

ПСИХИАТРИЯ. ПСИХОЛОГИЯ. НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.8-006-002.4:611-018.74

И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА — ПРЕДИКТОР ЛЕТАЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МОЗГА*

Несмотря на проведение большого количества исследований для прогнозирования клинических исходов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), стратификация риска неблагоприятных событий у пациентов с инфарктом головного мозга (ИГМ) остается несовершенной [1]. Выявление биомаркеров неблагоприятного клинического течения ИГМ может быть полезным дополнением к улучшению прогнозирования исходов острой цереброваскулярной катастрофы [2]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, или VEGF) является мощным ангиогенным гликопротеином, продуцируемым клетками эндотелия кровеносных сосудов, макрофагами, нейронами и нейроглией в ответ на гипоксическое повреждение головного мозга [3]. Определение концентрации СЭФР в крови пациентов с ИГМ может быть использовано для отбора кандидатов на проведение тромболитической терапии, так как повышенная проницаемость сосудов ассоциирована с высоким риском кровоизлияний и отека мозга [4]. В то же время установлен нейропротекторный эффект СЭФР, связанный с активацией неоангиогенеза в зоне ишемической полутени, а также с непосредственной стимуляцией нейрогенеза в зоне инфаркта мозга [5, 6].

Гончар Ирина Анатольевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, неврологический отдел; e-mail: goncharirina@gmail.com

Прудывус Игорь Степанович — научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, неврологический отдел; ведущий специалист, СЗАО «CompIT Technologies»; e-mail: igor@compit.by

Степанова Юлия Игоревна — канд. мед. наук, доцент, Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: st.juli@tut.by.com

* Финансирование исследования, результаты которого отражены в статье, выполнено частично за счет средств темы НИР «Разработать и внедрить протокол диагностики и коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с острыми ишемическими инсультами в зависимости от степени атеротромботического поражения артерий и артериальной гипертензии» № ГР 20113014 от 06.09.2011 г. (ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения» подпрограммы «Сердце и сосуды») (2011–2015 гг.), а также за счет личных средств Гончар И. А. в рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Кардиоваскулярные факторы риска клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов с ишемическим инсультом», запланированной в 2011 г.

© И. А. Гончар, И. С. Прудывус, Ю. И. Степанова, 2013

Цель исследования — определение влияния экспрессии СЭФР на выживаемость пациентов в течение 180 суток после развития ИГМ.

Методы. Проведено проспективное исследование с участием 44 пациентов с острым ИГМ, поступивших в 1 неврологическое (инсультное) отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в течение 48 ч от момента появления симптомов. Ишемический инсульт диагностировали на основании клинических и нейровизуализационных данных (компьютерная или магнитно-резонансная томография). Всем пациентам выполнили дуплекснографию экстракраниальных артерий и транскраниальную доплерографию. У пациентов или их представителей получено письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

При зачислении пациентов с ИГМ в исследование данные о клинических симптомах инсульта, анамнезе заболевания, результатах параклинического обследования вносили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты. Оценка предполагаемых причин инсульта осуществляли с использованием критериев TOAST [7], клинический вариант ИГМ — по Оксфордской классификации инсульта [8]. Медиана длительности пребывания в инсультном отделении составила 12 суток. Тяжесть вызванного инсультом неврологического дефицита учитывали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) в 1-е и 12-е сутки лечения. Первичным конечным результатом считали смерть пациента в течение 180 суток после развития инсульта. Сбор всех клинических, демографических, нейровизуализационных, лабораторных данных, а также окончательное определение варианта исхода ИГМ выполнены слепо относительно результатов определения СЭФР в крови пациентов с ИГМ.

