

measures of urease microbial enzyme activity by 2.5 times. Significant reduction of OC microbial content was detected indicated by changes in absolute and relative urease activity corresponding to the first subclinical compensated stage. OF lysozyme activity was characterized by decrease in indices at the late and remote postoperative period and changes in secretory immunoglobulin SIGA levels was characterized by reverse regularity. Indicators of OF antioxidant defense (AOD) enzymatic chain were characterized by increased activity of superoxide dismutase (SOD) (at an early period) and reduced glutathione and

catalase at the remote period. Energetic state of buccal epithelium differed in patients with ID MFA depending on the stage of treatment. The formation of its defined disadaptive types occurred. Their significance and frequency depended on the psychophysiological addictive state.

Keywords: *surgical dentistry; inflammatory diseases; oral fluid; buccal epithelium; treatment; rehabilitation.*

Надійшла 15.02.2015 року.

УДК 616 – 071+616.15+616.831 – 005.1+616 – 056.2

Грицюк Т.Д.

Діагностичне значення нейрон-специфічної енолази NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом у відновному періоді

Івано-Франківський національний медичний університет
tanjatwins@rambler.ru

Резюме. **Мета** дослідження - визначення вмісту маркера пошкодження речовини головного мозку нейрон-специфічної енолази (NSE) в сироватці крові в хворих з ішемічним інсультом у відновному періоді.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 128 хворих (78 чоловіків та 50 жінок) у відновному періоді ішемічних інсультів (ІшІ) з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) в анамнезі, які склали основну групу: 88 осіб - пацієнти із супратенторіальною локалізацією ішемічного інсульту (I група) і 40 осіб – пацієнти з субтенторіальною локалізацією ішемічного інсульту (II група). Середній вік пацієнтів $59,5 \pm 6,7$ років. Контрольну групу склали 20 пацієнтів (9 чоловіків і 11 жінок) з атеросклеротичною ДЕ II стадії. NSE у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Результати. У всіх хворих встановлено підвищення вмісту сироваткової NSE, особливо в осіб в різні терміни відновного періоду ІшІ, а саме у терміні 1-4 і 5-8 місяців, при чому найбільший рівень спостерігається при атеротромботичному ($p < 0,05$) і кардіо-емболічному ($p < 0,05$) підтипах ІІ. На підставі зіставлення сироваткового рівня NSE із значенням сумарного балу за шкалою інсульту NIHSS виявлена більш виражена елевация даного показника у пацієнтів з глибоким неврологічним дефіцитом. Значення сумарного балу за шкалою інсульту NIHSS корелює з сироватковим рівнем NSE ($R=0,71$; $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз сироваткової NSE – інформативний діагностичний критерій оцінки нейронального пошкодження головного мозку, що зумовлює доцільність включення детекції NSE в клінічну практику для оптимізації діагностичних заходів у пацієнтів з перенесеним ішемічним інсультом.

Ключові слова: *ішемічний інсульт, відновний період, нейрон-специфічна енолаза, неврологічний дефіцит.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Проблема інсульту була та продовжує залишатися однією з найактуальніших не лише в Україні, але й в інших країнах. Це пояснюється значною поширеністю захворювання, високою інвалідністю та смертністю. Інсульт і досі залишається другою глобальною причиною смертності населення у світі, щороку реєструють близько 16 млн випадків інсульту, 2/3 з яких припадає на країни з низьким і середнім рівнем добробуту з максимальним показником у країнах Східної Європи. Інсульт – значний соціально-економічний тягар як для родини хворого, так і для суспільства [1].

Клінічна картина і дані традиційних методів дослідження не завжди відбивають справжню тяжкість стану, ступінь

ураження центральної нервової системи (ЦНС) і подальший прогноз розвитку захворювання. Це обґрунтовує потребу в пошуках нових маркерів ранньої діагностики ішемії мозку з метою патогенетично обґрунтованого втручання в патологічний процес, відновлення нормальної діяльності нервової системи і зниження інвалідизуючих наслідків [3].

