



Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

Неврологічне та функціональне відновлення після ішемічного інсульту в різні періоди: зв'язок з рівнем нейроспецифічного маркера S-100

Мета — встановити зв'язок між рівнем маркера гліального пошкодження S-100 у сироватці крові хворих у перші 7 днів після розвитку ішемічного інсульту та його наслідками в гострий і віддалений період.

Матеріали і методи. Обстежено 48 хворих (28 чоловіків і 20 жінок) віком від 45 до 73 років (середній вік — $57,7 \pm 3,2$ року). Неврологічний дефіцит визначали за шкалою NIHSS у динаміці гострого періоду та через один рік після інсульту. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартел через рік після інсульту. Концентрацію білка S-100 у сироватці крові визначали за допомогою кількісного імуноферментного аналізу в 1-шу, на 3-тю та 7-му добу.

Результати. У хворих з неврологічним поліпшенням у гострий післяінсультний період (з 3-ї до 7-ї доби) концентрація білка S-100 зменшується більше, ніж у хворих з погіршенням та фатальними наслідками. У разі зменшення вмісту білка S-100 у зазначений період на 32,3% прогноз перебігу інсульту сприятливий. Рівень білка S-100 на 7-му добу достовірно корелює зі ступенем відновлення неврологічних функцій на 21-шу добу ($r = +0,68$), а на 3-тю добу — зі ступенем функціональної неспроможності за індексом Бартел через рік після інсульту.

Висновки. Динаміка рівня білка S-100 у перші 7 днів гострого періоду дає змогу не лише судити про перебіг та ступінь регресу неврологічних порушень у гострий період, а і прогнозувати функціональні наслідки через рік після судинної катастрофи.

Ключові слова: ішемічний інсульт, динаміка концентрації S-100, індекс Бартел.

При гострому порушенні мозкового кровообігу численні біохімічні та імунологічні реакції залучаються в ішемічний каскад, унаслідок цього відбувається вторинне церебральне ушкодження.

Надійним критерієм порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), яке спостерігається у разі ішемії та гіпоксії, вважають підвищення в периферичній крові і спинномозковій рідині нейроспецифічних білків (НСБ) або антигенів, які маркують майже всі типи клітин нервової тканини та окремі ділянки нейронів [4, 10, 13]. Зокрема це стосується білка S 100, маркера глії, з низькою молекулярною масою (близько 10,5 кДа) із сімейства білків, які

зв'язують кальцій. Дослідження вмісту цього білка в сироватці крові широко застосовують, оскільки він досить стабільний і на його визначення не впливає гемоліз [11, 12].

Багато робіт, особливо виконаних у 1990-ті роки, присвячено вивченню інформативності білка S-100 як гліального маркера тяжкості церебрального ішемічного пошкодження та його значенню для короточасного клінічного прогнозу [6, 8]. Прогностичну роль білка S-100 продовжують досліджувати [3, 13]. Вважають, що його рівень у сироватці крові в перші 12—24 год після появи симптомів інсульту дає змогу прогнозувати зловідомий перебіг інфаркту мозку, летальний наслідок, отримати уявлення про розмір вогнища інфаркту, пов'язаний

© Т. М. Черенко, 2015

Т а б л и ц я 1

Розподіл хворих за басейном ураження при різних підтипах інсульту

Підтип інсульту	Ліва середня мозкова артерія	Права середня мозкова артерія	Вертебробазиллярний басейн	Усього
Атеротромботичний	7 (36,8%)	4 (21,1%)	8 (42,1%)	19 (39,6%)
КардіоеMBOLічний	6 (42,9%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	14 (29,2%)
Лакунарний	3 (20,0%)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	15 (31,3%)
Усього	16 (33,3%)	12 (25,0%)	20 (41,7%)	48

з неврологічним статусом при госпіталізації. Вміст білка S-100 відрізняється у хворих з інсультом і транзиторною ішемічною атакою [3, 5, 11]. Дискутується інформативність цього білка для встановлення анатомічної локалізації ушкодження. Зв'язок між рівнем білка S-100 у динаміці гострого періоду та наслідками інсульту, особливо віддаленими, мало вивчено [13, 14].