Взятие образцов венозной крови осуществляли в пробирки, содержащие 3,8%ный раствор цитрата натрия, в первые сутки пребывания пациента в инсультном отделении, с 8.00 до 8.30 ч утра. Кровь центрифугировали при 2500 оборотах в минуту в течение 15 минут. Затем отделяли плазму, образцы которой немедленно замораживали при температуре -20°C до проведения исследования. Определение содержания СЭФР выполняли на иммуноферментном анализаторе «BioТес» (США) с использованием иммуноферментной тест-системы «R&D Systems». Медиана времени от момента появления симптомов ИГМ до взятия венозной крови составила 23,5 ч.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета R V.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования) распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. В противном случае данные представляли в виде медианы и квартилей. Для оценки значимости различий качественных параметров в группах выживших и умерших в течение 180 суток пациентов использовали точный критерий Фишера. Для определения порогового значения СЭФР для дихотомического разделения по подгруппам использовали ROC-анализ. Выживаемость больных оценивали по методу Каплана—Майера. Доверительный интервал точечной оценки выживаемости определяли исходя из доверительно-го интервала соответствующего значения функции риска. Сравнение выживаемости в подгруппах выполняли с использованием лог-ранг теста. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. С февраля по октябрь 2011 г. в исследование были включены 44 пациента с ИГМ (22 мужчины и 22 женщины); средний возраст — $70,3 \pm 9,5$ лет. Возраст

добровольцев контрольной группы составил $56,0 \pm 6,2$ лет, что было несколько меньше, чем у пациентов с инсультом, однако статистически значимые взаимосвязи между возрастом обследованных и уровнем СЭФР отсутствовали.

Характеристики включенных в исследование пациентов с инсультом представлены в таблице. Во время лечения в клинике скончался один пациент с ИГМ. Четыре из пяти летальных исходов развились после выписки пациентов из инсультного отделения: на 31, 43, 95 и 114-е сутки наблюдения. Все 5 смертей были связаны с сердечно-сосудистой патологией. Стеноз $\geq 30\%$ просвета магистральной артерии мозга, ответственный за развитие соответствующей клинической картины инсульта, диагностировали у 18 (40,9%) пациентов, из которых 4 скончались. Увеличение суммы баллов по шкале NIHSS ≥ 7 как при поступлении в стационар, так и при выписке ассоциировано с увеличением риска летального исхода в течение 180 суток ($p = 0,006$ и $p < 0,001$ соответственно). Ряд клинических характеристик был связан с развитием неблагоприятного исхода ОНМК: тотальный инсульт в каротидном бассейне ($p = 0,007$), фибрилляция предсердий ($p = 0,031$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,048$).

Таблица. Характеристики пациентов с ИГМ

Характеристики	Все пациенты ($n = 44$)	Выжившие пациенты ($n = 39$)	Умершие пациенты ($n = 5$)	P
Возраст, годы	$70,3 \pm 9,5$	$69,5 \pm 9,6$	$76,8 \pm 6,4$	НЗ
Мужской пол, чел.	22 (50,0%)	19 (48,7%)	3 (60,0%)	НЗ
ИГМ в КБА	31 (70,5%)	27 (69,2%)	4 (80,0%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	20 (45,5%)	17 (43,6%)	3 (60,0%)	НЗ
Оценка < 7 баллов по шкале NIHSS при поступлении	27 (61,4%)	27 (69,2%)	0 (0%)	0,006
Оценка < 7 баллов по шкале NIHSS при выписке	33 (75,0%)	33 (84,6%)	0 (0%)	$<0,001$
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	5 {4; 9}	5 {3; 8}	20 {14; 20}	$<0,001$
Оценка по шкале NIHSS при выписке, баллы	3 {2; 6}	3 {2; 5}	14 {12; 42}	$<0,001$
СЭФР, пг/мл	229 {151; 292}	242 {173; 241}	143 {127; 152}	0,009
СЭФР ≤ 222 пг/мл	20 (45,5%)	15 (38,5%)	5 (100,0%)	0,014
Гиперхолестеринемия $> 5,0$ ммоль/л	13 (29,5%)	12 (31,6%)	1 (20,0%)	НЗ
Гипертриглицеридемия $> 1,7$ ммоль/л	27 (61,4%)	23 (60,5%)	4 (80,0%)	НЗ
Тромбоцитопения $< 150 \times 10^9$ /л	11 (25,0%)	9 (23,7%)	2 (40,0%)	НЗ
Атеротромботический ИГМ	23 (52,3%)	21 (53,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	10 (22,7%)	7 (17,9%)	3 (60,0%)	НЗ
Малый глубинный ИГМ	7 (15,9)	7 (17,9%)	0 (0%)	НЗ
Смешанной этиологии	4 (9,1%)	4 (10,3%)	0 (0%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	11 (25,0%)	10 (25,6%)	1 (20,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	5 (11,3%)	2 (5,1%)	3 (60,0%)	0,007

