

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831-005.4-036.11-06:616.24-002]-07:616.153.96-073.537.9

Архипкин А.А.¹, Лянг О.В.^{1,2}, Кочетов А.Г.^{1,2}

ФЕТАЛЬНЫЕ БЕЛКИ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, Москва; ²ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва

Поиск лабораторных предикторов пневмонии у больных с ишемическим инсультом является актуальной задачей. Такими биомаркерами могут быть фетальные белки. Целью данного исследования было определение значимости фетальных белков альфа-фетопротейна (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЭА), СА 19-9, СА 125, СА 15-3, СА 72-4, CYFRA 21-1 в прогнозе развития пневмонии у больных с ишемическим инсультом. В исследование было включено 216 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, у которых в 1-е сутки от начала развития заболевания измеряли уровень фетальных белков электрохемилюминесцентным методом. Показано, что из всех исследуемых белков и осложнений ишемического инсульта наибольшей значимостью в прогнозе развития пневмонии обладает СА 72-4, отношение шансов (ОШ) относительно других фетальных белков составило 0,460 (95% ДИ 0,267–0,791; $p = 0,005$), относительно других осложнений – 0,629 (95% ДИ 0,433–0,913; $p = 0,015$). Пороговое значение СА 72-4 по развитию пневмонии составило 0,82 (95% ДИ 0,68–0,96; $p = 0,011$) ЕД/мл. При более низком уровне СА 72-4 повышается риск развития пневмонии, при более высоком существует статистически значимая вероятность отсутствия развития пневмонии. Пороговое значение было ниже референсного интервала (РИ), который в проведенном исследовании составил 0,85–1,42 ЕД/мл. Определение уровня СА 72-4 у пациентов в 1-е сутки после возникновения инсульта может быть рекомендовано для выявления группы повышенного риска развития пневмонии и проведения дополнительных терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: ишемический инсульт; пневмония; фетальные белки.

A.A. Arkhipkin¹, O.V. Liang^{1,2}, A.G. Kochetov^{1,2}

THE FETAL PROTEINS IN PROGNOSIS OF DEVELOPMENT OF PNEUMONIA IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

¹The research institute of cerebral vascular pathology and stroke of the N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia; ²The peoples' friendship university of Russia, 117198 Moscow, Russia

The searching of laboratory predictors of pneumonia in patients with ischemic stroke is an actual issue. The fetal proteins can be such biomarkers. The study was carried out to determine significance of such fetal proteins as alpha-fetoprotein, cancerous embryonic antigen, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 72-4, CYFRA 21-1 for prognosis of development of pneumonia in patients with ischemic stroke. The study included sampling of 216 patients in acute period of ischemic stroke. All patients were measured level of fetal proteins in first day from onset of disease using electrochemiluminescence immunoassay. It is demonstrated that CA 72-4 has the most significance for prognosis of development of pneumonia from all analyzed proteins and complications of ischemic stroke. The probability ratio relatively to other fetal proteins added up to 0.460 (CL 95% 0.267-0.791, $p=0.011$), to other complications - 0.629 (CL 95% 0.433-0.913, $p=0.015$). The threshold value of CA 72-4 for development of pneumonia added up to 0.82 (CL 95% 0.68-0.96, $p=0.011$) U/ml. Under lower level of CA 72-4 the risk of development of pneumonia increases. Under higher level of CA 72-4 there is statistical probability of absence of development of pneumonia. The threshold value was lower than reference interval which in the study added up to 0.85-1.42 U/ml. The detection of level of CA 72-4 on first day after onset of stroke in patients can be recommended for establishing of group of high risk of development of pneumonia and implementation of therapeutic activities.

Key words: ischemic stroke; pneumonia; fetal protein

Введение. Пневмония – одно из опасных инфекционных осложнений ишемического инсульта, которое развивается у 20–40% больных, ухудшает течение инсульта и нередко приводит к летальному исходу [1, 2]. Этиологические факторы пневмонии – угнетение сознания, центральные нарушения дыхания, глотания, гемодинамические изменения кровотока в легких, иммобилизация больных, применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [3] – наблюдаются в том или ином сочетании у большинства больных, но не у всех из них развивается это осложнение.

