



Прогностична цінність сироваткової концентрації білка S100B у пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

О. А. Козьолкін ^{A,F}, А. А. Кузнєцов ^{*A-E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити інформативність сироваткової концентрації білка S100B у визначенні короткострокового прогнозу в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК) на тлі консервативної терапії.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне дослідження з залученням 90 пацієнтів у гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Рівень неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою коми Full Outline of Unresponsiveness, шкалою коми Глазо та шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США. За даними комп'ютерної томографії головного мозку визначали об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК), об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) і загальний об'єм інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ). Лабораторні зразки крові брали протягом 24 годин від часу госпіталізації. Вміст білка S100B у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Комбінованими клінічними кінцевими точками вважали несприятливі варіанти перебігу (клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації) та наслідку гострого періоду ССВМК (значення 4–6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання). Статистичне опрацювання результатів передбачало кореляційний аналіз, логістичний регресійний аналіз і ROC-аналіз.

Результати. Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації зафіксували у 18 (20,0 %) пацієнтів, несприятливий наслідок гострого періоду ССВМК – у 49 (54,4 %). Встановили, що сироваткова концентрація білка S100B корелює з ОВМК ($R = 0,34, p < 0,01$), ОВВШК ($R = 0,39, p < 0,01$) та ЗОІКГ ($R = 0,45, p < 0,01$), пацієнти з несприятливими варіантами перебігу та наслідку гострого періоду ССВМК уже в першу добу після госпіталізації вірогідно відрізнялися більшим вмістом білка S100B у сироватці крові ($p < 0,0001$). Розробили високочутливу мульти-предикторну логістичну регресійну модель, що інтегрує прогностичну цінність сироваткової концентрації білка S100B з інформативністю клініко-нейровізуалізаційних показників (сумарний бал за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США, ОВВШК) і дає змогу визначати індивідуальний ризик несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії з точністю 90,0 % ($AUC \pm SE$ (95 % ДІ) = $0,95 \pm 0,02$ (0,89–0,99), $p < 0,0001$).

Висновки. Концентрація білка S100B у сироватці крові пацієнтів із ССВМК у першу добу після госпіталізації – інформативний додатковий показник для верифікації короткострокового прогнозу на тлі консервативної терапії.

Ключові слова:
внутрішньо-мозковий крововилив, білок S100B, прогноз.

Патологія. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 19-25

*E-mail: titus3.05@gmail.com

Prognostic value of serum S100B concentration in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

O. A. Koziolkin, A. A. Kuznietsov

Aim of the work – to evaluate the informativeness of serum protein S100B levels in detection of short-term prognosis in patients with acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) on the background of conservative therapy.

Materials and methods. Prospective cohort study of 90 patients with acute SSICH on the background of conservative therapy was done. Level of neurological deficit was evaluated using Full Outline of Unresponsiveness Scale, Glasgow Coma Scale and National Institute of Health Stroke Scale. Computed tomography was done to detect the intracerebral hemorrhage volume (ICHV), secondary intraventricular hemorrhage volume (SIVHV) and total volume of intracranial hemorrhage (TVICH). Laboratory blood samples were taken within 24 hours of hospitalization. Levels of S100B protein in serum were measured using immunoassay analysis. Unfavorable variants of course (early neurological deterioration (END) during 48 hours from hospitalization) and disease acute period outcome of ICH (modified Rankin score 4–6 on the 21st day of the disease) were considered as endpoints. Statistical processing of the obtained results included correlation analysis, logistic regression analysis and ROC-analysis.

Results. Neurological deterioration during 48 hours after hospitalization was detected in 18 (20.0 %) patients, unfavorable SSICH acute period outcome was revealed in 49 (54.4 %) patients. It was detected that serum S100B protein correlates with ICHV ($R = 0.34, P < 0.01$), SIVHV ($R = 0.39, P < 0.01$) and TVICH ($R = 0.45, P < 0.01$). Thus, the patients with unfavorable SSICH acute period course and outcome are characterized with the higher S100B protein levels ($P < 0.0001$). High sensitive multipredictive logistic regression model that integrates prognostic value of serum of S100B protein concentration with informativeness of clinical, neurological parameters (National Institute of Health Stroke Scale score, SIVHV) was elaborated. It helps to detect the individual risk of unfavorable acute SSICH period outcome on the ground of conservative therapy with the accuracy 90.0 % ($AUC \pm SE$ (95 % CI) = 0.95 ± 0.02 (0.89–0.99), $P < 0.0001$).

Conclusions. Serum S100B protein levels in patients with SSICH on the 1st day after hospitalization is the informative additional parameter in verification of short-term prognosis on the background of conservative therapy.

Key words:
cerebral hemorrhage, S100B protein, prognosis.