Характеристики	Все пациенты (n = 44)	Выжившие пациенты (n = 39)	Умершие пациенты (n = 5)	p
Парциальный инсульт в КБА	20 (45,5%)	19 (48,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Лакунарный синдром	7 (15,9%)	7 (17,9%)	0 (0%)	НЗ
Вертебробазилярный синдром	12 (27,3%)	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Стеноз БЦА > 30%	18 (40,9%)	14 (35,9%)	4 (80,0%)	НЗ
ТИА или инсульт в анамнезе	4 (9,1%)	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Стенокардия	4 (9,1%)	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	4 (9,1%)	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	15 (34,1%)	12 (30,8%)	3 (60,0%)	0,031
Застойная сердечная недостаточность	22 (50,0%)	17 (43,6%)	5 (100,0%)	0,048
Артериальная гипертензия 3 ст.	12 (27,3%)	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Патология периферических артерий	7 (15,9%)	5 (12,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Сахарный диабет	10 (22,7%)	8 (20,5%)	2 (40,0%)	НЗ
Ожирение	10 (22,7%)	9 (23,1%)	1 (20,0%)	НЗ
Курение	5 (12,8%)	4 (10,5%)	1 (20,0%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ТИА — транзиторная ишемическая атака; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Уровень СЭФР в 1-е сутки госпитализации достоверно превышал аналогичный параметр контрольной группы: 229 {152; 292} и 57,2 {45,9; 67,3} пг/мл соответственно; $p = 0,001$. При этом концентрация СЭФР в крови пациентов с летальным исходом, развившимся в течение 180 суток после ИГМ, была ниже, чем у выживших: 143 {127; 152} и 242 {173; 241} пг/мл соответственно; $p = 0,009$ (рис. 1).

С использованием метода ROC-анализа определено пороговое значение содержания СЭФР в крови пациентов с ИГМ, рассчитанное как среднее логарифмированного ряда значений биомаркера — 222 пг/мл. Обнаружено, что уровень СЭФР в первые 48 ч инсульта ≤ 222 пг/мл достоверно повышает вероятность летального исхода в течение 180 суток; $p = 0,014$.

В ходе анализа выживаемости (рис. 2) выявлено, что 180-суточная выживаемость составила 0,750 (95% ДИ {0,582; 0,966}) для пациентов с уровнем СЭФР ≤ 222 пг/мл и 1,0 — для лиц с более высокой концентраций СЭФР в крови в первые сутки лечения. Различия выживаемостей в подгруппах с различным уровнем СЭФР при сроке наблюдения 180 суток статистически значимы; $p = 0,001$.

Обсуждение. На пилотном этапе исследования показано, что содержание СЭФР выше у пациентов с начальным атеротромботическим стенозированием экстракраниальных артерий, не достигающим 30% просвета заинтересованной артерии [9], причем эта закономерность сохранялась как при включении, так и при выключении из анализа данных пациентов с ИГМ при фибрилляции предсердий.