Мета роботи — встановити зв'язок між рівнем маркера гліального пошкодження S-100 у сироватці крові хворих у перші 7 діб після розвитку ішемічного інсульту та його наслідками в гострий і віддалений період.

Матеріали і методи

Обстежено 48 хворих (28 чоловіків і 20 жінок) віком від 45 до 73 років (середній вік — $(57,7 \pm 3,2)$ року), які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

У хворих оцінювали неврологічний дефіцит за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [9] у динаміці гострого періоду (у 1-шу, на 3-тю, 7-му та 21-шу добу) та через один рік. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартел [7] через рік після інсульту.

Взяття венозної крові здійснювали в перші 12—24 год після розвитку інсульту. Концентрацію білка S-100 у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів для кількісного імуноферментного аналізу CanAg S-100 EIA (CanAg Diagnostics AB, Гетебург, Швеція) за методикою М. І. Лісяного та співавт. [2]. Контролем слугували сироватки 25 здорових донорів.

Критерієм залучення у дослідження були підтверджені за допомогою методу нейровізуалізації (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) діагноз первинного ішемічного інсульту в першу добу після його розвитку. Критерії виключення: геморагічний інсульт, супутні системні запальні захворювання, онкопатологія.

Базисну та диференційовану терапію проводили згідно із сучасним вітчизняним протоколом лікування хворих з ішемічним інсультом. Тромболітичну терапію не застосовували.

У 19 (39,6%) хворих діагностовано атеротромботичний підтип інсульту (АТ), у 14 (29,2%) — кардіоеMBOLічний (КЕ), у 15 (31,2%) — лакунарний підтип

(ЛАК). Судинна подія сталася у каротидному басейні у 28 (58,3%) хворих (у 16 (33,3%) — у басейні лівої середньої мозкової артерії, у 12 (25,05) — у басейні правої середньої мозкової артерії), у вертебробазиллярному басейні — у 20 (41,7%). Дані щодо співвідношення басейнів ураження при різних підтипах інсульту наведено в табл. 1.

Тяжкість неврологічних розладів у пацієнтів при госпіталізації становила 6—16 балів за шкалою NIHSS. Дані щодо ступеня неврологічного дефіциту в 1-шу добу наведено на рис. 1. Переважали пацієнти із середньою тяжкістю неврологічних розладів ($\chi^2 = 14,0$, $p = 0,001$).

Середній бал неврологічного дефіциту в 1-шу добу дорівнював $10,58 \pm 0,34$, на 3-тю добу — $9,83 \pm 0,38$, на 7-му добу — $7,21 \pm 0,44$, на 21-шу добу — $5,79 \pm 6,0$.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17.0 for Windows. Застосовували дискриптивну статистику. Порівняння середніх значень виконували за допомогою параметричних та непараметричних методів залежно від характеру змінних. Кореляційний аналіз здійснювали за Пірсоном або Спірменом залежно від характеру змінних [1].

Результати та обговорення

Усі терміни обстеження середня концентрація білка S-100 перевищувала контрольний показник ($(0,08 \pm 0,04)$ нг/мл, $p < 0,001$). У 1-шу добу після інсульту відзначено збільшення величини цього показника до $(0,24 \pm 0,02)$ нг/мл (у середньому в $(2,96 \pm 0,29)$ разу порівняно з контролем). На 3-тю добу концентрація S-100 продовжувала зростати в середньому до $(1,21 \pm 0,098)$ нг/мл, досягаючи мак-

