

Діагностична та прогностична цінність сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

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

Ключові слова:

внутрішньо-мозковий крововилив, гепсидин, прогноз.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 2(125).
С. 168-174

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

Мета роботи – визначити діагностичну та прогностичну цінність сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК).

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне дослідження 88 пацієнтів у гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Рівень неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою коми Full Outline of Unresponsiveness, шкалою Глазго та шкали 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 після госпіталізації. Визначали вміст гепсидину, сироваткову концентрацію заліза та загальну залізо зв'язувальну здатність сироватки, розраховували коефіцієнт сатурації трансферину. Кінцеві точки – раннє клініко-неврологічне погіршення та несприятливі варіанти завершення гострого періоду ССВМК (летальний кінець, значення 4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання). Статистичне опрацювання результатів, що одержали, передбачало кореляційний аналіз, логістичний регресійний аналіз і ROC-аналіз.

Результати. Встановили, що сироваткова концентрація гепсидину у хворих на ССВМК корелює з ОВМК ($R = 0,44, p < 0,01$), ОВВШК ($R = 0,45, p < 0,01$) і ЗОІКГ ($R = 0,57, p < 0,01$). Вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів з ОВМК >30 мл перевищує значення відповідного показника у хворих з ОВМК ≤ 30 мл на 69,0 % ($p < 0,0001$). Пацієнти з несприятливими варіантами перебігу та завершення гострого періоду ССВМК уже в першу добу після госпіталізації вірогідно відрізняються вищими рівнями сироваткової концентрації гепсидину ($p < 0,0001$). За даними множинного логістичного регресійного аналізу побудували високочутливі та високоспецифічні мультипредикторні моделі, що враховують концентрацію гепсидину в сироватці разом із клініко-нейровізуалізаційними показниками та дають можливість прогнозувати летальний і несприятливий функціональний наслідок гострого періоду захворювання ($AUC = 0,93, p < 0,0001$).

Висновки. Вміст гепсидину в сироватці крові хворих на ССВМК асоційований із тяжкістю ураження церебральних структур. Інтеграція показника сироваткової концентрації гепсидину з клініко-нейровізуалізаційними даними у структурі мультипредикторних логістичних регресійних моделей дає змогу визначити вітальний і функціональний прогноз наслідку гострого періоду ССВМК із точністю >85 %.

Key words:

cerebral hemorrhage, hepcidin, prognosis.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (2), 168-174

Diagnostic and prognostic value of serum hepcidin concentration in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

O. A. Koziołkin, A. A. Kuznietsov

The aim of the study was to evaluate the diagnostic and prognostic value of serum hepcidin concentration in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH).

Materials and methods. Prospective cohort study of 88 patients with acute SSICH receiving the conservative therapy was conducted. Level of neurological deficit was evaluated using the Full Outline of UnResponsiveness Scale, the Glasgow Coma Scale and the National Institute of Health Stroke Scale. Computed tomography was performed to detect an 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. Hepcidin levels, serum iron concentrations and total iron-binding capacity were determined, followed by calculations of transferrin saturation coefficient. Early neurological deterioration (END) and unfavorable variants of the acute period of SSICH (lethal outcome, modified Rankin score 4-5 on the 21st day of the disease) were considered as endpoints. Statistical processing of the obtained results included a correlation analysis, logistic regression analysis and ROC-analysis.

Results. It was identified, that serum hepcidin level in the patients with SSICH was correlated with ICHV ($R = 0.44, P < 0.01$), SIVHV ($R = 0.45, P < 0.01$) and TVICH ($R = 0.57, P < 0.01$). Hepcidin serum concentrations in the patients with ICHV >30 ml exceeded the value of those in cases of ICHV ≤ 30 ml by 69.0 % ($P < 0.0001$). Serum levels of hepcidin were significantly higher in the patients with an unfavorable course and outcome of the disease in the acute period on the 1st day of admission ($P < 0.0001$). Informative multipredictor models were developed via multiple logistic regression analysis, which include hepcidin values coupled with clinical and neurovisualization findings and are predictive of lethal and unfavorable acute period functional outcomes ($AUC = 0,93, P < 0,0001$).

Conclusions. The level of serum hepcidin in patients with acute SSICH is associated with the severity of cerebral lesions. The integration of serum hepcidin concentration with clinical and neuroimaging findings in the structure of multipredictor logistic regression models allows to determine the vital and functional prognosis of the acute period of SSICH with an accuracy of >85 %.

Діагностическе і прогностическе значення сывороточной концентрації гепсидина у пацієнтів в остром периоді спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизлияния

А. А. Козёлкин, А. А. Кузнецов

Цель работы – определить диагностическую и прогностическую ценность сывороточной концентрации гепсидина у пациентов в остром периоде спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК).