Pathologia 2021; 18 (1), 19-25

Ключевые слова:
внутричерепное
кровоизлияние,
белок S100B,
прогноз.

Патология. 2021.
Т. 18, № 1(51).
С. 19-25

Прогностическое значение сывороточной концентрации белка S100B у пациентов в остром периоде спонтанного супратенториального внутричерепного кровоизлияния

А. А. Козёлкин, А. А. Кузнецов

Цель работы – оценить информативность сывороточной концентрации белка S100B в определении краткосрочного прогноза у пациентов в остром периоде спонтанного супратенториального внутричерепного кровоизлияния (ССВМК) на фоне консервативной терапии.

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование с включением 90 пациентов в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Уровень неврологического дефицита оценивали по шкале комы Full Outline of Unresponsiveness, шкале комы Глазго и шкале инсульта Национального института здоровья США. По данным компьютерной томографии головного мозга определяли объем внутричерепного кровоизлияния (ОВМК), объем вторичного внутримозгового кровоизлияния (ОВВЖК) и общий объем интракраниальной геморрагии (ООИКГ). Забор лабораторных образцов крови осуществляли в течение 24 часов после госпитализации. Содержание белка S100B в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. В качестве комбинированных клинических конечных точек рассматривали неблагоприятные варианты течения (клинико-неврологическое ухудшение в течение 48 часов после госпитализации) и исхода острого периода ССВМК (значение 4–6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания). Статистическая обработка полученных результатов включала корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

Результаты. Клинико-неврологическое ухудшение в течение 48 часов после госпитализации зафиксировано у 18 (20,0 %) пациентов, неблагоприятный исход острого периода ССВМК – у 49 (54,4 %). Установлено, что концентрация белка S100B в сыворотке крови коррелирует с ОВМК ($R = 0,34, p < 0,01$), ОВВЖК ($R = 0,39, p < 0,01$) и ООИКГ ($R = 0,45, p < 0,01$), пациенты с неблагоприятными вариантами течения и исхода острого периода ССВМК уже в первые сутки после госпитализации достоверно отличаются более высоким содержанием белка S100B в сыворотке крови ($p < 0,0001$). Разработана высокочувствительная мультипредикторная логистическая регрессионная модель, которая интегрирует прогностическую ценность сывороточной концентрации белка S100B с информативностью клинико-нейровизуализационных показателей (суммарный балл по шкале инсульта Национального института здоровья США, ОВВЖК) и позволяет определять индивидуальный риск неблагоприятного исхода острого периода ССВМК на фоне консервативной терапии с точностью 90,0 % ($AUC \pm SE (95 \% ДИ) = 0,95 \pm 0,02 (0,89–0,99), p < 0,0001$).

Выводы. Концентрация белка S100B в сыворотке крови пациентов с ССВМК в первые сутки после госпитализации – информативный дополнительный показатель для верификации краткосрочного прогноза на фоне консервативной терапии.

Мозковий інсульт (MI) – одна з провідних причин смертності й інвалідизації населення в більшості країн світу, і найбільш руйнівним у медико-соціальному аспекті підтипом MI є спонтанний внутрішньомозковий крововилив (СВМК), який, хоч і є менш поширеним, ніж інфаркт мозку, вирізняється істотно вищим показником DALY (disability-adjusted life year), тобто суттєво більшою лінійною сумою потенційних років життя, що втрачені внаслідок зумовленої цим захворюванням непрацездатності та передчасної смерті [1]. Протягом першого місяця помирають до 40 % хворих, упродовж першого року – до 54 %, а серед тих пацієнтів, хто вижив, тільки 10 % осіб повертаються до повноцінного життя [2].

Перспективним у напрямі вдосконалення надання допомоги цьому контингенту хворих є розроблення інформативних критеріїв верифікації короткострокового прогнозу для якомога ранньої ідентифікації пацієнтів із підвищеними ризиками несприятливих варіантів перебігу та наслідку гострого періоду СВМК на тлі консервативної терапії як складової підґрунтя для своєчасного ухвалення оптимальних лікувально-тактичних рішень [3]. Усе викладене детермінує посилений інтерес науковців до досліджень, що спрямовані на пошук сироваткових маркерів, які дають змогу підвищити точність об'єктивізації ініціальної тяжкості ураження церебральних структур, а отже надати інформацію, корисну в прогностичному аспекті, вже в дебюті ССВМК [4].

Інформативність сироваткового маркера ураження головного мозку та доцільність його застосування у клінічній практиці визначаються відповідністю таким критеріям: висока специфічність щодо церебральних структур, висока чутливість до ушкодження головного мозку, відсутність значущого впливу статі та віку на варіабельність показника, технічна можливість швидкого визначення в сироватці крові, прогнозований (лінійний) взаємозв'язок між сироватковою концентрацією та тяжкістю деструкції нервової тканини. Усім цим критеріям відповідає білок S100B, який є одним із найбільш інформативних маркерів ураження головного мозку. Білок S100B належить до сімейства багатофункціональних білків S100, які реалізують численні плейотропні ефекти: здійснюють внутрішньоклітинну та екстрацелюлярну регуляцію багатьох процесів, забезпечують ріст клітин, беруть участь у регуляції клітинного циклу тощо.