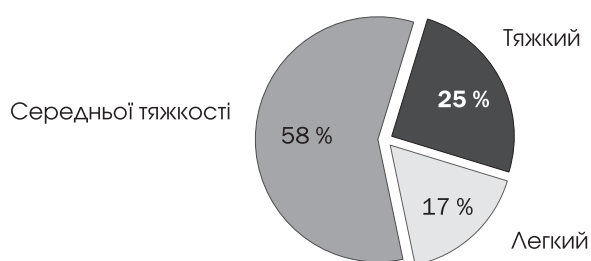


Рис. 1. Розподіл хворих на ішемічний інсульт за ступенем неврологічного дефіциту при госпіталізації

симуму, що, можливо, відображує особливості метаболізму та кінетику вивільнення нейроспецифічного білка з гліальних клітин при їх пошкодженні.

На 7-му добу рівень гліального маркера хоча і зменшувався, проте перевищував контрольний показник майже в 10 разів ($0,75 \pm 0,08$ нг/мл) і достовірно був більшим за показник у 1-шу добу ($p < 0,01$).

За середніми концентраціями білка S-100 хворі з різною тяжкістю неврологічного дефіциту не відрізнялися, однак їх показники достовірно перевищували аналогічні в контрольній групі (табл. 2).

На 3-тю добу концентрація білка S-100 досягла найвищих значень у групах хворих з тяжким та середньої тяжкості неврологічним дефіцитом. Виявлено достовірні відмінності за вмістом цього білка між групами хворих з різним ступенем тяжкості неврологічного дефіциту (див. табл. 2).

На 7-му добу спостерігали зниження вмісту білка S-100 у всіх групах хворих. Достовірну різницю щодо середньої концентрації виявлено для хворих з легким і тяжким ступенем неврологічних розладів.

Порівняння динаміки рівня білка S-100 у перші 7 днів гострого періоду ішемічного інсульту залежно від ступеня тяжкості неврологічного дефіциту свідчить, що при легких неврологічних розладах (які переважно виявили у хворих з лакунарними та малими кортикальними інфарктами) не було достовірної відмінності у 1-шу, на 3-тю та 7-му добу. Максимальна концентрація на 3-тю добу була характерна лише для хворих із середньотяжким і тяжким неврологічним дефіцитом.

Як відомо, позаклітинні рівні білка S-100 відіграють вирішальну роль у фізіологічній відповіді нервових клітин. Вивільнення гліального маркера в периферичну кров у надмірній концентрації (на відміну від наномолярних концентрацій, з якими пов'язують трофічний ефект на клітини) може призводити до гліальної активації та апоптозу. У нашо-

му дослідженні прогресивне підвищення концентрації білка S-100 у хворих зі значним неврологічним дефектом свідчить, імовірно, про масивне руйнування мембранної цілісності гліальних клітин, підвищення проникності ГЕБ та відображує реакцію астроглії на ішемію в процесі «доформування» інфарктного вогнища.

У 1-шу добу не відзначено достовірної різниці щодо концентрації нейробілка між хворими з різними патогенетичними варіантами інсульту. Середній вміст білка S-100 на 3-тю і 7-му добу був достовірно вищим у хворих з атеротромботичним ($1,37 \pm 0,15$) та ($0,87 \pm 0,15$) нг/л відповідно) і кардіоемболічним ($1,35 \pm 0,14$) та ($0,84 \pm 0,14$) нг/мл підтипами інсульту порівняно з пацієнтами з лакунарним інфарктом ($0,58 \pm 0,14$) та ($0,29 \pm 0,05$) нг/мл, хоча різниця була недостовірною ($p = 0,95$ та $p = 0,89$ відповідно) (рис. 2).

Аналіз динаміки неврологічного стану на 21-шу добу показав, що неврологічні функції поліпшилися у 28 (58,3%) хворих, стан решти хворих суттєво не змінився або погіршився. Серед хворих з погіршенням неврологічного статусу четверо померли.