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование 88 пациентов в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Уровень неврологического дефицита оценивали по шкале комы Full Outline of Unresponsiveness, шкале комы Глазго и шкалы инсульта Национального Института здоровья США. По данным компьютерной томографии головного мозга определили объем внутримозгового кровоизлияния (ОВМК), объем вторичного внутримозгового кровоизлияния (ОВВЖК) и общий объем интракраниальной геморагии (ООИКГ). Лабораторные образцы крови забирали в течение 24 часов после госпитализации. Определяли содержание гепсидина, сывороточную концентрацию железа и общую железосвязывающую способность сыворотки, рассчитывали коэффициент сатурации трансферрина. Конечные точки – раннее клинико-неврологическое ухудшение и неблагоприятные варианты исхода острого периода ССВМК (летальный исход, значение 4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания). Статистическая обработка полученных результатов включала корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

Результаты. Установлено, что концентрация гепсидина в сыворотке крови у больных ССВМК коррелирует с ОВМК ($R = 0,44$, $p < 0,01$), ОВВЖК ($R = 0,45$, $p < 0,01$) и ООИКГ ($R = 0,57$, $p < 0,01$). Содержание гепсидина в сыворотке крови пациентов с ОВМК >30 мл превышает значение соответствующего показателя у больных с ОВМК ≤ 30 мл 69,0 % ($p < 0,0001$). Пациенты с неблагоприятными вариантами течения и исхода острого периода ССВМК в первые сутки после госпитализации достоверно отличаются более высокими уровнями сывороточной концентрации гепсидина ($p < 0,0001$). По результатам множественного логистического регрессионного анализа построены высокочувствительные и высокоспецифичные мультипредикторные модели, которые учитывают содержание гепсидина в сыворотке вместе с клинико-нейровизуализационными данными и позволяют прогнозировать летальный и неблагоприятный функциональный исходы острого периода заболевания ($AUC = 0,93$, $p < 0,0001$).

Выводы. Содержание гепсидина в сыворотке крови больных ССВМК ассоциировано с тяжестью поражения церебральных структур. Интеграция показателя сывороточной концентрации гепсидина с клинико-нейровизуализационными данными в структуре мультипредикторных логистических регрессионных моделей позволяет определять витальный и функциональный прогноз исхода острого периода ССВМК с точностью >85 %.

Ключевые слова:
внутричерепное кровоизлияние, гепсидин, прогноз.

Запорожский медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 2(125).
С. 168-174

Незважаючи на те, що питома вага внутрішньомозгового крововиливу (ВМК) у структурі всіх інсультів не перевищує 20 %, він є найбільш руйнівним та інвалідизувальним типом інсульту, який уражає понад 1 млн людей щорічно. Провідним і найбільш значущим етіологічним фактором спонтанного внутрішньомозгового крововиливу є неконтрольована артеріальна гіпертензія [1]. Захворюваність на ВМК збільшується з віком, але в останні роки зафіксовано стійку тенденцію до збільшення поширеності спонтанного ВМК і серед людей молодого віку (до 50 років) [2].

Провідна детермінанта вибору лікувальної тактики в пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозговим крововиливом (ССВМК) – індивідуальний прогноз, і якомога рання детекція критично високого ризику летального наслідку є підґрунтям для своєчасного визначення оперативного лікування як оптимальної стратегії надання допомоги [3].

Верифікація індивідуального прогнозу перебігу та наслідку гострого періоду ССВМК ґрунтується передусім на даних нейровізуалізації, що дають змогу визначити локалізацію та об'єм внутрішньомозгової геморагії, наявність і вираженість дислокації серединних структур, наявність прориву крові у шлуночкову систему мозку та об'єм вторинної внутрішньошлунокової геморагії [4]. Але внутрішньомозкова гематома має не тільки прямий (механічний, деструктивний) вплив на церебральні структури, але й ініціює потужний каскад механізмів вторинного ушкодження нервової тканини, і важливу роль у цьому каскаді відіграє гемін, який реалізує залізоопосередковану нейротоксичність, а отже детермінує

зміни регуляції гомеостазу заліза [5–7]. Центральним регулятором гомеостазу заліза в організмі людини є гепсидин [8]. У численних експериментальних дослідженнях верифіковано провідні мішені, плейотропний спектр і механізми реалізації ефектів гепсидину в умовах гострої церебральної геморагії [9–11], а визначенню діагностичної інформативності та прогностичного потенціалу сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів із внутрішньомозговим крововиливом достатню увагу не приділяли. У доступній фаховій літературі не виявили робіт, присвячених вивченню вмісту гепсидину в сироватці крові пацієнтів із ССВМК залежно від тяжкості ураження церебральних структур, а також у зіставленні з перебігом і наслідком гострого періоду захворювання, зокрема в аспекті диференційованої верифікації короткострокового вітального та функціонального прогнозу в названого контингенту хворих.