Раннее выявление риска развития пневмонии у больного позволит врачу, помимо активизации общепри-

нятых санитарно-гигиенических и реабилитационных мероприятий, предпринять необходимые терапевтические меры, направленные на предупреждение данного осложнения, поэтому обнаружение лабораторных предикторов пневмонии у больных с ишемическим инсультом, несомненно, является актуальной задачей. Такими лабораторными предикторами могут быть фетальные белки – белки, которые в эмбриональном периоде являются регуляторами развития органов и тканей, а во взрослом организме – тонкими регуляторами гомеостаза в физиологических условиях и при патологических процессах. Они количественно отражают любые повреждения органа, требующие восстановления клеточного гомеостаза, что имеет место при ишемическом инсульте и сопутствующих ему осложнениях. Наиболее часто в современной литературе при неонкологических заболеваниях упоминаются такие фетальные белки, как альфа-фетопротейн (АФП), раково-эмбриональный антиген (РЭА), СА (Cancer antigen) 19-9, СА 125, СА 15-3, СА

Для корреспонденции:

Архипкин Александр Алексеевич, науч. сотр.
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: olyang84@gmail.com

72-4, CYFRA (фрагмент цитокератина 19) 21-1 [4–10]. Таким образом, целью данного исследования явилось определение значимости вышеперечисленных фетальных белков в прогнозе развития пневмонии у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. В исследование было включено 216 больных, поступивших в нейрореанимационное отделение ГКБ № 31. Критериями включения в исследование являлись ишемический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации, возраст больных 18 лет и старше, поступление в клинику в 1-е сутки от начала заболевания, отсутствие острых и хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации и онкологических заболеваний. При возможном проведении тромболитической терапии использовали дополнительные критерии включения и исключения в соответствии с методическими рекомендациями по проведению тромболитической терапии [11]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводили максимально унифицированную базисную терапию, по показаниям – тромболитическую и антитромботическую терапию [12]. Длительность ИВЛ у всех включенных в исследование пациентов не превышала 7 сут.

Уровень фетальных белков АФП, РЭА, СА 19-9, СА 125, СА 15-3, СА 72-4, CYFRA 21-1 определяли в сыворотке крови на закрытом автоматическом анализаторе Elecsys 2010 («Roche», Япония) электрохемилюминесцентным методом с использованием реагентов фирмы «Hitachi High-Technologies Corporation» (Япония). Кровь для исследования сразу при поступлении забирали у пациентов в вакуумные пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем, центрифугировали через 30 мин после взятия в течение 15 мин при 3000 об/мин.

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием программного обеспечения SPSS18.0, Microsoft Excel 2010 и Microsoft Access 2010.

Результаты и обсуждение. Оценка влияния фетальных белков на развитие пневмонии методом пошагового логистического регрессионного анализа показала высокую статистическую значимость обратной зависимости развития пневмонии и уровня СА 72-4 (табл. 2). Отношение шансов (ОШ) составило 0,460 (95% ДИ 0,267–0,791; $p = 0,005$), т. е. при развитии пневмонии снижалась в 0,46 раза (почти в 2 раза) вероятность повышения на концентрационную единицу уровня СА 72-4. Взаимосвязь уровня АФП и развития пневмонии по критерию Вальда ($p > 0,05$) и доверительному интервалу ОШ (пересечение 1) было статистически незначимым.

Влияние уровня СА 72-4 на развитие других наиболее часто встречающихся осложнений ишемического инсульта было оценено методом пошагового регрессионного анализа Кокса, который показал статистическую значимость обратного влияния уровня СА 72-4 именно на развитие пневмонии (табл. 3). ОШ составило 0,629 (95% ДИ 0,433–0,913; $p = 0,015$), т. е. на каждую концентрационную единицу повышения уровня СА 72-4 снижалась в 0,63 раза вероятность развития пневмонии.

Результаты регрессионного анализа Кокса, свидетельствующие об обратном влиянии уровня СА 72-4 на развитие пневмонии, подтвердились при анализе методом Каплана–Мейера. Кумулятивная вероятность отсутствия пневмонии по кривым Каплана–Мейера была выше, чем риск развития пневмонии, при более высоких уровнях СА 72-4. Анализ методом Каплана–Мейера позволил выявить пороговое значение СА 72-4 по разви-

Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение, абс. (%)
Пол:	
м.	112 (51,9)
ж.	104 (48,1)
Возраст, годы	68,4 (95% ДИ 66,8–70,1)
Локализация поражения:	
левое полушарие	91 (42,1)
правое полушарие	80 (37,0)
левое и правое полушарие	7 (3,2)
мозжечок	19 (8,8)
ствол	19 (8,8)
Сопутствующие заболевания:	
артериальная гипертония	166 (76,8)
ишемическая болезнь сердца	85 (39,4)
инсульты в анамнезе	41 (19)
мерцательная аритмия	58 (26,9)
сахарный диабет	44 (20,4)
инфаркт миокарда в анамнезе	33 (15,3)
сердечная недостаточность	15 (6,9)
Балл по NIHSS	10 (Q 5–20,5) ^{KS < 0,001}
	13,5 (95% ДИ 12–15)
Объем очага, см ³	13,8 (Q 2,8–46,5) ^{KS < 0,001}
	36,2 (95% ДИ 26,6–45,8)
Патогенетический вариант инсульта:	
атеротромботический	64 (29,6)
кардиоэмболический	59 (27,3)
лакунарный	48 (22,2)
другой известной этиологии	3 (1,4)
неизвестной этиологии	42 (19,4)
Летальный исход	73 (33,8)
Пневмония	48 (22,2)
Геморрагическая трансформация	37 (17,1)
Отек мозга	34 (15,)
Тромбоэмболия легочной артерии	18 (8,3)
Внутричерепное кровоизлияние	11 (5,1)
Инфаркт миокарда	7 (3,2)
Всего ...	216 (100)

тию пневмонии – 0,82 (95% ДИ 0,68–0,96) ЕД/мл. Статистическая значимость расхождения кривых развития пневмонии была высокой по малому уровню СА 72-4 (по критерию Бреслау $p = 0,015$) и высокому уровню СА 72-4 (по критерию Лог-Ранка $p = 0,011$).

Прогностическая ценность положительного результата порогового значения СА 72-4 менее 0,82 ЕД/мл в прогнозе пневмонии составила 50% (95% ДИ 42,9–57,1%), отрицательного результата – 68,6% (95% ДИ 62,9–75%). Вероятность того, что с уровнем СА 72-4 менее 0,82 ЕД/мл относительно уровня значений более 0,82 ЕД/мл

Таблица 2

Оценка влияния уровня фетальных белков на развитие пневмонии у больных с ишемическим инсультом методом пошагового логистического регрессионного анализа

Шаг	Фетальный белок	В	t	Критерий Вальда	f	p	ОШ	95% ДИ ОШ	
								НГ	ВГ
Шаг 1	АФП	-0,246	0,152	2,61	1	0,106	0,782	0,58	1,054
	РЭА	-0,112	0,174	0,417	1	0,519	0,894	0,635	1,257
	СА 19-9	-0,005	0,019	0,067	1	0,796	0,995	0,959	1,032
	СА 125	0,008	0,005	2,01	1	0,156	1,008	0,997	1,018
	СА 15-3	0,003	0,019	0,022	1	0,881	1,003	0,966	1,041
	СА 72-4	-0,93	0,383	5,903	1	0,015	0,395	0,186	0,835
	СУФРА 21-1	0,088	0,07	1,589	1	0,207	1,092	0,952	1,253
Шаг 7	АФП	-0,243	0,134	3,263	1	0,071	0,784	0,603	1,021
	СА 72-4	-0,777	0,277	7,868	1	0,005	0,460	0,267	0,791

Примечание. Здесь и в табл. 3: НГ – нижняя граница; ВГ – верхняя граница.

Таблица 3

Влияние уровня СА 72-4 на развитие осложнений ишемического инсульта методом пошагового регрессионного анализа Кокса

Шаг	Осложнение	В	t	Критерий Вальда	f	p	ОШ	95% ДИ ОШ	
								НГ	ВГ
Шаг 1	Летальный исход	-0,258	0,24	1,152	1	0,283	0,773	0,483	1,237
	Пневмония	-0,433	0,224	3,761	1	0,052	0,648	0,418	1,005
	Геморрагическая трансформация	-0,116	0,237	0,239	1	0,625	0,89	0,559	1,418
	Отек мозга	0,091	0,283	0,103	1	0,748	1,095	0,629	1,906
	ТЭЛА	0,483	0,357	1,839	1	0,175	1,622	0,806	3,261
	Внутричерепное кровоизлияние	0,308	0,362	0,723	1	0,395	1,361	0,669	2,766
	Инфаркт миокарда	0,344	0,46	0,561	1	0,454	1,411	0,573	3,476
Шаг 8	Пневмония	-0,463	0,19	5,938	1	0,015	0,629	0,433	0,913