Білок S100B специфічний для головного мозку (понад 95 % пулу цього протеїну в організмі має гліальне походження та синтезується переважно астроцитами), через фосфорилування інших білків бере участь у трансдукції нервового імпульсу, а отже забезпечує процеси пластичності. Мінімальна молекулярна маса зумовлює легку дифузію білка S100B у сироватку крові за умов ушкодження гемато-енцефалічного бар'єра будь-якого ґенезу [5].

У багатьох клінічних досліджень, що стосуються цього показника, вивчали передусім аспекти його ді-

агностичної інформативності як критерію кількісного оцінювання тяжкості відповідних деструктивних процесів [6–9]. Але відсутні роботи, що присвячені вивченню можливості визначення вмісту білка S100B у сироватці крові пацієнтів із ССВМК для підвищення точності рутинної клініко-нейровізуалізаційної верифікації короткострокового прогнозу на тлі консервативної терапії.

Мета роботи

Оцінити інформативність сироваткової концентрації білка S100B у визначенні короткострокового прогнозу в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК) на тлі консервативної терапії.

Матеріали і методи дослідження

На базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу КНП «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради виконали проспективне, когортне, порівняльне дослідження з залученням 90 (48 чоловіків і 42 жінки, вік – 66 (59; 74) років) хворих на мозковий геморагічний інсульт. Критерії залучення в дослідження: спонтанний (гіпертензивний) супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; госпіталізація в термін ≤ 24 години від дебюту захворювання; підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Клініко-неврологічне обстеження здійснювали під час надходження у стаціонар і в динаміці перебігу гострого періоду захворювання, воно передбачало оцінювання за шкалами: 1) шкала коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR); 2) шкала коми Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS); 3) шкала інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Stroke Health Scale – NIHSS). Візуалізацію церебральних структур виконали методом комп'ютерної томографії за допомогою апаратів Siemens Somatom Spirit (Федеративна Республіка Німеччина) або Toshiba Asteion (Японія). Об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїда; вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку – як середнє від зсуву прозорої перетинки та епіфіза; об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) – за формулою: $ОВВШК = e^4(IVHS/5)$, де IVHS – значення сумарного бала за шкалою Intraventricular Hemorrhage Scale [10]. Загальний об'єм інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ) визначали, сумуючи ОВМК та ОВВШК. Усі пацієнти отримали консультацію нейрохірурга.

Критерії невключення в дослідження: гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; внутрішньомозковий крововилив, що зумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку або прийманням антикоагулянтної терапії; гостре фокальне ураження церебральних структур іншого ґенезу та локалізації; наявність показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; захворювання запального (зокрема інфекційного) ґенезу на час госпіталізації; злоякісні новоутворення; декомпенсована соматична патологія.

Протягом 24 годин після госпіталізації в усіх пацієнтів здійснювали забір лабораторних зразків

крові натще. Сироваткові концентрації білка S100B визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів CanAg® S100 EIA (catalog No: 708-10, Fujirebio Diagnostics AB, Швеція) на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США) у клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету.

Як оптимальну лікувальну тактику за результатами консультації нейрохірурга обрали консервативну терапію, яку призначали за Уніфікованим протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із мозковим геморагічним інсультом, що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 17.04.2014 р. На тлі консервативної терапії реєстрували такі комбіновані кінцеві клінічні точки: 1) раннє клініко-неврологічне погіршення (настання протягом 48 годин після госпіталізації однієї або декількох із подій: збільшення вираженості загальнономозкового синдрому (зниження сумарного бала за шкалою коми FOUR ≥ 2), поглиблення неврологічного дефіциту (збільшення сумарного бала за NIHSS ≥ 4), летальний кінець); 2) несприятливий наслідок гострого періоду ССВМК (значення 4–6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS) на 21 добу захворювання) інтегрує випадки летального кінця протягом гострого періоду захворювання, а також глибоку інвалідизацію (значення 4–5 балів за mRS на 21 добу ССВМК). Із дослідження виключали пацієнтів із підтвердженою аневризмою чи артеріовенозною мальформацією церебральних судин та/або екстрацеребральною причиною летального наслідку за результатами патологоанатомічного дослідження.