Не виявлено достовірних відмінностей щодо концентрації білка S-100 у 1-шу добу залежно від наслідків інсульту в гострий період. На 3-тю добу спостерігали достовірну відмінність за вмістом нейробілка між хворими з поліпшенням та несприятливими наслідками (табл. 3). Відзначено більше ніж 4-разове збільшення концентрації білка S-100 у групі пацієнтів з погіршенням порівняно з групою хворих з поліпшенням неврологічних функцій ($p < 0,01$).

На 7-му добу виявлено достовірну відмінність за вмістом нейробілка між групами хворих зі значним відновленням неврологічних функцій ($0,40 \pm 0,06$ нг/мл) та з несприятливими наслід-

Таблиця 2

Вміст білка S-100 у сироватці крові у 1-шу та на 3-ю добу після ішемічного інсульту залежно від ступеня тяжкості неврологічних розладів ($M \pm m$), нг/мл

Ступінь неврологічного дефіциту (за NIHSS)	1-ша доба	3-тя доба
Легкий	$0,20 \pm 0,03^*$	$0,37 \pm 0,07^*$
Середньої тяжкості	$0,21 \pm 0,02^*$	$1,16 \pm 0,11^{*#}$
Тяжкий	$0,31 \pm 0,65^*$	$1,83 \pm 0,13^{*##}$
Контроль	$0,08 \pm 0,03$	

* Різниця щодо контролю статистично значуща ($p < 0,01$).

Різниця щодо пацієнтів з легким неврологічним дефіцитом статистично значуща ($p = 0,001$).

® Різниця щодо пацієнтів з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості статистично значуща ($p = 0,001$).

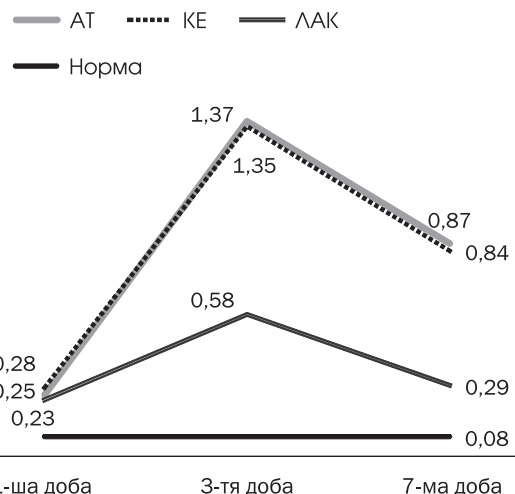


Рис. 2. Концентрація білка S-100 у хворих з різними підтипами ішемічного інсульту в динаміці гострого періоду

Таблиця 3
Зв'язок між концентрацією білка S-100 на 3-тю добу після ішемічного інсульту та наслідками у гострий період

Наслідки на 21-шу добу	Вміст білка S-100 на 3-тю добу, нг/мл
Поліпшення	1,03 ± 0,11
Без змін	1,33 ± 0,18
Погіршення	2,02 ± 0,16*
Без змін + погіршення	1,47 ± 0,16**
Контроль	0,08 ± 0,03

Різниця щодо пацієнтів з поліпшенням статистично значуща:
* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

ками ((1,86 ± 0,12) нг/мл), а й між хворими з поліпшенням та без суттєвої динаміки неврологічного статусу ((0,40 ± 0,06) та (1,07 ± 0,62) нг/мл, $p = 0,001$), хоча показники у групах зменшилися порівняно з 3-ю добою.

Виявлена особливість підтверджується результатами кореляційного аналізу. Хоча середні концентрації білка S-100 були вищими на 3-тю добу, найтіснішу кореляцію між концентрацією білка та ступенем неврологічного дефіциту виявлено на 7-му добу ($r = +0,85$). На 3-тю добу коефіцієнт кореляції становив $r = +0,64$. У 1-шу добу достовірної кореляції не відзначено ($r = +0,162$).