Мета роботи

Визначити діагностичну та прогностичну цінність сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозгового крововиливу.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу КНП «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради виконали проспективне, когортне, порівняльне дослідження з залу-

ченням 88 пацієнтів (47 чоловіків і 41 жінка, середній вік – $65,6 \pm 1,1$ року) з гіпертензивним ССВМК, що розвинувся вперше. Діагноз встановлювали за даними комплексного клініко-нейровізуалізаційного дослідження в термін до 24 годин від дебюту захворювання. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Рівень неврологічного дефіциту визначали під час надходження у стаціонар і в динаміці перебігу гострого періоду захворювання за допомогою шкали коми Full Outline of Unresponsiveness (FOUR), шкали коми Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS) та шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health Stroke Scale). За даними комп'ютерно-томографічного дослідження головного мозку, що виконали з використанням апаратів Siemens Somatom Spirit (ФРН) або Toshiba Asteion (Японія), визначали локалізацію, лінійні розміри внутрішньомозкового крововиливу, вираженість латеральної дислокації (ЛД) серединних структур мозку (за середнім зсувом прозорої перетинки та епіфіза), наявність прориву крові у шлуночкову систему мозку. Об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїда. Об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) визначали за експоненційною формулою, ґрунтуючись на значенні сумарного бала за шкалою Intraventricular Hemorrhage (IVH) [4]. Як загальний об'єм інтракраніальної геморагії (ЗОІКГ) розраховували суму ОВМК та ОВВШК.

Усіх пацієнтів проконсультував нейрохірург. Як оптимальну лікувальну тактику рекомендували консервативну терапію згідно з Уніфікованим протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із мозковим геморагічним інсультом, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 17.04.2014 р. [12].

Із дослідження виключали пацієнтів, які відповідали таким критеріям: мозковий інсульт в анамнезі, внутрішньомозковий крововилив, що зумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку, прийманням антикоагулянтів, наявність підтвердженої аневризми чи артеріовенозної мальформації церебральних судин, анемія будь-якого ґенезу (в анамнезі та/чи на момент госпіталізації), латентний дефіцит заліза, соматична патологія у стадії декомпенсації, наявність захворювань запального ґенезу під час госпіталізації, злоякісні новоутворення, наявність показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга.

Вміст гепсидину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Лабораторні зразки крові брали натще протягом 24 годин після госпіталізації. Кількісні дослідження гепсидину виконали, використовуючи набір реактивів «Human Нерс (Нерсидин) ELISA Kit» (catalog No: E-EL-H0077, «Elabscience», USA) на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (USA) у клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету. Для верифікації латентного дефіциту заліза у структурі оцінювання критеріїв виключення з дослідження в усіх пацієнтів визначали сироватковий рівень заліза та загальну залізо зв'язувальну здатність сироватки. Ці дослідження виконали на біохімічному автоматичному аналізаторі Accent 200 (Cormay, Польща). З дослідження

виключали пацієнтів із коефіцієнтом сатурації трансферину $< 15\%$.

Кінцеві точки: 1) раннє клініко-нейрологічне погіршення (комбінована кінцева точка – настання протягом 48 годин від часу госпіталізації хоча б однієї події: зниження сумарного бала за шкалою коми FOUR ≥ 2 ; зниження сумарного бала за NIHSS ≥ 4 ; летальний кінець); 2) летальний наслідок протягом 21 доби від дебюту захворювання; 3) 4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS) на 21 добу захворювання (несприятливий функціональний наслідок гострого періоду ССВМК).

Статистичне опрацювання результатів здійснили з використанням програм 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) та інструмент дослідження нульових гіпотез щодо відсутності міжгрупових відмінностей кількісних показників (критерій Манна–Вітні). Використали 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. Критичним для відхилення нульових гіпотез вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати

Клініко-нейровізуалізаційна характеристика загальної когорті пацієнтів у 1 добу захворювання: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR – 15 (14; 16), значення сумарного бала за GCS – 13 (12; 15), значення сумарного бала за NIHSS – 14 (10; 17), ОВМК – 12,3 (5,7; 24,7) мл, вираженість ЛД серединних структур мозку – 2,0 (0,0; 4,0) мм, значення сумарного бала за шкалою IVH – 9 (0; 14), ОВВШК – 6,0 (0,0; 16,4) мл, ЗОІКГ – 21,6 (10,5; 46,9) мл. Концентрація гепсидину в сироватці крові становила 5,0 (4,5; 7,2) нг/мл, заліза – 15,5 (9,8; 22,4) мкмоль/л, загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки – 38,9 (33,6; 43,4) мкмоль/л.

Здійснили аналіз сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів зі ССВМК залежно від тяжкості ураження церебральних структур, зафіксовані міжгрупові відмінності: рівень сироваткової концентрації гепсидину у групі пацієнтів з ОВМК > 30 мл ($n = 20$) був вищим на 69,0 % (7,96 (5,74; 8,75) нг/мл проти 4,71 (4,51; 5,56) нг/мл у групі пацієнтів з ОВМК ≤ 30 мл, $p < 0,0001$), у хворих з ОВВШК > 15 мл ($n = 23$) – вищим на 58,3 % (7,41 (5,29; 8,62) нг/мл проти 4,68 (4,49; 5,58) нг/мл у хворих з ОВВШК ≤ 15 мл, $p < 0,0001$), у групі пацієнтів із ЗОІКГ > 40 мл ($n = 25$) – вищим на 60,4 % (7,41 (5,56; 8,66) нг/мл проти 4,62 (4,47; 5,33) нг/мл у хворих із ЗОІКГ ≤ 40 мл, $p < 0,0001$). У результаті кореляційного аналізу встановили: вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів зі ССВМК асоційований з ОВМК ($R = 0,44$, $p < 0,01$), ОВВШК ($R = 0,45$, $p < 0,01$) і ЗОІКГ ($R = 0,57$, $p < 0,01$).

Під час наступного етапу дослідження здійснили оцінювання прогностичної цінності сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів у гострому періоді ССВМК.

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації зареєстрували у 18 (23,1 %) пацієнтів. Результати порівняльного аналізу клініко-нейровізуалізаційних показників і вмісту гепсидину в сироватці крові щодо перебігу ССВМК протягом 48 годин із часу госпіталізації наведені в *таблиці 1*.

За даними, що наведені, пацієнти з РКНП у 1 добу захворювання вірогідно відрізнялися за такими показниками: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR, значення сумарного бала за GCS, ОБВШК, вираженість ЛД серединних структур мозку, ОБВШК, ЗОІКГ. Медіана вмісту гепсидину в сироватці крові у групі пацієнтів із РКНП була вищою на 61,6 % порівняно з хворими без РКНП ($p = 0,0001$). За результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу, всі наведені показники асоційовані з ризиком РКНП. Але за результатами множинного логістичного регресійного аналізу, взаємозв'язок із кумулятивною кінцевою точкою зберігали тільки вираженість ЛД та ОБВШК, а вміст гепсидину в сироватці крові не включено до складу мультипредикторної логістичної регресійної моделі (*табл. 2*).

Летальний кінець зареєстрували у 13 (14,5 %) випадках. Пацієнти, в яких ССВМК мав летальний наслідок, у 1 добу захворювання вірогідно відрізнялися за показниками: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR, значення сумарного бала за GCS, значення сумарного бала за NIHSS, ОБВШК, вираженість ЛД серединних структур мозку, ОБВШК, ЗОІКГ, сироваткова концентрація гепсидину (*табл. 3*).

Медіана сироваткової концентрації гепсидину в пацієнтів, у яких ССВМК мав летальний наслідок, була вищою на 68,6 % порівняно з групою хворих, які вижили ($p = 0,0001$). Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу показали, що всі показники асоційовані з ризиком летального кінця. За даними множинного логістичного регресійного аналізу, вміст гепсидину в сироватці крові зберігає взаємозв'язок із летальним наслідком разом із такими показниками, як значення сумарного бала за шкалою коми FOUR та ОБВШК (*табл. 4*).

Для верифікації вітального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК параметри інтегрували в мультипредикторну математичну модель – рівняння бінарної логістичної регресії, що має такий вигляд:

$$\beta_1 = 2,73 - 0,67 \times \text{Pred1} + 0,07 \times \text{Pred2} + 0,56 \times \text{Pred3},$$

де 2,73 – вільний член рівняння (β_0);

Pred1 – значення сумарного бала за шкалою коми FOUR;

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

Pred3 – сироваткова концентрація гепсидину (нг/мл).

У результаті ROC-аналізу визначили порогове значення β_1 ($>-2,17$), яке є інтегральним предиктором летального наслідку гострого періоду ССВМК ($Se = 100,0 \%$, $Sp = 78,7 \%$). Інформативність і якість розробленої математичної моделі оцінили за показниками: $AUC \pm SE$ (95 % ДІ) = $0,93 \pm 0,03$ (0,86–0,98), ($p < 0,0001$), рівень значущості тесту Хосмера–Лемешова – $p = 0,9832$, точність прогнозування (питома вага істинно позитивних та істинно негативних результатів) – 88,6 % (*рис. 1*).

Таблиця 1. Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину в зіставленні з перебігом ССВМК протягом 48 годин після госпіталізації, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показники, одиниці вимірювання	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації		p
	Наявне (n = 18)	Відсутнє (n = 70)	
Шкала коми FOUR, бал	14 (14; 15)	16 (14; 16)	0,0040
GCS, бал	12 (11; 13)	14 (12; 15)	0,0345
NIHSS, бал	17 (14; 19)	14 (10; 17)	0,0600
ОБМК, мл	45,7 (13,6; 70,8)	11,2 (5,6; 18,5)	0,0005
ЛД, мм	4,5 (2,5; 6,5)	1,5 (0,0; 3,0)	0,0002
ОБВШК, мл	30,0 (11,8; 41,0)	3,3 (0,0; 11,0)	0,0003
ЗОІКГ, мл	73,3 (51,5; 101,2)	15,7 (9,0; 30,2)	<0,0001
Вміст гепсидину в сироватці крові, нг/мл	7,66 (5,69; 8,64)	4,74 (4,50; 5,64)	0,0001

Таблиця 2. Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину 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	0,62 (0,44–0,86)	0,0048		
GCS	0,71 (0,54–0,95)	0,0189		
ОБМК	1,04 (1,02–1,07)	0,0006		
ЛД	1,72 (1,29–2,28)	0,0002	1,66 (1,18–2,33)	0,0033
ОБВШК	1,08 (1,04–1,13)	0,0001	1,07 (1,03–1,11)	0,0009
ЗОІКГ	1,05 (1,03–1,07)	<0,0001		
Вміст гепсидину в сироватці крові	1,78 (1,31–2,41)	0,0002		

Таблиця 3. Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину в зіставленні наслідком гострого періоду ССВМК, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показники, одиниці вимірювання	Наслідок гострого періоду ССВМК		p
	Летальний (n = 13)	Нелетальний (n = 75)	
Шкала коми FOUR, бал	14 (12; 15)	16 (14; 16)	0,0096
GCS, бал	12 (9; 12)	13 (12; 15)	0,0132
NIHSS, бал	17 (17; 20)	14 (10; 17)	0,0024
ОБМК, мл	58,3 (24,0; 72,8)	11,1 (5,4; 18,5)	<0,0001
ЛД, мм	5,0 (4,0; 7,5)	1,5 (0,0; 3,0)	<0,0001
ОБВШК, мл	30,0 (20,1; 44,7)	3,3 (0,0; 11,0)	0,0002
ЗОІКГ, мл	85,0 (58,3; 111,7)	16,0 (9,6; 32,5)	<0,0001
Гепсидин, нг/мл	8,01 (7,18; 8,59)	4,75 (4,52; 5,76)	0,0001

Таблиця 4. Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину у визначенні індивідуального ризику летального 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	0,55 (0,38–0,80)	0,0017	0,51 (0,32–0,81)	0,0048
GCS	0,61 (0,44–0,85)	0,0038		
NIHSS	1,25 (1,06–1,48)	0,0070		
ОБМК	1,06 (1,03–1,09)	0,0001		
ЛД	2,13 (1,45–3,14)	0,0001		
ОБВШК	1,08 (1,04–1,12)	0,0003	1,07 (1,02–1,12)	0,0045
ЗОІКГ	1,06 (1,03–1,09)	<0,0001		
Вміст гепсидину в сироватці крові	1,81 (1,29–2,56)	0,0006	1,75 (1,10–2,78)	0,0176

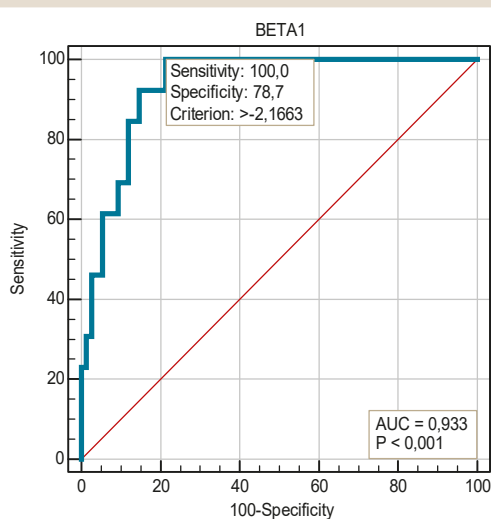


Рис. 1. ROC-крива поєднаного застосування сумарного бала за шкалою коми FOUR, об'єму вторинного внутрішньочерепного крововиливу та сироваткової концентрації гепсидину протягом 24 годин після госпіталізації у структурі розробленої мультипредикторної математичної моделі для визначення вітального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК.

Таблиця 5. Аналіз клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину в зіставленні з функціональним наслідком гострого періоду ССВМК, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники, одиниці вимірювання	Функціональний наслідок гострого періоду ССВМК		p
	Несприятливий (n = 35)	Сприятливий (n = 40)	
Шкала коми FOUR, бал	15 (14; 16)	16 (15; 16)	0,0038
GCS, бал	12 (12; 13)	15 (13; 15)	<0,0001
NIHSS, бал	16 (14; 19)	10 (8; 13)	<0,0001
ОВМК, мл	14,4 (8,9; 34,9)	7,6 (4,4; 12,6)	0,0002
ЛД, мм	2,5 (1,5; 4,5)	0,0 (0,0; 1,5)	<0,0001
ОВВШК, мл	11,0 (6,0; 18,3)	0,0 (0,0; 2,9)	<0,0001
ЗОІКГ, мл	30,4 (20,4; 49,5)	10,5 (4,6; 14,7)	<0,0001
Гепсидин, нг/мл	5,56 (4,85; 7,75)	4,55 (4,26; 4,76)	<0,0001

Таблиця 6. Оцінювання інформативності клініко-нейровізуалізаційних показників і сироваткової концентрації гепсидину у визначенні індивідуального ризику несприятливого функціонального 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	0,53 (0,33–0,86)	0,0103		
GCS	0,50 (0,35–0,72)	0,0002		
NIHSS	1,50 (1,25–1,80)	0,0001	1,15 (1,22–1,98)	0,0004
ОВМК	1,10 (1,04–1,17)	0,0016		
ЛД	1,85 (1,34–2,56)	0,0002		
ОВВШК	1,15 (1,06–1,26)	0,0010	1,16 (1,04–1,29)	0,0061
ЗОІКГ	1,12 (1,12–1,18)	<0,0001		
Вміст гепсидину в сироватці крові	2,20 (1,37–3,54)	0,0011	1,95 (1,09–3,50)	0,0254

Несприятливий функціональний кінець – значення 4–5 балів за mRS на 21 добу ССВМК – зареєстрували у 35 (39,8 %) пацієнтів. Результати порівняльного аналізу клініко-нейровізуалізаційних показників і вмісту гепсиди-

ну в сироватці крові в зіставленні з функціональним наслідком гострого періоду ССВМК наведені в *таблиці 5*.

Медіана вмісту гепсидину в сироватці крові у групі пацієнтів, в яких ССВМК мав несприятливий функціональний результат, була вищою на 22,2 % порівняно з хворими зі сприятливим функціональним наслідком (p < 0,0001). За результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу, з ризиком несприятливого наслідку ССВМК асоційовані такі показники: значення сумарного бала за шкалою коми FOUR, значення сумарного бала за GCS, значення сумарного бала за NIHSS, ОБМК, вираженість ЛД серединних структур мозку, ОБВШК, ЗОІКГ, вміст гепсидину в сироватці крові (*табл. 6*).

За даними, що наведені, результати множинного логістичного регресійного аналізу показали взаємозв'язок із функціональним наслідком гострого періоду ССВМК для таких показників: значення сумарного бала за NIHSS, ОБВШК, концентрація гепсидину в сироватці крові. Для верифікації функціонального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК параметри інтегрували в мультипредикторну математичну модель – рівняння бінарної логістичної регресії, що має вигляд:

$$\beta_2 = -10,65 + 0,43 \times \text{Pred1} + 0,15 \times \text{Pred2} + 0,67 \times \text{Pred3},$$

де -10,65 – вільний член рівняння (β₀);

Pred1 – значення сумарного бала за NIHSS;

Pred2 – обсяг вторинного інтравентрикулярного крововиливу (мл);

Pred3 – сироваткова концентрація гепсидину (нг/мл).

Результати оцінювання інформативності та якості розробленої математичної моделі: AUC±SE (95 % ДІ) = 0,93 ± 0,03 (0,85–0,98) (p < 0,0001), рівень значущості тесту Хосмера–Лемешова – p = 0,9931, точність прогнозування – 85,3 % (*рис. 2*).

На підставі ROC-аналізу визначили порогове значення β₂ (>-0,58), яке є інтегральним предиктором несприятливого функціонального наслідку гострого періоду ССВМК (Se = 85,7 %, Sp = 85,0 %).

Обговорення

У результаті дослідження виявили прямі зв'язки вмісту гепсидину в сироватці крові хворих на ССВМК із кількісними нейровізуалізаційними показниками (ОВМК, ОБВШК, ЗОІКГ). Сироваткова концентрація гепсидину вірогідно вища в пацієнтів із тяжчим ушкодженням церебральних структур за даними комп'ютерно-томографічного дослідження, на вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів із ССВМК впливали не тільки ОБМК, але і ЗОІКГ, що також враховує ОБВШК. Отже, і пацієнти, в яких зафіксовані несприятливі варіанти перебігу (клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин після госпіталізації) та наслідку гострого періоду ССВМК (значення 4–6 балів за mRS), уже в першу добу захворювання вірогідно відрізнялися вищою сироватковою концентрацією гепсидину. Результати дослідження збігаються з даними X. Y. Xiong et al. (2015), які встановили: ініціальні сироваткові рівні гепсидину незалежно асоційовані з балом за mRS через 3 місяці від дебюту внутрішньомозкового крововиливу, пацієнти

із вищим вмістом гепсидину в сироватці крові мали гірші наслідки [13].

За сучасними уявленнями, одним із провідних індукторів синтезу гепсидину гепатоцитами та його секреції в системний кровообіг є прозапальна активація [8], що також є важливою складовою механізмів вторинного ураження церебральних структур, які ініційовані внутрішньомозковим крововиливом [5], і ступінь деструкції (об'єм крововиливу) безпосередньо впливає на вираженість прозапальної активації [14]. На нашу думку, це, найімовірніше, пояснює прямі кореляційні зв'язки, які виявили між вмістом гепсидину в сироватці крові та кількісними нейровізуалізаційними показниками (ОВМК, ОВВШК, ЗОІКГ) у хворих на ССВМК, а також вищі сироваткові концентрації гепсидину в пацієнтів із тяжчим ушкодженням церебральних структур.

Сучасна концепція поглядів на механізми регуляторного впливу гепсидину на гомеостаз заліза в мозку включає положення щодо дуальної спрямованості цих ефектів. Так, гепсидин призводить до інтерналізації та деградації феропортину на поверхні клітин-експортерів заліза, зокрема на поверхні ендотеліоцитів, які входять до складу гематоенцефалічного бар'єра, що за відсутності прозапальної активації запобігає збільшенню вмісту заліза в мозку, а отже реалізує нейропротекторні ефекти [11]. В експериментальних дослідженнях встановлено, що попереднє введення гепсидину суттєво знижує вираженість і негативні наслідки залізоопосередкованої нейротоксичності [10, 15]. У разі деструкції гематоенцефалічного бар'єра в умовах гострої церебральної геморагії сироватковий гепсидин суттєво потенціює негативний вплив прозапальної активації на регуляцію метаболізму заліза в мозку, зумовлюючи збільшення накопичення заліза в церебральних структурах, посилюючи залізоопосередковану нейротоксичність [9, 11, 16].

З даними щодо негативних наслідків впливу гепсидину на регуляцію гомеостазу заліза в мозку за наявності прозапальної активації, що індукована гострою церебральною геморагією, узгоджується встановлена за результатами множинного логістичного аналізу наявність сироваткової концентрації гепсидину у спектрі предикторів несприятливих варіантів наслідків гострого періоду ССВМК. Встановили, що визначення вмісту гепсидину в сироватці крові надає цінну діагностичну інформацію щодо верифікації короткострокового вітального та функціонального прогнозу в цих хворих. Розроблено високочутливі мультипредикторні моделі множинної логістичної регресії, що враховують сироваткову концентрацію гепсидину та клініко-нейровізуалізаційні дані та дають можливість визначати індивідуальний ризик несприятливих варіантів наслідків гострого періоду ССВМК із точністю >85 % (AUC = 0,93, $p < 0,0001$).

Висновки

1. Сироваткова концентрація гепсидину у хворих на ССВМК корелює з об'ємом інтрацеребральної геморагії ($R = 0,44$, $p < 0,01$), об'ємом вторинного внутрішньомозкового крововиливу ($R = 0,45$, $p < 0,01$) та загальним об'ємом інтракраніальної геморагії ($R = 0,57$, $p < 0,01$).

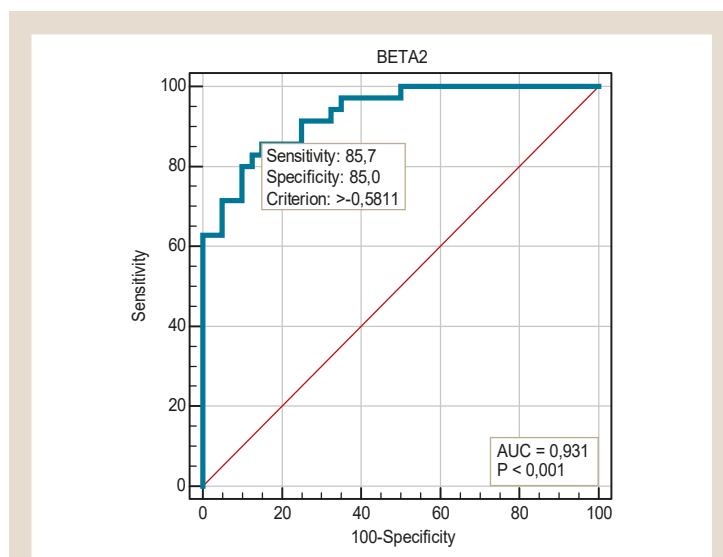


Рис. 2. ROC-крива поєднаного застосування сумарного бала за шкалою NIHSS, об'єму вторинного внутрішньомозкового крововиливу та сироваткової концентрації гепсидину протягом 24 годин після госпіталізації у структурі розробленої мультипредикторної математичної моделі для визначення функціонального прогнозу наслідку гострого періоду ССВМК.

2. Вміст гепсидину в сироватці крові пацієнтів з об'ємом ССВМК >30 мл перевищує відповідне значення у хворих з об'ємом інтрацеребральної геморагії ≤ 30 мл на 69,0 % ($p < 0,0001$).

3. Інтеграція показника сироваткової концентрації гепсидину з клініко-нейровізуалізаційними даними у структуру мультипредикторних логістичних регресійних моделей дає змогу визначити вітальний і функціональний прогноз наслідку гострого періоду ССВМК із точністю >85 % (AUC = 0,93, $p < 0,0001$).

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні діагностичної інформативності інтегрального оцінювання показників метаболізму заліза в пацієнтів у гострому періоді ССВМК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 10.12.2020

Відомості про авторів:

Козьолкін О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових 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. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6118-9682](https://orcid.org/0000-0002-6118-9682)

Information about authors:

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

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

Сведения об авторах:

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

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

Список літератури

- [1] Dastur C. K., Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017. Vol. 2. Issue 1. P. 21-29. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000047>
- [2] Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults / T. Tatlisumak et al. *Nature Reviews. Neurology*. 2018. Vol. 14. Issue 4. P. 237-250. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2018.17>
- [3] Gregson B. A., Mitchell P., Mendelow A. D. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 5. P. 1108-1115. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022694>
- [4] Kuznetsov A. A. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. № 4. С. 543-547. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.137097>
- [5] Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury / P. K. Belur et al. *Neurosurgical Focus*. 2013. Vol. 34. Issue 5. P. E9. <https://doi.org/10.3171/2013.2.FOCUS1317>
- [6] Wan J., Ren H., Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*. 2019. Vol. 4. Issue 2. P. 93-95. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000205>
- [7] Brain iron overload following intracranial haemorrhage / T. Garton et al. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016. Vol. 1. Issue 4. P. 172-184. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000042>
- [8] Sangkhae V., Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition*. 2017. Vol. 8. Issue 1. P. 126-136. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
- [9] Toll-Like Receptor 4/MyD88-Mediated Signaling of Hepcidin Expression Causing Brain Iron Accumulation, Oxidative Injury, and Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage / X. Y. Xiong et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 14. P. 1025-1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021881>
- [10] Hepcidin Protects Neuron from Hemin-Mediated Injury by Reducing Iron / Y. F. Zhou et al. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. P. 332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00332>
- [11] Vela D. The Dual Role of Hepcidin in Brain Iron Load and Inflammation. *Frontiers in Neuroscience*. 2018. Vol. 12. P. 740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00740>
- [12] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті : наказ МОЗ України від 17.04.2014 № 275. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0275282-14#Text>
- [13] Serum hepcidin concentrations correlate with serum iron level and outcome in patients with intracerebral hemorrhage / X. Y. Xiong et al. *Neurological Sciences*. 2015. Vol. 36. Issue 10. P. 1843-1849. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2266-2>
- [14] Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients / Y. Sun et al. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017. Vol. 35. Issue 3. P. 429-433. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.037>
- [15] Pre-treatment of rats with ad-hepcidin prevents iron-induced oxidative stress in the brain / J. Gong et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016. Vol. 90. P. 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.016>
- [16] Intraspinal TLR4 activation promotes iron storage but does not protect neurons or oligodendrocytes from progressive iron-mediated damage / E. Z. Goldstein et al. *Experimental Neurology*. 2017. Vol. 298. Part A. P. 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.015>

References

- [1] Dastur, C. K., & Yu, W. (2017). Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(1), 21-29. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000047>
- [2] Tatlisumak, T., Cucchiara, B., Kuroda, S., Kasner, S. E., & Putaala, J. (2018). Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nature Reviews. Neurology*, 14(4), 237-250. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2018.17>
- [3] Gregson, B. A., Mitchell, P., & Mendelow, A. D. (2019). Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage. *Stroke*, 50(5), 1108-1115. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022694>

- [4] Kuznetsov, A. A. (2018). Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Запорожский медицинский журнал*, 20(4), 543-547. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.137097>
- [5] Belur, P. K., Chang, J. J., He, S., Emanuel, B. A., & Mack, W. J. (2013). Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurgical Focus*, 34(5), Article E9. <https://doi.org/10.3171/2013.2.FOCUS1317>
- [6] Wan, J., Ren, H., & Wang, J. (2019). Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 4(2), 93-95. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000205>
- [7] Garton, T., Keep, R. F., Hua, Y., & Xi, G. (2016). Brain iron overload following intracranial haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 1(4), 172-184. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000042>
- [8] Sangkhae, V., & Nemeth, E. (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition*, 8(1), 126-136. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
- [9] Xiong, X. Y., Liu, L., Wang, F. X., Yang, Y. R., Hao, J. W., Wang, P. F., Zhong, Q., Zhou, K., Xiong, A., Zhu, W. Y., Zhao, T., Meng, Z. Y., Wang, Y. C., Gong, Q. W., Liao, M. F., Wang, J., & Yang, Q. W. (2016). Toll-Like Receptor 4/MyD88-Mediated Signaling of Hepcidin Expression Causing Brain Iron Accumulation, Oxidative Injury, and Cognitive Impairment After Intracerebral Hemorrhage. *Circulation*, 134(14), 1025-1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021881>
- [10] Zhou, Y. F., Zhang, C., Yang, G., Qian, Z. M., Zhang, M. W., Ma, J., Zhang, F. L., & Ke, Y. (2017). Hepcidin Protects Neuron from Hemin-Mediated Injury by Reducing Iron. *Frontiers in Physiology*, 8, Article 332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00332>
- [11] Vela, D. (2018). The Dual Role of Hepcidin in Brain Iron Load and Inflammation. *Frontiers in Neuroscience*, 12, Article 740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00740>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2014, April 17). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsi medychnoi dopomohy pry hemorahichnomu insulti [On Approval and Introduction of Medical and Technological Documents for Standardization of Care in Ischemic Stroke (No. 275)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0275282-14#Text>
- [13] Xiong, X. Y., Chen, J., Zhu, W. Y., Zhao, T., Zhong, Q., Zhou, K., Meng, Z. Y., Wang, Y. C., Wang, P. F., Fang, H., & Yang, Q. W. (2015). Serum hepcidin concentrations correlate with serum iron level and outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurological Sciences*, 36(10), 1843-1849. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2266-2>
- [14] Sun, Y., You, S., Zhong, C., Huang, Z., Hu, L., Zhang, X., Shi, J., Cao, Y., & Liu, C. F. (2017). Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients. *The American Journal of Emergency Medicine*, 35(3), 429-433. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.037>
- [15] Gong, J., Du, F., Qian, Z. M., Luo, Q. Q., Sheng, Y., Yung, W. H., Xu, Y. X., & Ke, Y. (2016). Pre-treatment of rats with ad-hepcidin prevents iron-induced oxidative stress in the brain. *Free Radical Biology and Medicine*, 90, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.016>
- [16] Goldstein, E. Z., Church, J. S., Pukos, N., Gottipati, M. K., Popovich, P. G., & McTigue, D. M. (2017). Intraspinal TLR4 activation promotes iron storage but does not protect neurons or oligodendrocytes from progressive iron-mediated damage. *Experimental Neurology*, 298(Pt. A), 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.08.015>