Статистичне опрацювання результатів виконали, використовуючи програми Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc (version 18.2.1). За результатами оцінювання розподілу показників (за допомогою критерію Шапіро–Вілкі) обрали вигляд описової статистики (медіана та міжквартильний інтервал), інструмент верифікації відмінностей кількісних показників між двома незалежними вибірками (критерій Манна–Вітні). Використали також кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз із визначенням показників чутливості (sensitivity – Se) та специфічності (specificity – Sp) прогностичних критеріїв, порівняльний ROC-аналіз. Критичним вважали рівень статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати

Клініко-нейровізуалізаційна характеристика загальної когорті пацієнтів у першу добу захворювання: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR – 16 (14; 16), значення сумарного бала за GCS – 13 (12; 15), значення сумарного бала за NIHSS – 14 (10; 17), ОВМК – 12,3 (5,7; 24,4) мл, вираженість ЛД серединних структур мозку – 2,0 (0,0; 4,0) мм, ОВВШК – 6,0 (0,0; 15,7) мл, ЗОІКГ – 21,6 (10,6; 45,3) мл. Концентрація білка S100B у сироватці крові – 130,3 (124,7; 135,5) нг/л.

Таблиця 1. Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації білка S100B у визначенні індивідуального ризику клініко-неврологічного погіршення в пацієнтів із ССВМК протягом 48 годин після госпіталізації (результати логістичного регресійного аналізу)

Показники	Уніваріантна логістична регресійна модель		Модель множинної логістичної регресії	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Шкала коми FOUR	0,54 (0,40–0,74)	0,0001		
GCS	0,63 (0,49–0,81)	0,0003		
NIHSS	1,19 (1,07–1,33)	0,0019		
ОВМК	1,05 (1,03–1,08)	<0,0001		
ЛД	1,83 (1,39–2,40)	<0,0001	1,73 (1,24–2,39)	0,0011
ОВВШК	1,09 (1,05–1,14)	<0,0001	1,07 (1,03–1,12)	0,0004
ЗОІКГ	1,05 (1,03–1,08)	<0,0001		
Вміст білка S100B у сироватці крові	1,06 (1,00–1,14)	0,0400		

Таблиця 2. Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації білка S100B щодо наслідку гострого періоду ССВМК, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники, одиниці вимірювання	Наслідок гострого періоду ССВМК		p
	Несприятливий (n = 49)	Сприятливий (n = 41)	
Шкала коми FOUR, бал	14 (14; 16)	16 (15; 16)	0,0046
GCS, бал	12 (11; 13)	15 (13; 15)	<0,0001
NIHSS, бал	17 (14; 19)	10 (8; 13)	<0,0001
ОВМК, мл	22,0 (10,9; 43,5)	7,7 (4,4; 13,0)	0,0003
ЛД, мм	3,0 (1,5; 4,5)	0,0 (0,0; 2,0)	<0,0001
ОВВШК, мл	13,5 (6,0; 30,0)	0,0 (0,0; 3,3)	<0,0001
ЗОІКГ, мл	39,2 (25,2; 66,7)	10,5 (4,6; 16,0)	<0,0001
Сироваткова концентрація білка S100B, нг/л	133,4 (130,3; 140,2)	124,7 (112,8; 128,4)	<0,0001

Таблиця 3. Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації білка S100B у визначенні індивідуального ризику несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК (результати логістичного регресійного аналізу)

Показники	Уніваріантна логістична регресійна модель		Модель множинної логістичної регресії	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Шкала коми FOUR	0,51 (0,34–0,77)	0,0013		
GCS	0,52 (0,39–0,70)	0,0003		
NIHSS	1,53 (1,31–1,79)	0,0019	1,46 (1,18–1,82)	0,0005
ОВМК	1,10 (1,05–1,16)	0,0001		
ЛД	1,91 (1,45–2,52)	<0,0001		
ОВВШК	1,16 (1,08–1,25)	0,0001	1,14 (1,04–1,25)	0,0068
ЗОІКГ	1,11 (1,06–1,16)	<0,0001		
Вміст білка S100B у сироватці крові	1,13 (1,06–1,22)	0,0006	1,95 (1,01–1,19)	0,0354

На підставі кореляційного аналізу встановили: сироваткова концентрація білка S100B у пацієнтів із ССВМК асоційована з ОВМК ($R=0,34$, $p<0,01$), ОВВШК ($R = 0,39$, $p < 0,01$) та ЗОІКГ ($R = 0,45$, $p < 0,01$). Зафіксували міжгрупові відмінності цього показника: 135,6 (133,6; 142,5) нг/л проти 129,0 (121,1; 133,1) нг/л у субкогортах пацієнтів з ОВМК >30 мл ($n = 20$) та ОВМК ≤30 мл ($n = 70$) відповідно ($p < 0,0001$), 134,0 (131,1; 136,3) нг/л проти 129,3 (120,6; 133,9) нг/л у субкогортах пацієнтів з ОВВШК >30 мл ($n = 23$) і ОВВШК ≤30 мл ($n = 67$) відповідно ($p = 0,0071$), 134,0 (132,8; 136,2) нг/л проти 129,0 (120,6; 133,4) нг/л у субкогортах

пацієнтів із ЗОІКГ >40 мл ($n = 25$) та ЗОІКГ ≤40 мл ($n = 65$) відповідно ($p = 0,0004$).