Виявлена закономірність є наочною у разі зіставлення величини зменшення концентрації білка S-100 у період з 3-ї до 7-ї доби і наслідків ішемічного інсульту на 21-шу добу: у хворих з поліпшенням неврологічного стану — (57,17 ± 7,66)%, у хворих без змін — (18,50 ± 2,36)%, а у хворих з погіршенням неврологічних функцій — (7,23 ± 1,14)%.

Функціональні можливості хворих через рік після інсульту, які оцінювали за індексом Бартел, становили в середньому (65,3 ± 2,5) бала (39—95 балів), медіана значень — 64,5 бала.

За річний період спостереження після розвитку інсульту померло 4 хворих. Легкий ступінь дезадаптації виявлено у 7 (15,9%) хворих, помірну функціональну залежність (74—50 балів) — у 17 (38,6%), тяжку функціональну неспроможність (менше ніж 50 балів) — у 20 (45,5%).

Кореляційний аналіз дав змогу виявити достовірний зв'язок ($p < 0,05$) між концентрацією білка S-100 на 3-тю добу гострого періоду та ступенем функціональної неспроможності за індексом Бартел ($r = 0,41$). Тісніший зв'язок встановлено між зменшенням вмісту білка S-100 у період з 3-ї до 7-ї доби та ступенем функціонального відновлення ($r = +0,48$).

Отримані дані дають підставу вважати, що зміни вмісту білка S-100 в перші 7 діб гострого періоду є чутливим індикатором процесу «доформування» інфарктного ядра, і дають змогу не лише судити про перебіг та ступінь регресу неврологічних розладів у гострий період, а і прогнозувати функціональні наслідки через рік після судинної катастрофи.

Висновки

Хворі з різною тяжкістю неврологічних порушень відрізняються за динамікою концентрації білка S-100 протягом 7 діб після інсульту.

У хворих з неврологічним поліпшенням у гострий постінсультний період (з 3-ї до 7-ї доби) вміст білка S-100 зменшується більше, ніж у хворих з погіршенням та фатальними наслідками. Сприятливий перебіг можна прогнозувати у разі зменшення концентрації білка S-100 у цей період на 32,3%.

Виявлено достовірну кореляцію вмісту білка S-100 на 7-му добу зі ступенем неврологічного відновлення на 21-шу добу ($r = +0,68$).

Установлено помірний достовірний кореляційний зв'язок між концентрацією білка S-100 на 3-тю добу гострого періоду та ступенем функціональної неспроможності за індексом Бартел через рік після інсульту.

Література

1. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. — СПб: ДиаСофтЮП, 2005. — 608 с.
2. Лисяний Н. И., Черенько Т. М., Комиссаренко С. В., Бережной Г. А. Содержание нейроспецифических аутоантигенов в крови больных с черепно-мозговой травмой // Иммунология. — 1991. — № 2. — С. 60—62.
3. Cojocar M., Ghinescu M., Cojocar I. M. et al. Increased serum S 100 protein in patients with acute ischemic stroke; relationship to clinical outcome // Med. Connect. — 2012. — N 7. — P. 45—48.
4. Kim M. H., Kang S. Y., Kim M. C., Lee W. I. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2010. — Vol. 40. — P. 336—341.
5. Kumar H., Lakhota M., Pahadiya H., Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implication // J. Neurosci. Rural Pract. — 2015. — Vol. 6. — P. 326—330.
6. Lamers K. J., van Engelen B. G., Gabreëls F. J. et al. Cerebrospinal neuron specific enolase, S 100 and myelin basic protein in neurological disorders // Acta Neurol. Scand. — 1995. — Vol. 92. — P. 247—251.
7. Mahoney F. I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // Maryland. State Med. J. — 1965. — Vol. 14. — P. 56—61.