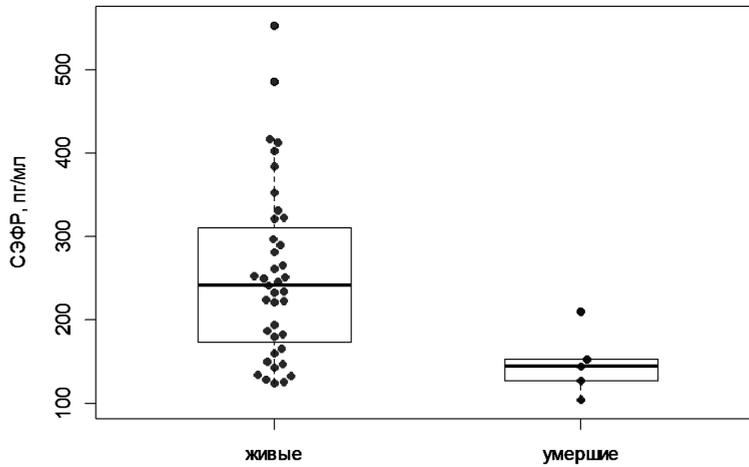


Рис. 1. Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста у выживших и умерших пациентов с ИГМ ($n = 44$).

ИГМ — инфаркт головного мозга, СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

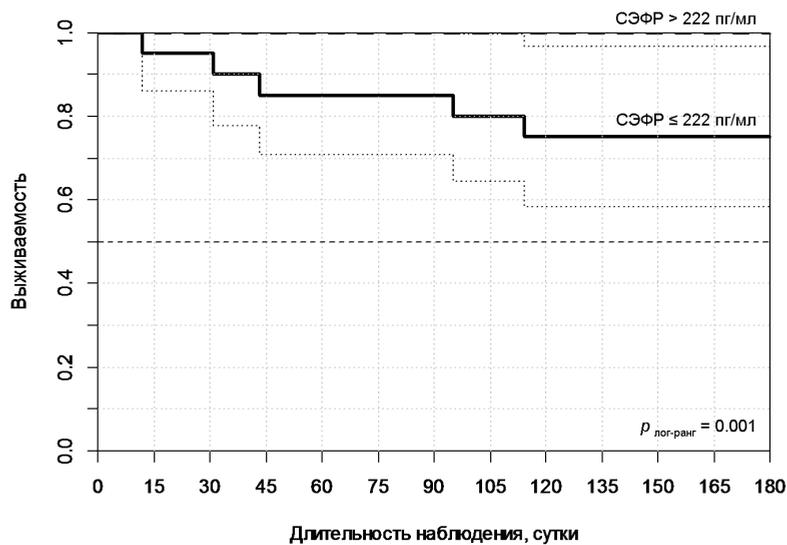


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана—Майера пациентов с ИГМ в зависимости от уровня СЭФР в крови ($n = 44$).

ИГМ — инфаркт головного мозга, СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

----- Выживаемость пациентов с ИГМ при уровне СЭФР ≤ 222 пг/мл.

————— Выживаемость пациентов с ИГМ при уровне СЭФР > 222 пг/мл.

В недавно опубликованных работах продемонстрировано, что высокий уровень СЭФР независимо от патогенетического подтипа ИГМ ассоциирован с микрокровоизлияниями в зону инфаркта [4], которые принято связывать с патологией мелких артерий различного происхождения [10]. Известно, что СЭФР стимулирует трансэндотелиальную миграцию лимфоидных клеток из кровеносных и лимфатических сосудов в ткани, индуцирует пролиферацию эндотелиоцитов и подавление их апоптоза, способствуя премобилизации сосудов [11]. В нервной ткани СЭФР наряду с другими факторами роста вызывает рост новых микрососудов в ишемизированной зоне, регулирует взаимодействие внеклеточного матрикса, соединительной ткани, внутриклеточной воды и интерстициальной жидкости, увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Необходимо отметить, что новые капилляры, окружающие зону ИГМ, не всегда заполнены эритроцитами, хотя их образование увеличивает выживаемость при экспериментальном инфаркте мозга [12]. Неоангиогенез при ИГМ может иметь нейротекторный эффект не только вследствие увеличения мозгового кровотока, но и в связи с увеличением миграции макрофагов в зону инфаркта для удаления некротических масс [3]. Высказывалось мнение о том, что выработка СЭФР в ответ на церебральную ишемию ослабляется с возрастом из-за снижения активности VEGF-рецепторов в мозге пожилых животных [13]. В нашем исследовании отсутствовала значимая взаимосвязь уровня СЭФР с возрастом обследованных ($p = 0,169$). В то же время повышенная пролиферативная активность эндотелия, сопровождающаяся избыточной экспрессией эндотелиального фактора роста, ассоциирована с высоким риском прогрессирования артериовенозных мальформаций головного мозга и вызываемых ими клинических осложнений [14].