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації визначили у 18 (20,0 %) осіб, ця субкогорта пацієнтів у першу добу відрізнялася тяжчим ушкодженням церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження, що підтверджувалося вищими значеннями ОВМК (45,7 (13,6; 70,8) мл проти 11,2 (5,6; 18,5) мл, $p = 0,0006$), ЛД (4,5 (2,5; 6,5) мм проти 1,5 (0,0; 3,0) мм, $p = 0,0002$), ОВВШК (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 16,1 (9,8; 29,8) мл, $p < 0,0001$) і зумовлювало загалом глибший неврологічний дефіцит за NIHSS (17 (14; 19) проти 14 (10; 17), $p = 0,0492$), GCS (12 (11; 13) проти 14 (12; 15), $p = 0,0274$), шкалою коми FOUR (14 (14; 15) проти 16 (14; 16), $p = 0,0040$), а також більший вміст білка S100B у сироватці крові (134,9 (133,2; 139,5) нг/л проти 129,5 (122,0; 133,8) нг/л, $p = 0,0112$). Виявлені міжгрупові відмінності пояснюють результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу, що показали: клініко-нейровізуалізаційні показники та вміст білка S100B у сироватці крові асоційовані з ризиком раннього клініко-неврологічного погіршення (РКНП). За даними множинного логістичного регресійного аналізу, незалежний зв'язок із кумулятивною кінцевою точкою підтверджено тільки для ЛД та ОВВШК, а вміст білка S100B у сироватці крові не включений у мультипредикторну логістичну регресійну модель (табл. 1).

Несприятливий наслідок, а саме значення 4–6 балів за mRS на 21 добу ССВМК зареєстрували у 49 (54,4 %) пацієнтів. Структура цієї комбінованої клінічної кінцевої точки: летальний кінець протягом гострого періоду ССВМК – 13 (26,5 %) випадків (14,4 % від загальної кількості пацієнтів); глибока інвалідизація, значення 4–5 балів на 21 добу захворювання (несприятливий функціональний наслідок гострого періоду ССВМК) – 36 (73,5 %) осіб (40,0 % від загальної когорти хворих). Результати порівняльного аналізу клініко-нейровізуалізаційних показників і вмісту білка S100B у сироватці крові щодо наслідку гострого періоду ССВМК наведені в таблиці 2.

За даними, що наведені в таблиці 2, група пацієнтів, у яких гострий період ССВМК мав несприятливий наслідок, у першу добу захворювання вірогідно відрізнялася тяжчим ураженням церебральних структур (за результатами клініко-нейровізуалізаційного дослідження), а також вищою сироватковою концентрацією білка S100B ($p < 0,0001$).

Результати множинного логістичного регресійного аналізу показали, що незалежну асоціацію з ризиком несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК мають показники: значення сумарного бала за NIHSS, ОВВШК і вміст білка S100B у сироватці крові (табл. 3).

Для верифікації короткострокового прогнозу наведені показники інтегрували в мультипредикторну математичну модель – рівняння бінарної логістичної регресії:

$$\beta = -17,80 + 0,38 \times \text{Pred1} + 0,13 \times \text{Pred2} + 0,09 \times \text{Pred3},$$

де $-17,80$ – вільний член рівняння (β_0);