За останні десятиліття в нейроімунології активно вивчаються функції нейрон-специфічних білків (НСБ) в якості маркерів ураження нервової системи. Нейрон-специфічні білки, зокрема нейрон-специфічна енолаза (neuron-specific enolase, NSE) виконують одночасно кілька функцій: беруть участь у мієліноутворенні, синаптичній передачі нервового імпульсу, каталізують специфічний метаболізм, забезпечують роботу транспортних систем клітин іонних каналів, молекулярні механізми навчання і пам'яті [7, 10]. Як відомо, NSE – гліколітичний нейрон-специфічний ізофермент енолази, наявний в клітинах нейроектодермального походження (в нейронах головного мозку та периферичній нервовій тканині [3, 4, 6, 8, 9]).

Дослідження NSE застосовується для діагностики та моніторингу ефективності проведеної терапії, а також як прогностичний фактор при ряді захворювань таких, як нейроендокринні пухлини, при дрібноклітинному раку легень, нейробластомі, при черепно-мозкових травмах, епілепсії, після проведеного оперативного втручання кардіологічної патології, також оперативного втручання із застосуванням штучного кровообігу [3,6,10]. Перспективним напрямком в сучасній ангіоневрології є застосування маркеру NSE в крові хворих на гострі порушення мозкового кровообігу [3,4,6,7]. Попередні великі проспективні дослідження зосередилися на кінетиці NSE після гострого інфаркту головного мозку, переважно в лікворі [8, 10]. Проте, забір ліквору інколи є важким і пов'язаний з високим ризиком ускладнення. Таким чином, визначення сироваткового рівня NSE може дозволити частіше тестування з відносно низьким ризиком ускладнень.

На підставі вищевикладеного, актуальним є вивчення вмісту NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом у відновному періоді (ІшІВП).

Мета: визначення вмісту маркера пошкодження речовини головного мозку нейрон-специфічної енолази (NSE) в сироватці крові в хворих з ІшІВП.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням було 128 хворих (78 чоловіків та 50 жінок) у відновному періоді ІшІ з дисциркуляторною енцефалопатією в анамнезі, які склали основну групу: 88 осіб – пацієнти із супратенторіальною локалізацією ІшІ (I група) і 40 осіб – пацієнти з субтенторіальною локалізацією ІшІ (II група). Середній вік обстежених пацієнтів основної групи становив $59,5 \pm 6,7$ років. За патогенетичними механізмами розвитку ІшІ (підтипами) обстежені пацієнти розподілилися наступним чином: 85 хворих (70,8%) перенесли атеротромботичний ІшІ, 28 пацієнтів (20,8%) – кардіоемболічний, у 15 випадках (8,3%) спостерігалися лакунарні ІшІ. Контрольну групу склали 20 пацієнтів (9 чоловіків і 11 жінок) з дисциркуляторною атеросклеротичною енцефалопатією II стадії, у яких в анамнезі не було епізодів гострих порушень мозкового кровообігу та декомпенсованої соматичної патології. Середній вік обстежених контрольної групи становив $57,6 \pm 6,9$ років. Таким чином, всього було обстежено 148 пацієнтів. Обстеження хворих проводилося у ранньому відновному (від 3 до 5 місяців) – 100% осіб і пізньому відновному (6-12 місяців) періодах після перенесеного ІшІ – 95% пацієнтів. Дослідження проводилося на базі відділень судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та неврології міської клінічної лікарні №1. Всі пацієнти перед включенням у дослідження дали поінформовану згоду. Критеріями виключення з дослідження були: повторний інсульт, наявність у хворого сенсорної афазії, тяжкої соматичної патології. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health Stroke Scale). Вміст NSE у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів NSE ELISA виробництва DAI (США) відповідно до інструкції фірми-виробника. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою статистичного пакету STATISTICA 6.0. Для оцінки статистичної значущості різниці показників між групами застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних змінних.