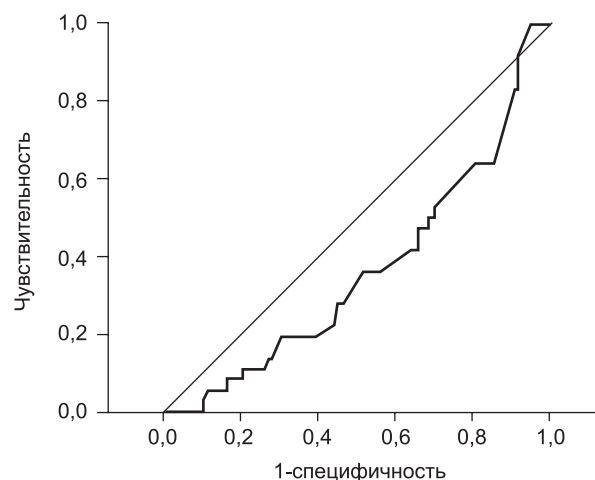
Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

разовьется пневмония, по отношению правдоподобий выше в 2,19 раза (95% ДИ 1,94–2,34; $p = 0,035$) практически у каждого второго (1,7) пациента в соответствии с индексом встречаемости правильного результата.

Характеристическая кривая показала статистическую значимость уровня СА 72-4 не в прогнозе развития пневмонии, а в отсутствие ее развития (см. рисунок). Площадь под кривой составила 0,364 (95% ДИ 0,266–0,462) при $p = 0,011$.

Для сопоставления полученного порогового значения с референсным диапазоном был проведен расчет референсного интервала (РИ). Данный подход был применен в связи с тем, что общепринятый РИ для СА 72-4 в основном предназначен для онкопатологии и зависит от метода исследования (0–6,9 ЕД/мл). РИ был перерассчитан двумя методами: 1) полуручным методом Хоффмана [13]; 2) в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической химии и отечественным стандартом (IFCC, ГОСТ Р 53022.3-2008) после итерации по нормированному отклонению с использованием амбулаторной лабораторной базы данных ООО «Научный центр ЭФИС» для получения референсной группы. Выборка для расчета РИ по СА 72-4 составила 197 субъектов, из них 48 (24,4%, 95% ДИ 18,6–30,6%) мужчин, 149 (75,6%, 95% ДИ 69,4–81,4%) женщин. Выявлено ненормальное распределение значений СА 72-4, статисти-

ческая значимость нормальности распределения составила по критерию Колмогорова–Смирнова менее 0,001. Медиана значительно отличалась от средней (4,59 ЕД/мл) и составила 1,51 (Q 1,11–3,94) ЕД/мл.



Характеристическая кривая уровня СА 72-4 по развитию пневмонии.

В соответствии с методом Хоффмана график кумулятивных частот значений СА 72-4 по линейной части кривой позволил получить уравнение регрессии:

$$Y = 0,012 \cdot X + 0,834.$$

Согласно полученному уравнению, РИ для СА 72-4 составил 0,86–2,00 ЕД/мл. По выборке, сократившейся до 94 человек после предварительной очистки с помощью нормированного отклонения после 13 итераций, РИ для СА 72-4 составил 0,85–1,42 ЕД/мл.

Полученное пороговое значение 0,82 ЕД/мл оказалось ниже РИ. Таким образом, при уровне СА 72-4 ниже РИ повышается риск развития пневмонии, при значениях СА 72-4 более 0,82 ЕД/мл существует статистически значимая вероятность отсутствия развития пневмонии у больных с ишемическим инсультом. Данные о патогенетической взаимосвязи СА 72-4 с процессами повреждения и регенерации легочной ткани в современной доступной литературе отсутствуют. Однако, если учесть, что данный фетальный белок является компонентом поверхности эпителия, полученные в настоящей работе результаты могут свидетельствовать о его участии в процессах регенерации именно легочного эпителия и о том, что СА 72-4 является маркером достаточности базовой регенерации легочного эпителия, предотвращающей развитие пневмонии.

