



УДК 616.831-005.1-074:615.15"34"

Ю.Н. Нерянова

Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: мозговой ишемический инсульт, острый период, нейрон-специфическая енолаза, основной белок миелина, белок S100.

В статье приведены результаты исследования 115 пациентов в остром периоде мозгового ишемического инсульта. Установлено, что развитие мозгового ишемического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня нейрон-специфической енолазы ($\Delta\%=1010$; $p<0,05$), основного белка миелина ($\Delta\%=440$; $p<0,05$) и белка S100 ($\Delta\%=310$; $p<0,05$) в первые сутки заболевания. Исследованы корреляционные взаимосвязи между сывороточным уровнем основного белка миелина, нейрон-специфической енолазы и белка S100 в первые сутки мозгового ишемического инсульта с клиническими параметрами (значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки и значение балла по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания).

Діагностичне значення детекції сироваткового рівня маркерів ураження мозкової тканини в першу добу мозкового ішемічного інсульту

Ю.М. Нерянова

У статті наведені результати дослідження 115 пацієнтів у гострому періоді мозкового ішемічного інсульту. Встановили, що розвиток мозкового ішемічного інсульту супроводжується підвищенням сироваткового рівня нейрон-специфічної енолази ($\Delta\%=1010$; $p<0,05$), основного білка мієліну ($\Delta\%=440$; $p<0,05$) та білка S100 ($\Delta\%=310$; $p<0,05$) в першу добу захворювання. Досліджені кореляційні взаємозв'язки між сироватковим рівнем основного білка мієліну, нейрон-специфічної енолази та білка S100 в першу добу мозкового ішемічного інсульту з клінічними параметрами (значення сумарного бала за шкалою інсульту NIH у першу добу і значення бала за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу захворювання).

Ключові слова: мозковий ішемічний інсульт, гострий період, нейрон-специфічна енолаза, основний білок мієліну, білок S100.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 48–51

Diagnostic value of brain damage markers levels in serum during the first 24 hours of the brain ischemic stroke

Y.N. Neryanova

Aim. To determine the brain damage markers levels in serum during the first 24 hours of the brain ischemic stroke.

Methods and results. 115 patients in acute period of brain ischemic stroke were examined.

Conclusion. It was established that development of brain ischemic stroke is followed by increase of serum level of neuron specific enolase ($\Delta\%=1010$; $p<0,05$), myelin basic protein ($\Delta\%=440$; $p<0,05$) and S100 protein ($\Delta\%=310$; $p<0,05$) in the first 24 hours of disease onset.**Key words:** Brain Ischemic Stroke, Acute Period, Neuron Specific Enolase, Myelin Basic Protein, S100 Protein.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 48–51

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма – мозговой ишемический инсульт (МИИ) – занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира, что обуславливает их чрезвычайную медико-социальную значимость, а также целесообразность проведения дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности лечебных мероприятий у данного контингента больных [6].

Одним из перспективных способов решения указанной проблемы является усовершенствование диагностических мероприятий путем верификации информативных параметров состояния церебральных структур, что позволит повысить качество стратификации пациентов по степени тяжести в остром периоде МИИ для реализации персонализированного терапевтического подхода [4].

С указанных позиций перспективным представляется исследование маркеров повреждения мозговой ткани в сыворотке крови больных в первые сутки МИИ в сопоставле-

нии с инициальным уровнем неврологического дефицита и исходом острого периода заболевания. Вместе с тем данные, содержащиеся в доступной литературе по указанной проблеме, неполны и противоречивы [1-3, 5, 7-9].

Цель работы

Усовершенствование диагностических мероприятий у больных в остром периоде мозгового ишемического инсульта (МИИ) на основании определения сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки заболевания.