Результати дослідження та їх обговорення

За тяжкістю неврологічних порушень за шкалою NIHSS на момент госпіталізації хворі поділялися наступним чином: 45 (35,1%) – з легким ступенем неврологічних розладів ($6,21 \pm 1,71$ балів); 55 (43%) – з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості ($10,58 \pm 1,04$ балів); 28 (21,8%) – з тяжким неврологічним дефіцитом ($15,76 \pm 1,95$ балів).

У всіх хворих виявлено підвищення вмісту сироваткової NSE до 57 нг/мл ($p < 0,05$) порівняно із 5,8 (3,2; 7,5) нг/мл у осіб контрольної групи. NSE характеризує ступінь постішемичного пошкодження мозку. Значно підвищені показники NSE підтверджують раніше отримані дані щодо тенденції до збільшення сироваткового рівня NSE при ІшІ, особливо в осіб в різні строки відновного періоду ІшІ, а саме у терміні 1-4 і 5-8 місяців (табл.1). У пізньому відновному періоді ІшІ (9-12 міс.) у пацієнтів основних груп спостерігається вірогідне зниження рівня сироваткової NSE в середньому до 11,9 (11,1; 12,3) нг/мл у I групі та до 13,5(12,9;15,9) нг/мл - у II ($p < 0,01$).

Також було проведено аналіз впливу підтипу ІшІ на рівень NSE у сироватці крові (табл. 2). У пацієнтів з усіма підтипами ІшІ відмічається підвищення вмісту NSE в сироватці крові, при чому, найбільший рівень NSE спостерігається при атеротромботичному ($p < 0,05$) і кардіоемболічному ($p < 0,05$) підтипах, а при лакунарних ІшІ достовірності не досягнуто ($p > 0,05$).

Наведені дані свідчать про те, що підвищений рівень сироваткової NSE є несприятливою ознакою, що характеризує тяжкий ступінь ураження головного мозку внаслідок ІшІ, який утримується протягом всього відновного періоду ІшІ і є підвищеним ризиком виникнення гострих порушень мозкового кровообігу надалі.

Таблиця 1 Показники рівня NSE в сироватці крові в обстежених хворих в залежності від давності відновного періоду ішемічних інсультів

Показник	Контрольна група n=20	Давність відновного періоду					
		1-4 міс.		5-8 міс.		9-12 міс.	
		I група n=33	II група n=17	I група n=47	II група n=16	I група n=8	II група n=7
NSE, нг/мл	5,8 (3,2; 7,5)	32,4 (25,7;35)***	29,7 (24;32)***	21,8 (18,5; 24,5)**	20,3 (16,4; 22)**	11,9 (11,1; 12,3)*	13,5 (12,9;15,9)*

Примітки: Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилі). ***, **, * – Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,01$)

На підставі зіставлення сироваткового рівня NSE із значенням сумарного балу за шкалою інсульту NIHSS виявлена більш виражена елевація даного показника у пацієнтів з глибоким неврологічним дефіцитом (табл. 3). Так, в групі хворих з вираженим неврологічним дефіцитом медіана показника NSE становила 16,9 (11,2; 57,8, $p < 0,05$), що перевищило значення даного показника практично здорових осіб (ПЗО) на 25%, що ймовірно зумовлено більшим об'ємом вогнищевих змін у вказаного контингенту хворих [3, 5, 7] (рис.1).

Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткової NSE та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ($R=0,71$; $p < 0,05$), що свідчить про пряму залежність ступеня постішемичного ушкодження та неврологічних розладів. NSE безпосередньо відображає глибину та інтенсивність структурно-функціональних порушень біомембран в ЦНС, вираженість патоморфологічних змін нейронів і ступінь проникності гематоенцефалічного бар'єру [4, 8]. Таким чином, визначення сироваткової NSE – інформативний діагностичний критерій оцінки нейронального пошкодження головного мозку.

