововиливу VEGF-A підвищує проникність гемато-енцефалічного бар'єру і тим самим сприяє збільшенню набряку мозку [7-9]. Разом із тим, за даними множинного логістичного регресійного аналізу не виявлено незалежної асоціації між вмістом VEGF-A в сироватці крові пацієнтів в 1-шу добу з моменту госпіталізації та ризиком несприятливих варіантів виходу гострого періоду захворювання, що з найбільшою ймовірністю обумовлено варіабельною реалізацією широкого спектру церебротропних ефектів VEGF-A у відносно відділеній перспективі на тлі ССВМК.

Висновки

1. Вміст VEGF-A в сироватці крові пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом корелює з тяжкістю ураження церебральних структур і є інформативним додатковим показником для прогнозування перебігу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії.
2. Оцінка сироваткової концентрації VEGF-A разом з нейровізуалізаційними показниками (вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку, обсяг вторинного внутрішньоплуночкового крововиливу) у складі розробленої мультипредикторної логістичної регресійної моделі дозволяє визначати індивідуальний ризик раннього клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії з точністю 89,9% ($AUC \pm SE$ (95% ДІ) = $0,91 \pm 0,04$ (0,83-0,96), $p<0,0001$).

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка диференційованого підходу до вибору оптимальної лікувальної тактики у пацієнтів з ССВМК з урахуванням індивідуального ризику раннього клініко-неврологічного погіршення.

References

1. de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2020; 24(1): 45. doi: 10.1186/s13054-020-2749-2
2. Kim JY, Bae HJ. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Management. *J Stroke*. 2017; 19(1): 28-39. doi: 10.5853/jos.2016.01935
3. Senn R, Elkind MS, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38(6): 395-409. doi: 10.1159/000366470
4. Chaudhary N, Pandey AS, Wang X, Xi G. Hemorrhagic stroke-Pathomechanisms of injury and therapeutic options. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25(10): 1073-1074. doi: 10.1111/cns.13225
5. Hu S, Wu G, Zheng J, Liu X, Zhang Y. Astrocytic thrombin-evoked VEGF release is dependent on p44/42 MAPKs and PAR1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 509(2): 585-589. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.12.168
6. Shim JW, Madsen JR. VEGF Signaling in Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(1): 275. doi: 10.3390/ijms19010275
7. Geiseler SJ, Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(5): 1362. doi: 10.3390/ijms19051362
8. Shi W, Wang Z, Pu J, Wang R, Guo Z, Liu C, et al. Changes of blood-brain barrier permeability following intracerebral hemorrhage and the therapeutic effect of minocycline in rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 110(Pt 2): 61-67. doi: 10.1007/978-3-7091-0356-2_12
9. Huang T, Chen B, Zeng ZM. [VEGF-transfected hBMSCs Aggravate Early Brain Edema in Cerebral Hemorrhage Rats]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020; 51(5): 622-629. [Chinese]. doi: 10.12182/20200960605
10. Zhou J, Liu T, Guo H, Cui H, Li P, Feng D, et al. Lactate potentiates angiogenesis and neurogenesis in experimental intracerebral hemorrhage. *Exp Mol Med*. 2018; 50(7): 1-12. doi: 10.1038/s12276-018-0113-2
11. Yang G, Shao GF. Elevated serum IL-11, TNF α , and VEGF expressions contribute to the pathophysiology of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). *Neurol Sci*. 2016; 37(8): 1253-1259. doi: 10.1007/s10072-016-2576-z
12. Sobrino T, Arias S, Rodríguez-González R, Brea D, Silva Y, de la Ossa NP, et al. High serum levels of growth factors are associated with good outcome in intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29(12): 1968-1974. doi: 10.1038/jcbfm.2009.182
13. Zheng J, Sun J, Yang L, Zhao B, Fan Z. The potential role of vascular endothelial growth factor as a new biomarker in severe intracerebral hemorrhage. *J Clin Lab Anal*. 2017; 31(5): e22076. doi: 10.1002/jcla.22076
14. Bernstein JE, Savla P, Dong F, Zampella B, Wiginton JG 4th, Miulli DE, et al. Inflammatory Markers and Severity of Intracerebral Hemorrhage. *Cureus*. 2018; 10(10): e3529. doi: 10.7759/cureus.3529

УДК 616.831-005.1-036.1-021.3-037-07:577.112

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА А У ПАЦИЕНТОВ
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО
ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ**

Кузнецов А. А.