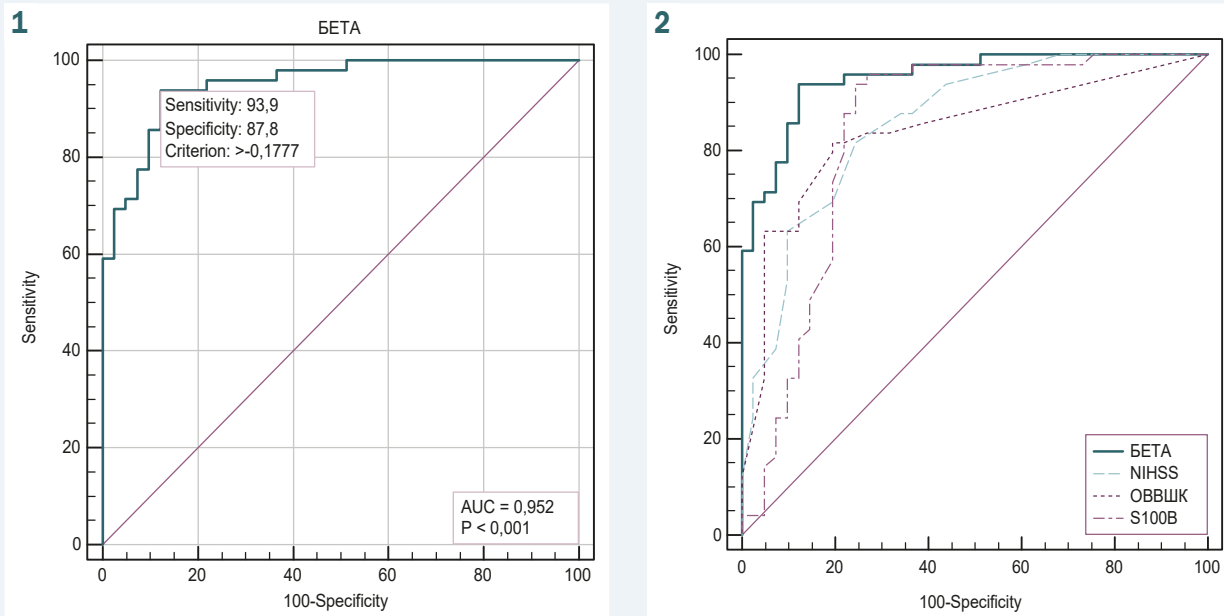


Рис. 1. ROC-крива поєднаного застосування сумарного бала за NIHSS, об'єму вторинного внутрішньозлощункового крововиливу та сироваткової концентрації білка S100B протягом 24 годин після госпіталізації у структурі розробленої мультипредикторної математичної моделі для прогнозування несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії.

Рис. 2. Порівняльний аналіз інформативності розробленої моделі множинної логістичної регресії та окремих предикторів, які входять до її складу, у визначенні індивідуального ризику несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії.

Pred1 – значення сумарного бала за NIHSS;

Pred2 – об'єм вторинного внутрішньозлощункового крововиливу (мл);

Pred3 – сироваткова концентрація білка S100B (нг/л).

На підставі ROC-аналізу визначили порогове значення β ($>-0,18$), яке є інтегральним предиктором несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК, а саме значення 4–6 балів за mRS на 21 добу захворювання на тлі консервативної терапії ($Se = 93,9\%$, $Sp = 87,8\%$). Аналіз інформативності та якості розробленої математичної моделі виконали за такими показниками: $AUC \pm SE$ (95% ДІ) = $0,95 \pm 0,02$ ($0,89-0,99$) ($p < 0,0001$), рівень значущості тесту Хосмера-Лемешова – $p = 0,9872$, точність прогнозування (питома вага істинно позитивних та істинно негативних результатів) – $90,0\%$ (рис. 1).

Виконали порівняльний аналіз інформативності розробленої моделі множинної логістичної регресії та окремих предикторів, що входять до її складу, у визначенні індивідуального ризику несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії (рис. 2).

Встановили, що розроблена модель множинної логістичної регресії відрізняється вищою точністю верифікації короткострокового прогнозу в пацієнтів із ССВМК на тлі консервативної терапії порівняно з окремими предикторами, що входять до її складу ($AUC_{\beta} = 0,95 \pm 0,02$ проти $AUC_{NIHSS} = 0,86 \pm 0,04$, $p = 0,0047$; $AUC_{\beta} = 0,95 \pm 0,02$ проти $AUC_{OBBШК} = 0,84 \pm 0,04$, $p = 0,0053$; $AUC_{\beta} = 0,95 \pm 0,02$ проти $AUC_{S100B} = 0,84 \pm 0,05$, $p = 0,0091$).

Обговорення

Пацієнти, в яких у гострому періоді захворювання зареєстрували несприятливі варіанти перебігу (ПКНП) і наслідку гострого періоду ССВМК (4–6 балів за mRS на 21 добу захворювання), вже в першу добу після госпіталізації вірогідно відрізнялися вищою сироватковою концентрацією білка S100B. Результати дослідження збігаються з даними інших авторів, які показали, що вища ініціальна концентрація білка S100B у сироватці крові пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом асоційована з гіршим наслідком гострого періоду захворювання [11–14]. Підтверджено положення щодо впливу тяжкості ушкодження церебральних структур на рівень сироваткової концентрації білка S100B, що також узгоджується з даними інших дослідників [11,12,14,15]. З'ясовано, що вміст білка S100B у сироватці крові пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом корелює не тільки з ОБМК, але і ЗОІКГ, який також враховує ОВВШК.

У результаті множинного логістичного регресійного аналізу ініціальний вміст білка S100B у сироватці крові пацієнтів із ССВМК у першу добу після госпіталізації включено до складу високочутливої мультипредикторної моделі для прогнозування несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК (разом з ОВВШК і сумарним балом за NIHSS). Результати порівняльного ROC-аналізу показали, що такий підхід підвищував точність прогнозування шляхом інтеграції інформативності сироваткової концентрації білка S100B та інших параметрів, що вивчали. Так, розроблена прогностична модель відрізняється вищим показником AUC порівняно з окремими предикторами, які ввійшли

до її складу. Встановили порогове значення показника β з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності, що є інтегральним предиктором несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії.