Клинических исследований, посвященных роли СЭФР в прогнозе течения заболевания у пациентов с ИГМ, совсем немного. В статье S. C. Lee с соавт. [15] проанализирована взаимосвязь концентрации СЭФР и функционального исхода инсульта. Исследование выполнено на выборке из 89 пациентов с лакунарным ишемическим инсультом и 91 — с атеротромботическим. Показано, что увеличение продукции СЭФР в первые 24 ч ИГМ ассоциировано с клиническим улучшением по шкале NIHSS через 3 месяца.

Таким образом, до настоящего времени не проводились исследования роли сосудистого эндотелиального фактора роста как предиктора выживаемости пациентов, перенесших острый инфаркт мозга. В доступной литературе отсутствовали данные о пороговом значении СЭФР, позволяющие стратифицировать пациентов с ИГМ в группу с неблагоприятным исходом постинсультного периода. В этом, как представляется, и состоит новизна проведенного исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в совершенствовании среднесрочной стратификации риска летального исхода у больных с ИГМ. Это особенно актуально для пациентов с наличием клинических предикторов неблагоприятного исхода инсульта: застойной сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, тотального инсульта в бассейне сонных артерий, выраженности неврологического дефицита ≥ 7 баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения.

Литература

1. Тибеккина Л. М., Кочетова О. А., Войтов В. В., Щербук Ю. А. К вопросу клинико-неврологической характеристики инсультов // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2009. Вып. 3. С. 174–179.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
3. Bogoslovsky T, Spatz M., Chaudhry A. et al. Stromal-Derived Factor-1 α Correlates With Circulating Endothelial Progenitor Cells and with Acute Lesion Volume in Stroke Patients // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 618–625.
4. Dassan P, Brown M. M., Gregoire S. et al. Association of Cerebral Microbleeds in Acute Ischemic Stroke with High Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor // Arch Neurol. 2012. P. 1–4. doi:10.1001/archneurol.2012.459. Accessed 12.07.2012.
5. Calvo C. F., Fontaine R. H., Soueid J. et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis // Genes & Dev. 2011. Vol. 25. P. 831–844.
6. Cucchiara B. L., Messe S. R., Sansing L. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 2332–2336.
7. Adams H. P. Jr., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. 1993. Vol. 24. P. 35–41.
8. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // Lancet. 1991. Vol. 337. P. 1521–1526.
9. Гончар И. А., Степанова Ю. И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста у пациентов с некардиоэмболическим инфарктом мозга при начальном атеросклеротическом поражении церебральных артерий // Военная медицина. 2011. Вып. 4. С. 36–39.
10. Jeon S. B., Kwon S. U., Cho A. H. et al. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke // Neurology. 2009. Vol. 73. P. 1638–1644.
11. Mineur P., Colige A. C., Deroanne C. F. et al. Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic agents // J. Cell. Biol. 2007. Vol. 1179. P. 1261–1273.
12. Krupinski J., Kaluza J., Kumar P. et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke // Stroke. 1994. Vol. 25. P. 1794–1798.
13. Gao P., Shen F., Gabriel R. A. et al. Attenuation of Brain Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Mediated Angiogenesis and Neurogenesis in Aged Mice // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 3596–3600.
14. Урыков А. Д., Артифексова А. А., Трошин В. Д. Экспрессия факторов роста в эндотелиоцитах артериовенозных мальформаций и артериальных аневризм как маркерный признак их дифференциальной диагностики // СТМ. 2011. Вып. 1. С. 51–54.
15. Lee S. C., Lee K. Y., Kim Y. J. et al. Serum VEGF levels in acute ischaemic strokes are correlated with long-term prognosis // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. P. 45–51.

Статья поступила в редакцию 19 февраля 2013 г.