Висновки

1. Встановлено зростання сироваткового рівня NSE у пацієнтів з перенесеним ішемічним інсультом залежно від давності, підтипу ІшІ та ступеня вираженості неврологічного дефіциту, що має діагностичне значення.
2. Значення сумарного балу за шкалою інсульту NIHSS корелює з сироватковим рівнем NSE ($R=0,71$; $p < 0,05$).
3. Результати свідчать про інформативність показника NSE у хворих з перенесеним ІшІ в оцінці ступеня тяжкості

Таблиця 2. Рівень NSE в сироватці крові у обстежених з різними підтипами ішемічних інсультів

Показник	Контрольна група n=20	Підтипи ішемічних інсультів		
		атеротромботичний n=85	кардіоемболічний n=28	лакунарний n=15
NSE, нг/мл	5,8 (3,2; 7,5)	32,0 (18,5; 35)*	27 (12,9; 57,8)*	11,2 (8,3; 12,4)

Примітка: Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилі). * – Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$)

Таблиця 3 Сироватковий рівень NSE у крові пацієнтів з наслідками ішемічного інсульту при різних ступенях важкості неврологічних розладів

Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS, бали	NSE, нг/мл	NSE, нг/мл	
		ПЗО (n=20)	Пацієнти з НІІ (n=18)
Легкий (n=45)	10,25 (5,7; 19,2)*	3,8 (3,2; 7,5)	14,3 (5,7; 57,8)
Середній (n=55)	13,9 (6,8; 35)*		
Виражений (n=28)	16,9 (11,2; 57,8)*		

Примітки: Дані наведено у вигляді медіани (25-го і 75-го перцентилі). * Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$) NSE – neuron-specific enolase NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

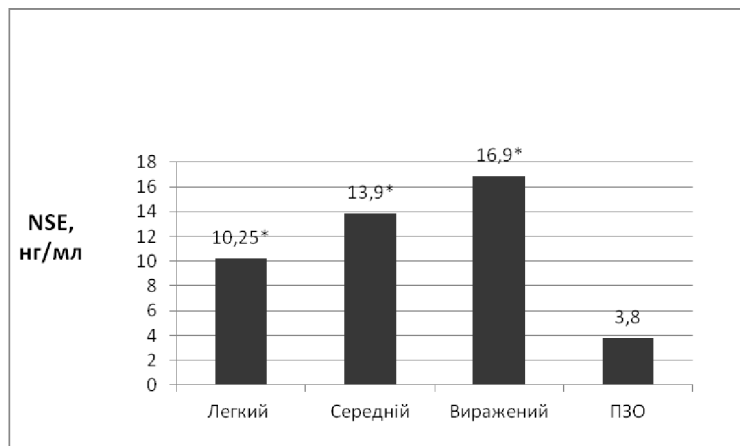


Рис. 1. Рівень NSE залежно від ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS

Примітка: * Різниця щодо ПЗО статистично значуща ($p < 0,05$).

хворих, що зумовлює доцільність включення детекції сироваткового рівня NSE в клінічну практику для оптимізації діагностичних заходів у даного контингенту пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи поширеність та різноманітність клінічних проявів даної патології перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення зміни вмісту маркерів постішемичного пошкодження та молекул адгезії на динаміку неврологічного статусу та когнітивних розладів у хворих з наслідками ІшІ під впливом комплексної нейропротекторної терапії та розробка відповідних критеріїв прогнозування для підвищення ефективності лікувальних заходів у даного контингенту хворих.

Література

1. Боровик С. Борьба с инсультом и сосудисто-мозговыми заболеваниями: проблемы, решения, перспективы / С.Боровик // Украинський медичний часопис. – 2015. – № 6 (104). – С. 24-27.
2. Нерянова Ю.Н. Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта / Ю.Н. Нерянова // Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 48-51.
3. Chaves M.L. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients / M.L. Chaves, A.L. Camozzato, E.D. Ferreira // Neuroinflammation. – 2010. – №7. – P. 6-15.
4. 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.
5. Daubin C. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study / C. Daubin, Ch. Quentin, S. Allouche // Cardiovascular Disorders. – 2011 – № 3. – P. 11-48.
6. Early biomarkers of clinical-diffusion mismatch in acute ischemic stroke / M. Rodriguez-Ybceez, T. Sobrino, S. Arias [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol.42. – P. 13-28.
7. 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.
8. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit / H.V. Singh, A. Pandey, A.K. Shrivastava [et al.] // Clin Chim Acta. – 2013. – №18. – P. 136-138.
9. Stein J. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories / J. Stein, M. Ning, R.M. Black-Schaffer // Stroke. – 2007. – №8. – P. 2309-14.
10. Ullberg T. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the swedish stroke register / T. Ullberg, J. Peterson, B. Norrving // Stroke. – 2015. – Vol.46. – P. 389-394.