Пациенты и методы исследования

В клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе Запорожского ангионеврологического центра проведено комплексное динамическое клинично-параклиническое исследование 115 пациентов (61 мужчина (53,0%) и 54 (47,0%) женщины, средний возраст $63,1 \pm 0,8$ года) в остром периоде мозгового ишемического инсульта, которые находились на лечении в отделении острых нарушений мозгового кровообращения



6 городской клинической больницы г. Запорожья. Диагноз мозгового ишемического инсульта устанавливался на основании клиничко-неврологического исследования и результатов компьютерной томографии головного мозга с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (ФРГ). Все пациенты получали стандартную базисную терапию согласно унифицированному клиническому протоколу оказания специализированной медицинской помощи больным МИИ, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Украины №602 от 03.08.2012 года.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 40 до 75 лет с впервые возникшим мозговым ишемическим инсультом, подтвержденным по результатам клиничко-компьютерно-томографического исследования.

2. Госпитализация в первые 24 часа от дебюта заболевания.

3. Значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США (НИН) в первые сутки заболевания ≤ 20 .

4. Подписанная форма информированного согласия на участие в данном исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения.

2. Транзиторная ишемическая атака.

3. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга.

4. Сочетанный инсульт.

5. Декомпенсированная соматическая патология.

6. Онкологическая патология.

Всем больным на 1, 7, 14 и 21 сутки проводили оценку уровня неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (НИН). Исход острого периода заболевания оценивался на 21 сутки заболевания по шкале Рэнкина (ШР).

В первые сутки заболевания в сыворотке крови определялись уровни нейрон-специфической енолазы (НСЕ), основного белка миелина (ОБМ) и белка S100. Данные исследования были проведены методом иммуноферментного анализа в учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета (начальник лаборатории – профессор А.В. Абрамов).

Контрольную группу составили 52 больных (27 (51,9%) мужчин и 25 (48,1%) женщин, средний возраст $61,2 \pm 1,0$ года) дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Группы достоверно не отличались по возрасту и гендерной структуре.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 21.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых величин проводили тест Шапиро-Уилка. Описательная статистика показана в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, m – средняя ошибка средней арифметической величины. Для выявления различий по исследуемому признаку применяли критерии Манна-Уитни (для двух несвязанных выборок) и Краскела-Уоллиса (для трех несвязанных выборок). Нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий отклоняли при значении $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовали регрессионный

и корреляционный анализы с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Церебральный атеросклероз зафиксирован у 115 (100,0%) больных, артериальная гипертензия – у 113 (98,3%) нормосистолический вариант постоянной формы фибрилляции предсердий – у 18 (15,7%) пациентов. Атеротромботический подтип МИИ согласно критериям TOAST выявлен у 78 (67,8%) больных, кардиоэмболический – у 18 (15,7%) пациентов, лакунарный – у 19 (16,5%) лиц.

В первые сутки МИИ выявлена статистически значимая элевация сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100. В группе больных МИИ средние значения сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 составили $9,01 \pm 0,73$ нг/мл, $0,048 \pm 0,004$ нг/мл и $87,74 \pm 3,31$ % соответственно, что превышало значения аналогичных показателей контрольной группы в 10,1 ($\Delta\% = 1012,4$; $p < 0,05$), 4,4 ($\Delta\% = 436,4$; $p < 0,05$) и 3,1 ($\Delta\% = 310,1$; $p < 0,05$) раза соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Сывороточные уровни ($M \pm m$) нейрон-специфической енолазы, основного белка миелина и белка S100 у больных в первые сутки мозгового ишемического инсульта в сравнении с лицами контрольной группы

Название исследуемого параметра	Группа	
	Основная группа (n=115)	Контрольная группа (n=53)
НСЕ, г/мл	$9,01 \pm 0,73^*$	$0,89 \pm 0,08$
ОБМ, нг/мл	$0,048 \pm 0,004^*$	$0,011 \pm 0,002$
Белок S100, %	$87,74 \pm 3,31^*$	$28,29 \pm 2,09$

Примечания: * – достоверность различий с параметрами контрольной группы на основании критерия Манна-Уитни $p < 0,05$; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ОБМ – основной белок миелина.

