

Влияние уровня альфа-фетопротейна на прогноз выживаемости и функционального восстановления после ишемического инсульта

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Представлены результаты влияния уровня альфа-фетопротейна на прогноз развития летального исхода и степень функционального восстановления у больных в остром периоде ишемического инсульта. Показано, что низкий уровень альфа-фетопротейна, менее 1,53 мЕ/мл связан с повышенным риском летального исхода (отношение шансов = 1,7; $p=0,012$). Повышение уровня альфа-фетопротейна выше указанного порогового значения статистически значимо повышает вероятность выживания больных, а дальнейшее повышение – более 2,28 мЕ/мл – связано с последующим хорошим функциональным восстановлением по модифицированной шкале Рэнкина (отношение шансов = 1,4; $p=0,001$) и индексу Бартел (отношение шансов = 1,49; $p<0,001$). Для повышения вероятности выживания и хорошего функционального восстановления в терапии больных с ишемическим инсультом с низким уровнем альфа-фетопротейна важное место могут занять лекарственные препараты на основе альфа-фетопротейна. Определение концентрации альфа-фетопротейна в первые сутки от начала развития ишемического инсульта позволяет предположить исход заболевания, а также скорректировать метаболическую терапию с целью повышения вероятности выживания и хорошего функционального восстановления.

Ключевые слова: альфа-фетопротейн, ишемический инсульт, летальный исход, функциональное восстановление, метаболическая терапия, референтный интервал, индекс Бартел.

Введение. В настоящее время одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем является ишемический инсульт в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом неблагоприятных клинических и функциональных исходов заболевания [2, 3]. Ишемический инсульт сопровождается процессами повреждения и регенерации клеток, которые активируют синтез ряда фетальных белков. Один из таких белков – альфа-фетопротейн (АФП) – который продуцируется в высоких концентрациях клетками желточного мешка и печени плода, а у взрослых обнаруживается в печеночной ткани и фолликулярной жидкости в небольшом количестве [1]. Основными его функциями являются транспортная, регуляторная, иммуномодулирующая [12, 15, 16]. В настоящее время определение уровня АФП используется в онкологическом и пренатальном скрининге [10]. При этом биологическая функциональность АФП позволяет предположить его участие в состояниях, сопровождающихся массивным повреждением клеток, каким и является ишемический инсульт. На сегодняшний день в доступной литературе практически отсутствует информация об исследованиях, посвященных изучению значимости АФП у больных с ишемическим инсультом, кроме пилотных исследований, проведенных ранее авторами представляемого исследования [4–6], что обусловило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования. Определить влияние уровня альфа-фетопротейна на прогноз развития летального исхода и степень функционального восстановления у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. В исследование были включены 216 человек (12 мужчин и 104 женщины), в возрасте $68,4 \pm 2,5$ лет, поступивших в нейрореанимационное отделение городской клинической больницы № 31, г. Москвы. Критериями включения в исследование являлись ишемический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации, поступление в клинику в 1-е сутки от начала заболевания, отсутствие острых и хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации и онкологических заболеваний. Всем пациентам проводилась максимально унифицированная базисная терапия, по показаниям проводилась тромболитическая и антитромботическая терапия [9]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Функциональное восстановление оценивали по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел [13] на 21 сутки. Количество пациентов с хорошим исходом по шкале Рэнкина (до 2 баллов) на 21 сутки составило 70 (32,4%) человек, с отсутствием хорошего исхода – 146 (67,6%) человек. Количество пациентов с хорошим исходом по индексу Бартел (75–100 баллов) на 21 сутки составило 93 (43,1%) человека, с отсутствием хорошего исхода – 123 (56,9%) человека.

Таблица

Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Значение
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 гипертензия	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 (12–15)
Объем очага, см ³		13,8 (Q 2,8–46,5)KS<0,001
		36,2 (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%)

Определение уровня АФП проводили в сыворотке крови на закрытом автоматическом анализаторе «Elecsys 2010» фирмы «Roche» (Япония) высокочувствительной электрохемилюминисцентной методикой с использованием реагентов фирмы «Hitachi High-Technologies Corporation» (Япония).

В связи с тем, что общепринятый референтный интервал для АФП в основном предназначен для онкопатологии и зависит от методики исследования (0–7,29 мЕ/мл), был проведен его перерасчет по двум методикам: первой – полуручной – Хоффмана [14]; второй – в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической химии и отечественным государственным стандартом (ГОСТ) Р 53022.3-2008 после итерации по нормированному отклонению с использованием амбулаторной лабораторной базы данных общества с ограниченной ответственностью «Научный центр ЭФИС» для получения референтной группы. Выборка для расчёта референтного интервала по АФП составила 339 субъектов, из них 135 (39,8%, 95% доверительный интервал (ДИ) 34,7–45,1%) мужчин, 204 (60,2%, 95% ДИ 54,9–65,3%) женщины, возраст составил по медиане 56 (Q 48–64) лет. Полуручная методика Хоффмана показала значения референтного интервала 0,88–4,49 мЕ/мл. По выборке, полученной с помощью методики предварительной очистки нормированного отклонения после 14 итераций, составившей 242 субъекта, референтный интервал для АФП составил 0,59–3,78 мЕ/мл. Результаты данной методики расчёта референтного интервала АФП, наиболее близкого к рекомендованным отечественным ГОСТом Р 53022.3-2008,

были сопоставимы с результатами, полученными с помощью методики Хоффмана, и использовались при дальнейшем анализе.

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

Результаты и их обсуждение. Летальный исход наблюдался у 73 (33,8%) человек, наиболее часто он регистрировался на 8 сутки (Q 4,8–15), основной его причиной был отек мозга.

Пошаговый регрессионный анализ Кокса позволил выявить статистическую значимость обратного влияния уровня АФП на развитие летального исхода (B=–0,324), отношение шансов (ОШ) составило 0,72 (95% ДИ 0,53–1,0; p=0,046). Методика Каплана–Мейера позволила выявить пороговое значение АФП по развитию летального исхода – 1,53 (95% ДИ 1,07–1,99) мЕ/мл.

Прогностическая ценность положительного результата порогового значения АФП менее 1,53 мЕ/мл в прогнозе летального исхода составила 48,3% (95% ДИ 36,3–50,4%), отрицательного результата 74,6% (95% ДИ 68,2–80,5%). Характеристическая кривая по развитию летального исхода подтвердила статистическую значимость уровня АФП не в прогнозе летального исхода, а в прогнозе обратного состояния – выживаемости, кривая находилась ниже диагональной опорной линии (рис.). Таким образом, с повышением уровня АФП более 1,53 мЕ/мл растёт вероятность выживания у больных с ишемическим инсультом.

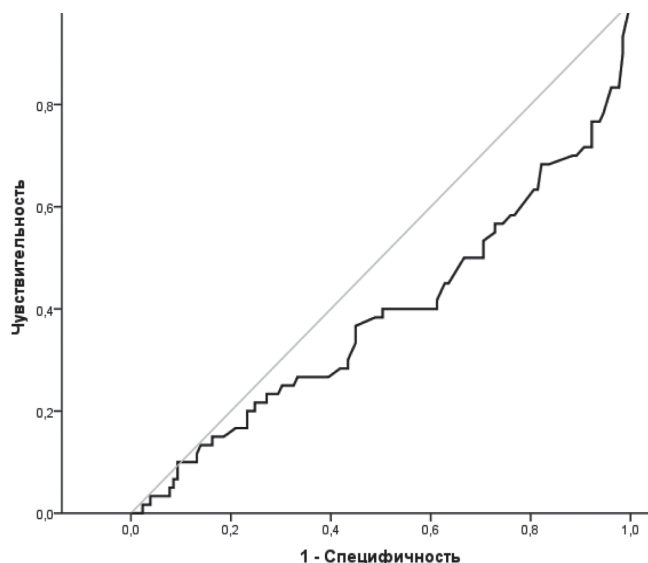


Рис. Характеристическая кривая уровня АФП по развитию летального исхода

Для оценки влияния АФП на функциональное восстановление по шкале Рэнкина проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. ОШ составило 1,40 (95% ДИ 1,14–1,71; $p=0,001$). Регрессионный анализ Каплана–Мейера позволил выявить пороговое значение АФП в прогнозе хорошего функционального восстановления по шкале Рэнкина – 2,28 (95% ДИ 2,07–2,45) мЕ/мл. Прогностическая ценность положительного результата порогового значения АФП более 2,28 мЕ/мл в прогнозе функционального восстановления по шкале Рэнкина составила 49,3% (95% ДИ 41,8–56,7%), отрицательного результата 70,4% (95% ДИ 63,4–76,9%). Характеристическая кривая по прогнозу тяжести состояния подтвердила статистическую значимость уровня АФП в прогнозе хорошего функционального восстановления по шкале Рэнкина. Площадь под кривой составила 0,646 (95% ДИ 0,563–0,729; $p=0,001$).

Результаты пошагового логистического регрессионного анализа Каплана–Мейера и характеристические кривые для АФП по индексу Бартел были аналогичны результатам исследования по шкале Рэнкина. Поэтому пороговое значение уровня АФП в прогнозе хорошего функционального исхода по индексу Бартел было принято идентичное полученному пороговому значению по шкале Рэнкина: 2,28 мЕ/мл. Это пороговое значение оказалось статистически более значимым при оценке прогноза хорошего функционального восстановления по индексу Бартел, чем по шкале Рэнкина. ОШ составило 1,49 (95% ДИ 1,20–1,84; $p<0,001$). Прогностическая ценность положительного результата значения АФП более 2,28 мЕ/мл в прогнозе функционального восстановления по индексу Бартел составила 48,8% (95% ДИ 41,4–56,2%), отрицательного результата 73,3% (95% ДИ 66,5–79,6%).

Заключение. Полагаем, что АФП является маркером достаточности транспортных и клеточных регенеративных процессов, необходимых для восстановления повреждённых тканей и предотвращения необратимости повреждения. Низкий уровень АФП, менее 1,53 мЕ/мл, связан с повышенным риском летального исхода. Повышение уровня АФП выше указанного порогового значения статистически значимо повышает вероятность выживания больных, а дальнейшее повышение, более 2,28 мЕ/мл, связано с последующим хорошим функциональным восстановлением по шкале Рэнкина и индексу Бартел. Для повышения вероятности выживания и хорошего функционального восстановления в терапии больных с ишемическим инсультом с низким уровнем АФП возможно, после проведения соответствующих клинических исследований, важное место займут препараты на основе АФП, нашедшие сегодня применение в терапии аутоиммунных, желудочно-кишечных, онкологических заболеваний [7, 8, 11]. Таким образом, оценка уровня АФП в первые сутки от начала развития ишемического инсульта позволяет прогнозировать исход заболевания, а также проводить корректирующую метаболическую терапию с целью повышения вероятности выживания и хорошего функционального восстановления.

Литература

1. Абелев, Г.И. Альфа-фетопротеин: взгляд в биологию развития и природу опухолей / Г.И. Абелев // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 9 – С. 8–13.
2. Александров, В.Н. Клеточная терапия при ишемическом инсульте / В.Н. Александров [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 3 (43). – С. 199–205.
3. Архипкин, А.А. Сывороточные уровни фетальных белков по патогенетическим вариантам ишемического инсульта / А.А. Архипкин [и др.] // Мат. Всеросс. научн.-практ. конф. «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». – Самара, 2012. – С. 45–47.
4. Быкова, О.Н. Факторы риска и профилактика ишемического инсульта / О.Н. Быкова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 46–48.
5. Кочетов, А.Г. Оценка значимости фетальных белков в прогнозе развития пневмонии у больных с кардиометаболическим вариантом ишемического инсульта / Кочетов А.Г. [и др.] // Мат. конф. «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации». – Москва, 2013. – С. 25.
6. Лянг, О.В. Сравнительное исследование состава онкофетальных белков по осложнениям ишемического инсульта / Лянг О.В. [и др.] // Мат. Росс. научн.-практ. конф. «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». – Иркутск, 2011. – С. 87–88.
7. Родионов, С.Ю. Альфа-фетопротеин в комплексном лечении больных окклюзионными заболеваниями сосудов / С.Ю. Родионов [и др.] // Вестн. уральской мед. акад. науки. – 2004. – № 3. – С. 42–46.
8. Тараненко, Л.А. Применение препарата профеталь в комплексной терапии сопровождения некоторых опухолевых заболеваний / Л.А. Тараненко [и др.] // Пермский мед. журн. – 2007. – № 1–2. – С. 121–126.
9. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: методическое пособие / под ред. В.И. Скворцовой. – М., 2010. – 36 с.
10. Черешнев, В.А. Альфа-фетопротеин / В.А. Черешнев [и др.]. – Екатеринбург: УрОПАН, 2004. – 376 с.

11. Черешнев, В.А. Иммуномодулирующее действие препарата «Профеталь» на мононуклеарные лейкоциты периферической крови человека и генерированные из них дендритные клетки / В.А. Черешнев [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 3. – С. 132–140.
12. Ширшев, С.В. Белки фето-плацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций / С.В. Ширшев // Усп. совр. биол. 1993. – № 2. – С. 230–246.
13. Hacke, W. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke / W. Hacke // N. Engl. j. med. – 2008. – № 13. – P. 1317–1329.
14. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. Is there a better way? / A. Katayev [et al.] // Am. j. clin. pathol. – 2010. – № 133. – P. 180–186.
15. Mizejewski, G.J. Alpha-fetoprotein binding proteins: implications for transmembrane passage and subcellular localization / G.J. Mizejewski // LifeSci. – 1994. – № 1. – С. 1–9.
16. Thompson, C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease / C.B. Thompson // Science. – 1995. – № 267. – С. 1456–1462.

A.A. Arkhipkin, O.V. Lyang, A.G. Kochetov

Effect of level of alpha-fetoprotein in the forecast of survival and functional recovery in patients after ischemic stroke

Abstract. Here we presented the results of determining the effect of the level of alpha-fetoprotein in the forecast of development of deaths and on the degree of functional recovery in patients in the acute period of ischemic stroke. It was proven that low levels of alpha-fetoprotein, less 1,53 IU/ml is associated with an increased risk of lethal outcome (odds ratio=1,7; $p=0,012$). Elevated levels of alpha-fetoprotein above the specified threshold statistically significantly increases the probability of survival of patients and further increase more 2,28 IU/ml is associated with subsequent good functional recovery by modified Rankin scale (odds ratio=1,4; $p=0,001$) and Barthel index (odds ratio=1,49; $p<0,001$). To increase the likelihood of survival and good functional recovery in patients with acute ischemic stroke and low levels of alpha-fetoprotein the medicaments on the basis of alpha-fetoprotein can be used. Determining the concentration of alpha-fetoprotein in the early days of the development of ischemic stroke lets estimate the outcome and correct metabolic therapy in order to increase the probability of survival and good functional recovery.

Key words: alpha-fetoprotein; ischemic stroke, lethal outcome, functional recovery, metabolic therapy, reference interval, Barthel index.

Контактный телефон: 8-917-525-74-49; e-mail: olyang84@gmail.com