Грицюк Т.Д.

Диагностическое значение нейрон-специфической эналазы NSE в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

tanjatwins@rambler.ru

Резюме. Цель исследования – определение содержания маркера повреждения вещества головного мозга нейрон-специфической эналазы (NSE) в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде.

Материалы и методы исследования. Обследовано 128 больных (78 мужчин и 50 женщин) в восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ) с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) в анамнезе, которые составили основную группу: 88 человек – пациенты с супратенториальной локализацией ИИ (I группа) и 40 человек – пациенты с субтенториальной локализацией ИИ (II группа). Средний возраст пациентов $59,5 \pm 6,7$ лет. Контрольную группу составили 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с атеросклеротической ДЭ II стадии. NSE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. У всех больных установлено повышенное содержание сывороточной NSE, особенно у лиц в различные сроки восстановительного периода ИИ, а именно в сроке 1-4 и 5-8 месяцев, причем наибольший уровень наблюдается при атеротромботическому ($p < 0,05$) и кардиоэмболическому ($p < 0,05$) подтипах ИИ. На основании сопоставления сывороточного уровня NSE со значением суммарного балла по шкале инсульта NIHSS обнаружена более выраженная элевация данного показателя у пациентов с глубоким неврологическим дефицитом. Значение суммарного балла по шкале инсульта NIHSS коррелирует с сывороточным уровнем NSE ($R = 0,71$; $p < 0,05$).

Таким образом, анализ сывороточной NSE – информативный диагностический критерий оценки нейронального повреждения головного мозга, что приводит к целесообразности включения детекции NSE в клиническую практику для оптимизации диагностических мероприятий у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, восстановительный период, нейрон-специфическая эналаза, неврологический дефицит.

T.D. Hrytsiuk

Diagnostic Value of Neuron-Npecific Enolase NSE in Blood Serum of Patients in the Restorative Period of Ischemic Stroke

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

tanjatwins@rambler.ru

Abstract. Aim: To determine the diagnostic value of serum neuron-specific enolase level (NSE) in patients in the restorative period of ischemic stroke.

Materials and methods. The study involved 128 patients (78 men and 50 women) in the restorative period of ischemic stroke (IS) with discirculatory encephalopathy (DE) history, which formed main group: 88 patients with supratentorial localization of IS (Group I) and 40 individuals with subtentorial localization of IS (Group II). The average age of patients was 59.5 ± 6.7 years. The control group consisted of 20 patients (9 men and 11 women) with atherosclerotic DE II stage. The content of NSE in blood serum was determined by ELISA.

Results. It was established that all patients had high serum neuron-specific enolase (NSE) level, particularly in individuals at different times of the restorative period of IS, namely in the period after 1-4 and 5-8 months. The patients with atherothrombotic ($p < 0.05$) and cardioembolic ($p < 0.05$) IS subtypes had the highest serum NSE level. The elevation of serum neuron-specific enolase (NSE) level was found in patients with severe neurological deficits. There was a strong direct correlation between degree of neurological deficit on a NIHSS scale and serum NSE level ($R=0.71$; $p < 0.05$). Thus, the serum NSE analysis is informative diagnostic criterion for neuronal brain damage assessing that causes the advisability of including NSE detection in clinical practice to optimize diagnostic measures of patients in restorative period of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, restorative period, neuron-specific enolase, neurological deficits.

Надійшла 01.02.2016 року.