Резюме. Цель – оценить информативность сывороточной концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста А в определении краткосрочного прогноза у пациентов в остром периоде спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК) на фоне консервативной терапии.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное, когортное, сравнительное исследование 89 пациентов в остром периоде спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния на фоне консервативной терапии. Оценку уровня неврологического дефицита осуществляли по шкале комы Full Outline of Unresponsiveness, шкале комы Глазго и шкале инсульта Национального института здоровья США. Визуализацию церебральных структур осуществляли методом компьютерной томографии. В течение 24 часов с момента госпитализации проводили забор лабораторных образцов крови с последующим определением содержания васкулярного эндотелиального фактора роста А (vascular endothelial growth factor А – VEGF-A) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. В качестве комбинированных клинических конечных точек регистрировали раннее клинико-неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (4-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сутки заболевания). Статистическая обработка результатов осуществлялась инструментами корреляционного анализа, логистического регрессионного анализа, ROC-анализа.

Результаты. Пациенты с неблагоприятными вариантами течения и исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния отличались более высокой сывороточной концентрацией VEGF-A в 1-е сутки с момента госпитализации, при этом данный показатель прямо коррелировал с объемом интрацеребральной геморрагии ($R=0,21$, $p<0,01$), объемом вторичного внутрижелудочкового кровоизлияния ($R=0,29$, $p<0,01$) и общим объемом интракраниальной геморрагии ($R=0,31$, $p<0,01$). Установлено, что оценка содержания VEGF-A в сыворотке крови вместе с нейровизуализационными показателями (выраженность латеральной дислокации срединных структур мозга, объем вторичного внутрижелудочкового кровоизлияния) в составе разработанной мультипредикторной логистической регрессионной модели позволяет определять индивидуальный риск раннего клиничко-неврологического ухудшения с точностью 89,9% ($AUC \pm SE$ (95% ДИ) = $0,91 \pm 0,04$ (0,83-0,96), $p<0,0001$).

Выводы. Содержание VEGF-A в сыворотке крови пациентов с спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием в 1-е сутки с момента госпитализации является информативным дополнительным показателем для прогнозирования раннего клиничко-неврологического ухудшения на фоне консервативной терапии.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, васкулярный эндотелиальный фактор роста, прогноз.

UDC 616.831-005.1-036.1-021.3-037-07:577.112

Prognostic Value of Serum Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor A in Patients in Acute Period of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage
Kuznietsov A. A.

Abstract. *The aim of the study* – to evaluate the informativeness of serum vascular endothelial growth factor A levels in detection of short-term prognosis in acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage on the ground of conservative treatment.

Materials and methods. Prospective cohort comparative study of the 89 patients in acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage was done on the ground of conservative treatment. The evaluation of neurological deficit level was performed by using Full Outline of Unresponsiveness coma scale, Glasgow scale and National Institute of Health Stroke Scale. Cerebral brain structures visualization was made by computed tomography. During 24 hours of hospitalization serum samples were collected and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) was measured by using ELISA method. Early neurological deterioration and unfavorable acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage period outcome (4-6 score by modified Rankin scale on the 21st day of the disease) were registered as combined clinical endpoints. Statistical operation was made with the help of correlation analysis, logistic regression analysis, ROC-analysis.

Results. Patients with unfavorable course and spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage acute period outcome were characterized by higher serum VEGF-A values on the 1st day from admission, that correlates with the volume of intracerebral hemorrhage ($R=0,21$, $p<0,01$), volume of secondary intraventricular hemorrhage ($R=0,29$, $p<0,01$) and total volume of intracranial hemorrhage ($R=0,31$, $p<0,01$). It was detected that evaluation of VEGF-A serum concentrations together with neurovisualization parameters (midline shift severity, volume of secondary intraventricular hemorrhage) as a part of multipredictive logistic regression model allow to detect individual risk of early neurological deterioration with the accuracy 89,9% ($AUC \pm SE$ (95% CI) = $0,91 \pm 0,04$ (0,83-0,96), $p<0,0001$).

Conclusions. Serum VEGF-A levels in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage on the 1st day from admission is an informative additional parameter for prognosis of early neurological deterioration on the ground of conservative treatment.

Keywords: intracerebral hemorrhage, vascular endothelial growth factor, functional prognosis.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.02.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування