
РОЛЬ ФЕТАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ОТЕКА МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

А.А. Архипкин

Лаборатория ООО «Научный центр ЭФИС»
Садовая-Черногрязская ул., 16-18, Москва, Россия, 105062

О.В. Лянг, А.Г. Кочетов

Кафедра госпитальной терапии
с курсом клинической лабораторной диагностики
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Целью исследования явилось определение роли фетальных белков АФП, РЭА, СА 19-9, СА 125, СА 15-3, СА 72-4, CYFRA 21-1 в патогенезе развития клинически значимого отека мозга как основной причины летального исхода у больных с ишемическим инсультом. Выявлено, что статистическую значимость влияния на развитие отека мозга оказывает уровень СА 15-3, ОШ составило 1,058 (95%ДИ 1,011—1,107, $p = 0,015$). Пороговое значение СА 15-3 по развитию отека мозга составило 21,0 (95%ДИ 18,7—23,3) ЕД/мл. Референтный интервал для СА 15-3 в данном исследовании составил 6,53—22,2 ЕД/мл. Повышение уровня СА 15-3 выше 90 перцентилиа референтного интервала было взаимосвязано с вероятностью наличия клинически значимого отека мозга. Это может быть обусловлено участием белка СА 15-3, находящегося преимущественно на эпителиальных клетках, в межклеточных взаимодействиях клеток гематоэнцефалического барьера, нарушение которого приводит к развитию выраженного вазогенного отека мозга.

Ключевые слова: отек мозга, ишемический инсульт, фетальные белки, СА 15-3.

Введение. Отек мозга — грозное осложнение ишемического инсульта (ИИ), которое может приводить к дислокации головного мозга, компрессии жизненно важных отделов ствола мозга, что сопровождается нарастающим угнетением сознания и нередко приводит к летальному исходу. В течение первого часа ишемии развивается цитотоксический отек, при котором первичное повреждение и накопление жидкости происходит в паренхиматозных клетках головного мозга — нейронах и глиальных элементах.

Повреждение гематоэнцефалического барьера сопровождается вазогенным отеком, характеризующимся повышением содержания сывороточных белков в ткани мозга. Развитие вазогенного отека сопровождается увеличением объема мозга и вследствие этого повышением внутричерепного давления [1].

Отек мозга развивается у всех больных с ишемическим инсультом, но степень его выраженности может быть различной.

В патогенезе отека мозга важную роль могут играть фетальные белки — белки, концентрация которых во взрослом организме количественно отражает любые повреждения органа, требующие восстановления клеточного гомеостаза. Наиболее часто в современной литературе при незлокачественных заболеваниях упоминаются такие фетальные белки, как альфа-фетопротеин (АФП), раково-эмбриональный антиген (РЭА), СА (Cancerantigen) 19-9, СА 125, СА 15-3, СА 72-4, CYFRA (фрагмент цитокератина 19) 21-1 [2—8].

Таким образом, целью данного исследования явилось определение роли вышеперечисленных фетальных белков в патогенезе развития отека мозга у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. В исследование было включено 216 человек, поступивших в нейрореанимационное отделение ГКБ № 31. Критериями включения в исследование были подтвержденный методами нейровизуализации ишемический инсульт, возраст больных от 18 лет, поступление в клинику в 1-е сутки от начала заболевания, отсутствие онкологических заболеваний и острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Значение
Всего		216 (100%)
Пол	Муж	112 (51,9%)
	Жен	104 (48,1%)
Возраст, лет		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%)
Балл по NIHSS		10 (Q 5—20,5) ^{KS < 0,001}
		13,5 (95%ДИ 12—15)
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 (15,0%)
Тромбоэмболия легочной артерии		18 (8,3%)
Внутричерепное кровоизлияние		11 (5,1%)
Инфаркт миокарда		7 (3,2%)

Клинически значимый (сопровождающийся нарастанием уровня расстройства сознания и признаками стволового синдрома) отек мозга был диагностирован у 15% больных. Необходимо отметить, что у всех больных с отеком мозга наблюдался летальный исход, таким образом отек мозга явился причиной 44% всех зарегистрированных летальных исходов.

Всем пациентам проводилась максимально унифицированная базисная терапия, по показаниям проводилась тромболитическая и антитромботическая терапия [1].

Определение уровня фетальных белков АФП, РЭА, СА 19-9, СА 125, СА 15-3, СА 72-4, CYFRA 21-1 проводили в сыворотке крови на закрытом автоматическом анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Япония) электрохемилюминисцентным методом с использованием реагентов фирмы Hitachi High Technologies Corporation (Япония), кровь забирали сразу при поступлении.

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

Результаты. Анализ влияния фетальных белков на развитие отека мозга методом пошагового логистического регрессионного анализа показал наличие риска указанного осложнения ИИ по трем фетальным белкам — СА 125, СА 15-3 и CYFRA 21-1. По перечисленным выше белкам отношение шансов (ОШ) развития отека мозга на предпоследнем пятом шаге итерации превышало единицу. Однако на последнем шаге итерации статистическую значимость влияния на развитие отека мозга показал только уровень СА 15-3 (табл. 2).

Таблица 2

Влияние уровня СА 15-3 на развитие осложнений ИИ методом пошагового регрессионного анализа Кокса

Шаг	Осложнение	B	m	Вальд	f	p	ОШ	95%ДИ ОШ	
								НГ	ВГ
Шаг 1	Летальный исход	-0,192	0,242	0,625	1	0,429	0,826	0,514	1,327
	Пневмония	0,062	0,236	0,07	1	0,792	1,064	0,67	1,689
	Геморрагическая трансформация	0,051	0,238	0,046	1	0,83	1,052	0,66	1,678
	Отек мозга	0,735	0,3	6,013	1	0,014	2,085	1,159	3,753
	ТЭЛА	0,207	0,336	0,382	1	0,536	1,231	0,637	2,375
	Внутричерепное кровоизлияние	-0,401	0,368	1,187	1	0,276	0,669	0,325	1,378
	Инфаркт миокарда	-0,356	0,463	0,591	1	0,442	0,701	0,283	1,736
Шаг 7	Отек мозга	0,558	0,223	6,233	1	0,013	1,747	1,127	2,707
	Инфаркт миокарда	0,457	0,247	3,433	1	0,064	1,58	0,974	2,563

ОШ составило 1,058 (95%ДИ 1,011—1,107, $p = 0,015$), то есть на каждую концентрационную единицу повышения уровня СА 15-3 повышалась в 1,06 раза вероятность развития отека мозга.

Влияние уровня СА 15-3 на развитие других, наиболее часто встречающихся, осложнений ишемического инсульта было оценено методом пошагового регрессионного анализа Кокса, который показал статистическую значимость прямого влияния уровня СА 15-3 на развитие отека мозга (см. табл. 2). ОШ составило 1,747 (95%ДИ 1,127—2,707, $p = 0,013$), то есть на каждую концентрационную единицу повышения уровня СА 15-3 повышалась в 1,75 раза вероятность развития именно отека мозга относительно других возможных осложнений.

Влияние уровня СА 15-3 на развитие инфаркта миокарда по критерию Вальда ($p > 0,05$) и доверительному интервалу ОШ (пересечение 1) было статистически незначимым.

Результаты регрессионного анализа Кокса, свидетельствующие о прямом влиянии уровня СА 15-3 на развитие отека мозга, подтвердились при анализе методом Каплана-Мейера.

Кумулятивная вероятность отсутствия отека мозга по кривым Каплана-Мейера была выше, чем риск развития отека мозга на низких уровнях СА 15-3. Анализ методом Каплана-Мейера позволил выявить пороговое значение СА 15-3 по развитию отека мозга — 21,0 (18,7—23,3) ЕД/мл. Статистическая значимость расхождения кривых развития отека мозга была высокой по малому уровню СА 15-3 (критерий Бреслау $p = 0,006$) и по высокому уровню СА 15-3 (критерий Лог-Ранка $p = 0,007$).

Для сопоставления полученного порогового значения с референтным диапазоном был проведен расчет референтного интервала (РИ). Данный подход был применен в связи с тем, что общепринятый РИ для СА 15-3 в основном предназначен для онкопатологии и зависит от метода исследования (0—25 ЕД/мл). РИ был рассчитан двумя методами: первый — полуручной метод Хоффмана [9]; второй — 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 референтной группы. Выборка для расчета РИ по СА 15-3 составила 982 субъекта. По методу Хоффмана РИ для СА 15-3 составил 6,80—25,6 ЕД/мл. После сокращения объема выборки методом предварительной очистки с помощью нормированного отклонения после 14 итераций до 738 человек, РИ для СА 15-3 составил 6,53—22,2 ЕД/мл.

Таким образом, с повышением уровня СА 15-3 повышается вероятность наличия клинически значимого отека мозга, при значениях СА 15-3 менее 21 ЕД/мл существует статистически значимая вероятность отсутствия клинически значимого отека мозга у больных с ИИ.

Заключение. Повышение уровня СА 15-3 более 21 ЕД/мл при использовании электрохемилюминисцентного метода измерения в сыворотке крови взаимосвязано с наличием клинически значимого отека мозга.

По современным представлениям, СА 15-3 располагается на поверхности преимущественно эпителиальных клеток [10]. Нарушение межклеточного взаимодействия и повреждение клеточного матрикса является одним из митогенных факторов активации пролиферативных процессов. Наиболее вероятно, что основным компонентом повреждения клеточного матрикса головного мозга являются клетки эндимной глиии, так как именно они функционально и гистологически напоминают эпителий, могут предотвращать развитие выраженного отека мозга в виду того, что участвуют в движении цереброспинальной жидкости, транспорте ликвора в мозговую ткань, секретируют вещества, регулирующие водный обмен.

Таким образом, можно предположить, что у больных с ИИ с последующим развитием клинически значимого отека мозга исходно, до возникновения ИИ, отмечается более высокая степень повреждения клеточного матрикса головного мозга, чем у тех пациентов, у которых отек мозга был выражен незначительно, а уровень СА 15-3, вполне возможно, отражает степень данного повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Инсульт: Руководство для врачей / Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014.

- [2] *Mizejewski G.J.* Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome // *Exp Biol Med.* 2007. № 232. P. 993—1004.
- [3] *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). P. 759—764.
- [4] *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. P. 138—146.
- [5] *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). P. 750—754.
- [6] *Buamah P.* Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration // *J Surg Oncol.* 2000. № 75. P. 264—265.
- [7] *González Vitores A.M., EncaboDuró 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). P. 118—121.
- [8] *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 // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2000. № 9. P. 659—664.
- [9] *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. P. 180—186.
- [10] *Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С.* Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования // *Проблемы репродукции.* 2005. № 3. С. 65—79.

REFERENCES

- [1] *Stroke: A Guide for Physicians / Ed. L.V. Stakhovskaya, Kotova S.V.* Moscow: Medical News Agency, 2014.
- [2] *Mizejewski G.J.* Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome // *Exp Biol Med.* 2007. № 232. P. 993—1004.
- [3] *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). P. 759—764.
- [4] *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. P. 138—146.
- [5] *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). P. 750—754.
- [6] *Buamah P.* Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration // *J Surg Oncol.* 2000. № 75. P. 264—265.
- [7] *González Vitores A.M., EncaboDuró 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). P. 118—121.
- [8] *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 // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2000. № 9. P. 659—664.
- [9] *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. P. 180—186.
- [10] *Alekseeva M.L., Gusarova E.V., Mullabaeva S.M., Ponkratova T.S.* Oncomarkers, their characteristics and some aspects of clinical and diagnostic use // *Problems of reproduction.* 2005. № 3. P. 65—79.

THE ROLE OF FETAL PROTEINS IN THE PATHOGENESIS OF BRAIN EDEMA DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

A.A. Arkhipkin

LLC «Scientific center EFiS»

Sadovaja-Chernogrzjzscaja str., 16-18, Moscow, Russia, 105062

O.V. Lyang, A.G. Kochetov

Department of hospital therapy

with the course of clinical laboratory diagnostics

Peoples' Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

The aim of the study was to determine the role of fetal proteins AFP, CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 72-4, CYFRA 21-1 in the pathogenesis of the development of clinically significant brain edema in patients with ischemic stroke. It is established that the level of CA 15-3 had the statistical significance of the impact on the development of brain edema, OR was 1,058 (95%CI 1,011—1,107, $p = 0.015$). The threshold value of CA 15-3 for the development of brain edema was 21,0 (95%CI 18,7—23,3) IU/ml. Reference interval for CA 15—3 in this study was 6,53 of 22.2 IU/ml. Increasing of the level of CA 15-3 above the 90th percentile of the reference interval was interrelated with the risk of brain edema. This can be explained by the participation of CA 15—3, located mainly on the epithelial cells, in intercellular interactions cells of the blood-brain barrier, the violation of which leads to the development of vasogenic brain edema.

Key words: brain edema, ischemic stroke, fetal proteins, CA 15-3.