Можливе також використання розробленої моделі для безпосереднього визначення кількісного показника ризику настання несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії, який вимірюється в діапазоні від 0 (дуже низька ймовірність) до 1 (надзвичайно висока ймовірність), його розраховують за формулою:

$$y = \exp(\beta) / [1 + \exp(\beta)],$$

де y – ймовірність оцінки 4–6 балів за mRS на 21 добу захворювання на тлі консервативної терапії, β – значення рівняння бінарної логістичної регресії.

Результати аналізу якості розробленої моделі множинної логістичної регресії (точність прогнозування 90,0 %, AUC \pm SE = 0,95 \pm 0,02) обґрунтовують доцільність її застосування в рутинній клінічній практиці.

Висновки

1. Сироваткова концентрація білка S100B у пацієнтів із ССВМК у першу добу після госпіталізації корелює з об'ємом інтрацеребральної геморагії ($R = 0,34$, $p < 0,01$), об'ємом вторинного внутрішньоплощочкового крововиливу ($R = 0,39$, $p < 0,01$) та загальним об'ємом інтракраніальної геморагії ($R = 0,45$, $p < 0,01$) і є інформативним додатковим показником для верифікації короткострокового прогнозу на тлі консервативної терапії.

2. Розроблено високочутливу мультипредикторну логістичну регресійну модель, яка інтегрує прогностичну цінність сироваткової концентрації білка S100B з інформативністю клініко-нейровізуалізаційних показників (сумарний бал за NIHSS, об'єм вторинного внутрішньоплощочкового крововиливу) і дає можливість визначити індивідуальний ризик несприятливого наслідку гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії з точністю 90,0 % (AUC \pm SE (95 % ДІ) = 0,95 \pm 0,02 (0,89–0,99), $p < 0,0001$).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні диференційованого підходу до визначення оптимальної лікувальної тактики в пацієнтів у гострому періоді ССВМК, враховуючи індивідуальний прогноз наслідку гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.01.2021

Після доопрацювання / Revised: 25.02.2021

Прийнято до друку / Accepted: 09.03.2021

Відомості про авторів:

Козьолкін О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврозних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0001-9878-5798](https://orcid.org/0000-0001-9878-5798)

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. неврозних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0002-6118-9682](https://orcid.org/0000-0002-6118-9682)

Information about authors:

Koziołkin O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kuznietsov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Козьолкин А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кузнєцов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update / J. Pinho, A. S. Costa, J. M. Araújo et al. *Journal of the neurological sciences*. 2019. Vol. 398. P. 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.013>
- [2] An S. J., Kim T. J., Yoon B. W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *Journal of stroke*. 2017. Vol. 19, Iss. 1. P. 3-10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
- [3] Akpınar E., Gürbüz M. S., Berkman M. Z. Factors Affecting Prognosis in Patients With Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage Under Medical and Surgical Treatment. *The Journal of craniofacial surgery*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 667-671. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005733>
- [4] S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke / S. Zhou, J. Bao, Y. Wang, S. Pan. *Neurological research*. 2016. Vol. 38, Iss. 4. P. 327-332. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1152675>
- [5] Yuan X. S., Bian, X. X. S100B protein and its clinical effect on craniocerebral injury. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi*. 2018. Vol. 11, Iss. 1. P. 54-57. [https://doi.org/10.1016/s1008-1275\(08\)60012-7](https://doi.org/10.1016/s1008-1275(08)60012-7)
- [6] Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units / O. Y. Glushakova, A. V. Glushakov, E. R. Miller et al. *Brain circulation*. 2016. Vol. 2, Iss. 1. P. 28-47. <https://doi.org/10.4103/2394-8108.178546>
- [7] An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury / K. K. Wang, Z. Yang, T. Zhu et al. *Expert review of molecular diagnostics*. 2018. Vol. 18, Iss. 2. P. 165-180. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1428089>
- [8] Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review / A. Dadas, J. Washington, R. Diaz-Arrastia, D. Janigro. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018. Vol. 14. P. 2989-3000. <https://doi.org/10.2147/NDT.S125620>
- [9] S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke / S. Zhou, J. Bao, Y. Wang, S. Pan. *Neurological research*. 2016. Vol. 38, Iss. 4. P. 327-332. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1152675>
- [10] Kuznietsov A. A. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Запорожський медичний журнал*. 2018. Т. 20. № 4. С. 543-547. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214759>
- [11] Brain Injury Biomarker Behavior in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / A. M. Ferrere-Araujo, A. Rodríguez-Rodríguez, J. J. Egea-Guerrero et al. *World neurosurgery*. 2019. Vol. 132. P. e496-e505. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.090>
- [12] S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke / S. Zhou, J. Bao, Y. Wang, S. Pan. *Neurological research*. 2016. Vol. 38, Iss. 4. P. 327-332. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1152675>
- [13] Neuron-Specific Enolase, S100 Calcium-Binding Protein B, and Heat Shock Protein 70 Levels in Patients With Intracranial Hemorrhage / Ö. D. Alatas, M. Gürger, M. Ateşçelik et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94, Iss. 45. P. e2007. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002007>
- [14] Comparison of predictive powers of S100B and cell-free plasma DNA values in intensive care unit patients with intracranial hemorrhage / A. Dilek, H. Alacam, F. Ulger et al. *Journal of critical care*. 2013. Vol. 28, Iss. 5. P. 883.e1-883.e837. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2013.03.005>
- [15] Can brain natriuretic peptide, S100 β , and interleukin-6 prognosticate the neurological consequences in Egyptian patients presented with

supratentorial intracerebral hemorrhage? / H. Eldawoody, M. Mattar, A. Mesbah et al. *Surgical neurology international*. 2020. Vol. 11. P. 460. https://doi.org/10.25259/SNI_784_2020

References

- [1] Pinho, J., Costa, A. S., Araújo, J. M., Amorim, J. M., & Ferreira, C. (2019). Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *Journal of the neurological sciences*, 398, 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.013>
- [2] An, S. J., Kim, T. J., & Yoon, B. W. (2017). Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *Journal of stroke*, 19(1), 3-10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
- [3] Akpınar, E., Gürbüz, M. S., & Berkman, M. Z. (2019). Factors Affecting Prognosis in Patients With Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage Under Medical and Surgical Treatment. *The Journal of craniofacial surgery*, 30(7), e667-e671. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005733>
- [4] Zhou, S., Bao, J., Wang, Y., & Pan, S. (2016). S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurological research*, 38(4), 327-332. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1152675>
- [5] Yuan, X. S., & Bian, X. X. (2008). S100B protein and its clinical effect on craniocerebral injury. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi*, 11(1), 54-57. [https://doi.org/10.1016/s1008-1275\(08\)60012-7](https://doi.org/10.1016/s1008-1275(08)60012-7)
- [6] Glushakova, O. Y., Glushakov, A. V., Miller, E. R., Valadka, A. B., & Hayes, R. L. (2016). Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain circulation*, 2(1), 28-47. <https://doi.org/10.4103/2394-8108.178546>
- [7] Wang, K. K., Yang, Z., Zhu, T., Shi, Y., Rubenstein, R., Tyndall, J. A., & Manley, G. T. (2018). An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(2), 165-180. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1428089>
- [8] Dadas, A., Washington, J., Diaz-Arrastia, R., & Janigro, D. (2018). Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 2989-3000. <https://doi.org/10.2147/NDT.S125620>
- [9] Zhou, S., Bao, J., Wang, Y., & Pan, S. (2016). S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurological research*, 38(4), 327-332. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1152675>
- [10] Kuznietsov A. A. (2018). Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye Medical Journal*, 20(4), 543-547. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.137097>
- [11] Ferrete-Araujo, A. M., Rodríguez-Rodríguez, A., Egea-Guerrero, J. J., Vilches-Arenas, Á., Godoy, D. A., & Murillo-Cabezas, F. (2019). Brain Injury Biomarker Behavior in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *World neurosurgery*, 132, e496-e505. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.090>
- [12] Zhou, S., Bao, J., Wang, Y., & Pan, S. (2016). S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurological research*, 38(4), 327-332. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1152675>
- [13] Alatas, Ö. D., Gürger, M., Ateşçelik, M., Yildiz, M., Demir, C. F., Ekingen, E., Kalayci, M., İlhan, N., & Acar, E. (2015). Neuron-Specific Enolase, S100 Calcium-Binding Protein B, and Heat Shock Protein 70 Levels in Patients With Intracranial Hemorrhage. *Medicine*, 94(45), e2007. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002007>
- [14] Diek, A., Alacam, H., Ulger, F., Bedir, A., Ulus, A., Murat, N., Okuyucu, A., & Polat, F. (2013). Comparison of predictive powers of S100B and cell-free plasma DNA values in intensive care unit patients with intracranial hemorrhage. *Journal of critical care*, 28(5), 883.e1-883.e8837. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.005>
- [15] Eldawoody, H., Mattar, M., Mesbah, A., Zaher, A., & Elsherif, M. (2020). Can brain natriuretic peptide, S100b, and interleukin-6 prognosticate the neurological consequences in Egyptian patients presented with supratentorial intracerebral hemorrhage?. *Surgical neurology international*, 11, 460. https://doi.org/10.25259/SNI_784_2020