Заключение. Результаты проведенной работы показали, что из всех исследуемых фетальных белков и осложнений ишемического инсульта наибольшей значимостью в прогнозе развития пневмонии у больных с ишемическим инсультом обладает СА 72-4. Снижение уровня СА 72-4 ниже РИ свидетельствует о повышенном риске развития данного осложнения, который может быть обусловлен недостаточной регенерацией легочного эпителия после повреждения, вызванного дыхательной недостаточностью, дисфагией, гемодинамическими нарушениями кровотока в легких, ИВЛ с последующим за указанными причинами воспалением. Таким образом, определение уровня СА 72-4 у пациентов в 1-е сутки от возникновения инсульта может быть рекомендовано для выявления группы повышенного риска. Проведение обязательных мероприятий, направленных на профилактику пневмонии и включающих предупреждение аспирации секрета носоглотки, гигиену полости рта, алгоритмы ранней активизации больных, дыхательную гимнастику и другие, не всегда оказывается эффективным. Возможно, дополнительные меры, в частности назначение иммуномодулирующей [14] и антибактериальной терапии, помогут снизить частоту возникновения пневмоний у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ценин М.В., Тахавиева Ф.В., Гайфутдинова Р.Т. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с мозговыми инсультами и методы их коррекции. *Вестник восстановительной медицины*. 2011; 6: 13–5.
2. Зверьков А.В., Зузова А.П. Особенности профилактики нозокомиальной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 2: 95–105.
3. Гнедовская Е.В., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В. Пневмония у больных с тяжелым инсультом. *Медицина неотложных состояний*. 2010; 2 (27). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-12820/article-12835>
4. Mizejewski G.J. Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232: 993–1004.
5. Kim K.N., Joo N.S., Je S.Y. et al. Carcinoembryonic antigen level can be overestimated in metabolic syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (6): 759–64.
6. Kruit A., Gerritsen W.B.M., Pot N. et al. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases*. 2010; 27: 138–46.
7. Kim H.R., Lee C.H., Kim Y.W. et al. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (6): 750–4.
8. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J. Surg. Oncol.* 2000; 75: 264–5.
9. González Vitores A.M., Encabo Duró G., Bermejo Fraile B., Olmos Miró A. Utility of tumor marker CA 72.4 in patients with chronic renal failure. *Int. J. Biol. Markers*. 1999; 14 (2): 118–21.
10. Matsubara Y., Iwashita T., Ishimatsu Y. et al. Evaluation of CYFRA 21-1 and ProGRP in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with benign lung disease. 2000; 38 (9): 659–64.
11. Скворцова В.И., ред. *Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте*: Методическое пособие. М.; 2010.
12. Рекомендации Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI) по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками 2008. *Новости медицины и фармации*. 2008; 254. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6041>
13. Katayev A., Balciza C., Seccombe D.W. Establishing Reference Intervals for Clinical Laboratory Test Results. Is There a Better Way? *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 180–6.
14. Попов А.А., Попова Е.А., Skorobogatova I.A. и др. Оптимизация интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом, осложненным тяжелой формой пневмонии. *Скорая медицинская помощь*. 2012; 1: 57–60.

REFERENCES

1. Tsenin M.V., Takhavieva F.V., Gayfudinova R.T. Violations of respiratory function in patients with cerebral stroke and methods of their correction. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2011; 6: 13–5. (in Russian)
2. Zver'kov A.V., Zuzova A.P. Especially the prevention of nosocomial pneumonia in patients with acute violation of cerebral circulation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2013; 2: 95–105. (in Russian)
3. Gnedovskaya E.V., Piradov M.A., Ryabinkina Yu.V. Pneumonia in patients with severe stroke. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2010; 2 (27). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-12820/article-12835> (in Russian)
4. Mizejewski G.J. Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232: 993–1004.
5. Kim K.N., Joo N.S., Je S.Y. et al. Carcinoembryonic antigen level can be overestimated in metabolic syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (6): 759–64.
6. Kruit A., Gerritsen W.B.M., Pot N. et al. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases*. 2010; 27: 138–46.
7. Kim H.R., Lee C.H., Kim Y.W. et al. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (6): 750–4.
8. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J. Surg. Oncol.* 2000; 75: 264–5.
9. González Vitores A.M., Encabo Duró G., Bermejo Fraile B., Olmos Miró A. Utility of tumor marker CA 72.4 in patients with chronic renal failure. *Int. J. Biol. Markers*. 1999; 14 (2): 118–21.
10. Matsubara Y., Iwashita T., Ishimatsu Y. et al. Evaluation of CYFRA 21-1 and ProGRP in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with benign lung disease. 2000; 38 (9): 659–64.
11. Skvortsova V.I., ed. *Thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke: a methodological guide*. Moscow; 2010. (in Russian)
12. Recommendations of the European Stroke Initiative (EUSI) on the management of patients with ischemic stroke and ischemic attacks 2008. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2008; 254. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6041> (in Russian)
13. Katayev A., Balciza C., Seccombe D.W. Establishing Reference Intervals for Clinical Laboratory Test Results. Is There a Better Way? *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 133: 180–6.
14. Popov A.A., Popova E.A., Skorobogatova I.A. et al. Optimization of intensive therapy of patients with ischemic stroke complicated by severe pneumonia. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2012; 1: 57–60. (in Russian)

Поступила 21.02.14

Received 21.02.14