В зависимости от локализации инфаркта мозга пациенты были распределены следующим образом: у 58 (50,4%) больных МИИ развился в левом каротидном бассейне (КБ), у 39 (33,9%) – в правом КБ, у 18 (15,7%) – в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ). Проведены сопоставления сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в дебюте МИИ с локализацией очага поражения (табл. 2).

Таблица 2

Сывороточные уровни ($M \pm m$) нейрон-специфической енолазы, основного белка миелина и белка S100 у больных в первые сутки мозгового ишемического инсульта в сопоставлении с локализацией очага поражения

Название исследуемого параметра	Локализация очага поражения		
	Правый КБ (n=39)	Левый КБ (n=58)	ВББ (n=18)
НСЕ, нг/мл	$9,28 \pm 1,33^*$	$9,51 \pm 1,05^*$	$6,48 \pm 0,87$
ОБМ, нг/мл	$0,059 \pm 0,01^*$	$0,062 \pm 0,01^*$	$0,04 \pm 0,01$
Белок S100, %	$87,4 \pm 4,8^*$	$92,06 \pm 4,57^*$	$72,15 \pm 11,46$

Примечания: * – достоверность различий с группой пациентов, у которых мозговой ишемический инсульт развился в ВББ, на основании критерия Манна-Уитни $p < 0,05$; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ОБМ – основной белок миелина; КБ – каротидный бассейн; ВББ – вертебрально-базиллярный бассейн.



Как видно из *таблицы 2*, при локализации инфаркта мозга в КБ выраженность указанных изменений достоверно выше, чем при локализации очага поражения в ВББ ($p < 0,05$), что, по нашему мнению, обусловлено большим объемом очага острой церебральной ишемии у больных с МИИ в КБ ($36,08 \pm 2,16 \text{ см}^3$ против $2,83 \pm 0,35 \text{ см}^3$ в группе пациентов с МИИ в ВББ, $p < 0,01$).

На основании сопоставления сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в дебюте МИИ со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки заболевания выявлена более выраженная элевация указанных показателей у пациентов с более глубоким неврологическим дефицитом (*табл. 3*).

Таблица 3

Сывороточные уровни ($M \pm m$) нейрон-специфической енолазы, основного белка миелина и белка S100 у больных в первые сутки мозгового ишемического инсульта в сопоставлении с исходным уровнем неврологического дефицита по шкале инсульта NIH

Название исследуемого параметра	Значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в 1 сутки заболевания	
	<7 (n=32)	≥7 (n=83)
НСЕ, нг/мл	5,51±0,57	10,35±0,91*
ОБМ, нг/мл	0,042±0,003	0,061±0,01*
Белок S100, %	72,73±4,43	91,39±3,75*

Примечания: * – достоверность различий с группой пациентов со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH <7 в первые сутки заболевания на основании критерия Манна-Уитни $p < 0,05$; НСЕ – нейрон-специфическая енолаза; ОБМ – основной белок миелина; NIH – National Institute of Health of USA.

Так, в группе больных со значением суммарного балла по шкале инсульта NIH ≥7 в первые сутки заболевания средние значения сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 составили соответственно $10,35 \pm 0,91$ нг/мл, $0,061 \pm 0,01$ нг/мл и $91,39 \pm 3,75\%$, что превышало значения аналогичных показателей контрольной группы в 1,9 ($\Delta\% = 187,8$; $p < 0,05$), 1,5 ($\Delta\% = 145,2$; $p < 0,05$) и 1,3 раза ($\Delta\% = 125,7$; $p < 0,05$) соответственно, что, по нашему мнению, обусловлено большим объемом очага острой церебральной ишемии у указанного контингента пациентов.

Результаты свидетельствует об информативности указанных показателей в первые сутки МИИ в оценке степени тяжести больных и обосновывают целесообразность включения детекции сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в рутинную клиническую практику для оптимизации диагностических мероприятий у данного контингента пациентов.