8. Mokuno K., Kato K., Kawai K. et al. Neuron specific enolase and S 100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases // *J. Neurol. Sci.* — 1983. — Vol. 60. — P. 443—451.
9. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 10, N 4. — P. 787—800.
10. Pandey A., Shrivastava A. K., Saxena K. Neuron specific enolase and C-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability // *Neurochem. Res.* — 2014. — Vol. 39(8). — P. 1426—1432.
11. Rainer T.H., Wong K.S., Lam W. et al. Comparison of plasma β -globin DNA and S-100 protein concentrations in acute stroke // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 376. — P. 190—191.
12. Scarcello E., Morrone F., Piro P. et al. Protein S-100B as biochemical marker of brain ischemic damage after treatment of carotid stenosis // *Ann. Vasc. Surg.* — 2011. — Vol. 25(7). — P. 975—978.
13. Stanca D. M., Mărginean I. C., Soritău O., Muresanu D. F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke // *J. Med. Life.* — 2015. — Vol. 8, special iss. — P. 21—25.
14. Whiteley W., Wardlaw J., Dennis M. et al. Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular diseases: A prospective cohort study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 32(2). — P. 141—147.

Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Неврологическое и функциональное восстановление после ишемического инсульта в разные периоды: связь с уровнем нейроспецифического маркера S-100

Цель — установить связь между уровнем маркера глиального повреждения S-100 в сыворотке крови больных в первые 7 суток после развития ишемического инсульта и его последствиями в острый и отдаленный период.

Материалы и методы. Обследовано 48 больных (28 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст — $57,7 \pm 3,2$ года). Неврологический дефицит определяли по шкале NIHSS в динамике острого периода и через один год. Функциональное восстановление оценивали по индексу Бартел через год после инсульта. Концентрацию белка S-100 в сыворотке крови определяли с помощью количественного иммуноферментного анализа в 1-е, на 3-и и 7-е сутки.

Результаты. У больных с неврологическим улучшением в острый постинсультный период (с 3-х по 7-е сутки) концентрация белка S-100 уменьшалась больше, чем у больных с ухудшением и фатальными последствиями. При снижении содержания белка S-100 в этот период на 32,3 % прогноз течения инсульта благоприятный. Уровень белка S-100 на 7-е сутки достоверно коррелирует со степенью восстановления неврологических функций на 21-е сутки ($r = -0,68$), а на 3-и сутки — со степенью функциональной несостоятельности по индексу Бартел через год после инсульта.

Выводы. Динамика уровня белка S-100 в первые 7 суток острого постинсультного периода позволяет не только судить про степень регресса неврологических нарушений в острый период, но и прогнозировать функциональные последствия через год после сосудистой катастрофы.

Ключевые слова: ишемический инсульт, динамика концентрации белка S-100, индекс Бартел.

T. M. CHERENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Neurological and functional recovery after stroke in different periods: connection with a S-100 biomarker lever

Objective — to determine the connection of glial damage marker S-100 in the serum of patients within the first 7 days after ischemic stroke and its effects in acute and remote post-stroke periods.

Methods and subjects. 48 patients were examined: 28 men and 20 women aged from 45 years to 73 (man age 57.7 ± 3.2 years). Neurological deficit in patients was evaluated with NIHSS scale during the acute period and one year later. Functional recovery was assessed with Barthel index one year after previous stroke. S-100 concentration in serum was determined with quantitative ELISA on the 1, 3 and 7 day.

Results. Patients with different severity of neurological disorders differ by the dynamics of the concentration of S-100 within 7 days. Decline in concentrations from 3 to 7 days in patients with neurological improvement in acute post stroke period was longer than patients with deterioration and fatal consequences. The predicted favorable outcome of stroke can be in the case of 32.2% concentration decline. The content of S-100 protein on the seventh day correlates with the degree of neurological recovery on 21 days ($r = 0.68$) and on the third day — with a degree of functional failure for BI one year after the stroke.

Conclusions. Changes of the marker in the first 7 days of the acute period allow us to predetermine not only the course and extent of regression of neurological disorders in the acute period but also to predict functional consequences of one year after vascular accident

Key words: ischemic stroke, dynamic of the S-100 concentration, Barthel index.