На основании корреляционного анализа установлено наличие статистически значимых взаимосвязей между следующими количественными признаками: «содержание НСЕ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ» ($R = 0,57$; $p < 0,05$), «содержание ОБМ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ» ($R = 0,64$; $p < 0,05$), «содержание белка S100 в сыворотке крови в первые сутки

МИИ – значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ» ($R = 0,49$; $p < 0,05$), «содержание НСЕ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение балла по ШР на 21 сутки МИИ» ($R = 0,55$; $p < 0,05$), «содержание ОБМ в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение балла по ШР на 21 сутки МИИ» ($R = 0,63$; $p < 0,05$), «содержание белка S100 в сыворотке крови в первые сутки МИИ – значение балла по ШР на 21 сутки МИИ» ($R = 0,48$; $p < 0,05$). Наиболее высокие значения коэффициента ранговой корреляции получены для пар признаков, включающих ОБМ. Полученные результаты, с нашей точки зрения, детерминированы соответствующим значением нейроглиального индекса (> 1) и позволяют рассматривать ОБМ в качестве интегрального маркера повреждения мозговой ткани.

Для исследования характера зависимости, описывающей функциональную взаимосвязь между сывороточной концентрацией ОБМ и уровнем неврологического дефицита в первые сутки МИИ, был проведен регрессионный анализ, при котором в регрессионную модель в качестве независимой переменной (аргумента) включали значение суммарного балла по шкале инсульта NIH, в качестве зависимой – сывороточный уровень ОБМ. При этом установлено, что взаимосвязь между сывороточным уровнем ОБМ и значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ достоверно аппроксимируется экспоненциальной моделью регрессии следующего вида: ОБМ = $0,015 \cdot \exp(0,14 \cdot \text{значение суммарного балла по шкале инсульта NIH})$ (*рис. 1*).

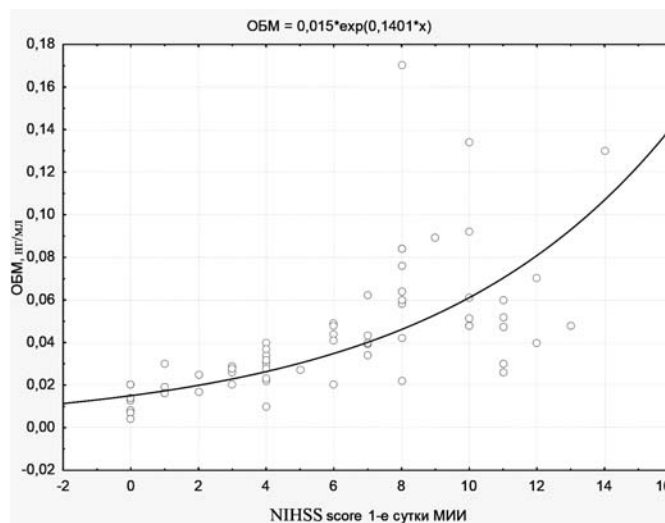


Рис. 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным уровнем ОБМ и значением суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки МИИ.

Показатели погрешности аппроксимации и величины остаточной дисперсии свидетельствуют о высокой точности полученной модели, что позволяет считать задачу регрессионного анализа решенной ($R = 0,786$, $R^2 = 0,62$, нормированный $R^2 = 0,6$ при $F = 54,77$, стандартная ошибка 2,59, $p < 0,001$).

Результаты корреляционного и регрессионного анализа



позволяют не только подтвердить высказанное выше положение о высокой диагностической значимости определения сывороточного уровня НСЕ, ОБМ и белка S100 в первые сутки МИИ, но и предположить наличие указанных параметров в спектре предикторов исхода острого периода заболевания, что обосновывает целесообразность проведения дальнейших исследований, которые направлены на разработку соответствующих критериев прогнозирования для повышения эффективности лечебных мероприятий у данного контингента больных.

Выводы

1. Развитие мозгового ишемического инсульта сопровождается повышением сывороточного уровня нейрон-

специфической енолазы ($\Delta\%=1012,4$; $p<0,05$), основного белка миелина ($\Delta\%=436,4$; $p<0,05$) и белка S100 ($\Delta\%=310,1$; $p<0,05$) в первые сутки заболевания.

2. Значение суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки мозгового ишемического инсульта коррелирует с сывороточным уровнем основного белка миелина ($R=0,57$; $p<0,05$), нейрон-специфической енолазы ($R=0,64$; $p<0,05$) и белка S100 ($R=0,49$; $p<0,05$) в дебюте заболевания.

3. Значение балла по шкале Рэнкина на 21 сутки мозгового ишемического инсульта коррелирует с сывороточным уровнем основного белка миелина ($R=0,55$; $p<0,05$), нейрон-специфической енолазы ($R=0,63$; $p<0,05$) и белка S100 ($R=0,48$; $p<0,05$) в дебюте заболевания.

Список литературы

1. Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the STROke MAarkers (STROMA) study / A. Barbieri, E. Giuliani, C. Carone et al. // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79(7). – P. 750–757.
2. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi et al. // *Indian J Clin Biochem.* – 2012. – Vol. 27(2). – P. 186–190.
3. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke / A. Bharosay, V. V. Bharosay, M. Varma et al. // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2013. – Vol. 16(4). – P. 504–508.
4. Gilhus N.E. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition / N.E. Gilhus, M.R. Barnes, M. Brainin. // Blackwell Publishing Ltd. – 2011. – 672 p.
5. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome / A. Petzold, P. Michel, M. Stock et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol. 17(4). – P. 196–203.
6. Mukherjee D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76(6). – P. 85–90.
7. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients / R. Brouns, B. De Vil, P. Cras et al. // *Clin Chem.* – 2010. – Vol. 56(3). – P. 451–458.
8. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke / C. Hjalmarsson, M. Bjerke, B. Andersson et al. // *J Cent Nerv Syst Dis.* – 2014. – Vol. 19(6). – P. 51–58.
9. Serum protein S100 β is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes / J.C. Purrucker, O. Herrmann, J.K. Lutsch et al. // *Eur Neurol.* – 2014. – Vol. 16(72). – P. 278–284.

References

1. Barbieri, A., Giuliani, E., Carone, C., et al. (2013). Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the stroke Markers (STROMA) study. *Minerva Anesthesiol*, 79(7), 750–757.
2. Zaheer, S., Beg, M., Rizvi, I., et al. (2012). Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Indian J Clin Biochem*, 27(2), 186–190.
3. Bharosay, A., Bharosay, V. V., Varma, M., et al. (2013). Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ann Indian Acad Neurol*, 16(4), 504–508.
4. Gilhus, N. E. (2011). European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. *Blackwell Publishing Ltd*.
5. Petzold, A., Michel, P., Stock, M., et al. (2008). Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *Cerebrovasc Dis*, 17(4), 196–203. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.02.002.
6. Mukherjee, D., & Patil, C.G. (2011). Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg.*, 76(6), 85–90. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.
7. Brouns, R., De Vil, B., Cras, P., et al. (2010). Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem.*, 56(3), 451–458. doi: 10.1373/clinchem.2009.134122.
8. Hjalmarsson, C., Bjerke, M., Andersson, B., et al. (2014). Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis*, 19(6), 51–58. doi: 10.4137/JCNSD.S13821.
9. Purrucker, J. C., Herrmann, O., Lutsch, J. K., et al. (2014). Serum protein S100 β is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur Neurol*, 16(72), 278–284.

Сведения об авторе:

Нерянова Ю. Н., к. мед. н., доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: nerjanova@gmail.com.

Поступила в редакцию 20.10.2014 г.