

Роль НСЕ як біомаркера тяжкості неврологічних порушень, перебігу та короткочасного і віддаленого прогнозу у хворих з ішемічним інсультом

Т.М. Черенько

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета. Співставлення тяжкості неврологічного дефіциту, перебігу у гострий постінсультний період і ступеня функціонального відновлення у хворих з ішемічним інсультом через рік залежно від рівня нейрон специфічної енолази (НСЕ) у 1, 3-ю та 7-у добу.

Матеріали та методи. Обстежено 48 хворих: 28 чоловіків і 20 жінок у віці 45–73 роки (в середньому $57,7 \pm 3,2$ року). Неврологічний дефіцит визначали за шкалою NIHSS у динаміці протягом гострого періоду. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартел (БІ) через рік після перенесеного інсульту. НСЕ в сироватці крові визначали за допомогою кількісного імуноферментного аналізу.

Результати. Тяжкість неврологічних розладів у гострий період та розмір вогнища корелюють з вмістом НСЕ у перші 7 діб.

У разі зниження концентрації НСЕ у цей період на 15% прогнозують сприятливий перебіг інсульту.

Концентрації НСЕ на 3-ю і 7-у добу достовірно корелюють зі ступенем неврологічного відновлення на 21-у добу ($r=0,51$) та зі ступенем функціонального обмеження за БІ через рік після інсульту.

Висновки. Дослідження НСЕ у перші 7 діб гострого періоду можуть бути додатковим прогностичним інструментом для визначення неврологічного дефекту у гострий період та функціональних наслідків через рік після ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, НСЕ, NIHSS, функціональне відновлення.

Успіхи в наукових дослідженнях протягом останнього десятиліття сформували стратегію профілактики інсульту та його лікування [3]. Проте наслідки інсульту як в гострий, так і у період відновлення неврологічних функцій і досі не можна точно передбачити, вони залежать від складної взаємодії епідеміологічних факторів та характеристик патологічного процесу [7, 8].

Розвиток ішемічного каскаду призводить до порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), супроводжується появою антигенів гліального і нейронального походження у кровноносному руслі. Різні нейробіохімічні маркери можуть відображати деструкцію нервової тканини, використовуються як важливі допоміжні діагностичні та прогностичні критерії [6].

Нейронспецифічна енолаза (НСЕ) – один з таких маркерів, існує у вигляді декількох ізоформ, виявляється у цитоплазмі нейронів і клітин нейроендокринної диференціації, в нормі визначається у сироватці крові в незначній кількості. Виявлення підвищених концентрацій НСЕ в крові можна розцінювати як наявність руйнування нейронів, зокрема у разі мозкового інсульту, до певної міри відображає тяжкість uszkodження мозку та ло-

калізацію вогнища, асоціюється з несприятливим перебігом [11]. Оцінювання динаміки концентрацій у гострій період ішемічного інсульту (ІІ) в співставленні з його перебігом та функціональними наслідками може мати прогностичне значення та сприяти поліпшенню реабілітації і вторинної профілактики [4, 12].

Мета дослідження: співставлення тяжкості неврологічного дефіциту, перебігу у гострий постінсультний період і ступеня функціонального відновлення у хворих з ІІ через рік залежно від рівня НСЕ у 1, 3-ю та 7-у добу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено в процесі лікування та реабілітації 48 хворих: 28 чоловіків і 20 жінок у віці від 45 років до 73 років (середній вік – $57,7 \pm 3,2$ року,) що були госпіталізовані з приводу ІІ в неврологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Неврологічний дефіцит оцінювали за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [10] в динаміці гострого періоду (у 1, 3, 7-у та 21-у добу) та через один рік. Ступінь функціональної залежності оцінювали за шкалою Бартел (БІ) [9] через рік після перенесеного інсульту.

Концентрацію НСЕ в сироватці крові визначали за допомогою кількісного імуноферментного аналізу, здійснюючи забір венозної крові в перші 12–24 год після розвитку інсульту за методикою М.І. Лісяного та співавторів [2]. Контролем слугували сироватки 25 здорових донорів.

Критерії включення: хворі з підтвердженим діагнозом первинного ІІ (на підставі сканувальної комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії) у першу добу після його розвитку.

Критерії виключення: геморагічний інсульт, супутні системні та запальні захворювання, онкопатологія.

Базисну та диференційовану терапію проводили відповідно до вітчизняного протоколу лікування хворих з ІІ [3]. Тромболітичну терапію не використовували.

У 19 (39,6%) хворих діагностовано атеротромботичний підтип інсульту (АТ), у 14 (29,2%) – кардіоемболічний підтип (КЕ), у 15 (31,2%) – лакунарний підтип (ЛАК). Судинна подія відбулася у каротидному басейні у 28 (58,3%) хворих: у 16 (33,3%) в басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА) і у 12 (25,05) – в басейні правої середньої мозкової артерії (ПСМА) та у 20 (41,7%) хворих – у вертебробазиллярному басейні (ВББ).

Тяжкість неврологічних розладів у пацієнтів під час госпіталізації в стаціонар коливалась в межах 6–16 балів за шкалою NIHSS.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17.0 for Windows. Розраховували дискриптивну статистику. Порівняння середніх значень виконували за допомогою параме-

Таблиця 1

Уміст НСЕ (нг/мл) на 3-ю добу залежно від величини вогнища

Розмір вогнища інфаркту		M	m	p			
				1-2	1-3	1-4	2-3
Малий	1	19,02	2,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Середній	2	29,41	1,67				
Великий	3	52,80	8,61	p			
Середній + великий	4	38,65	5,43	1-К	2-К	3-К	4-К
Контроль	К	10,32	1,04	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 2

Концентрація НСЕ (нг/мл) за різної локалізації ІІ у динаміці гострого періоду, M±m

Доба	Локалізація інсульту			Достовірність відмінностей (p)		
	Кіркова	Підкіркова	Кірково-підкіркова	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
1-а	19,69±2,48	17,64±3,17	22,81±2,28	>0,05	>0,05	>0,05
3-я	29,35±5,62	25,54±4,06	37,22±4,60	>0,05	>0,05	>0,05
7-а	24,81±3,51	19,11±2,91	23,88±2,64	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3

Концентрація НСЕ (нг/мл) при різних підтипах ІІ в динаміці, M±m

Доба	Підтип інсульту			Достовірність відмінностей (p)		
	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	Лакунарний	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
1-а	20,96±1,93	23,44±3,31	14,98±2,70	>0,05	>0,05	>0,05
3-я	35,07±5,27	35,85±3,92	19,02±2,01	>0,05	>0,05	<0,05
7-а	23,93±3,04	24,53±2,61	16,08±2,02	>0,05	>0,05	<0,05

тричних та непараметричних методів залежно від характеру змінних. Кореляційний аналіз здійснювали за Пірсоном або Спірменом – залежно від характеру змінних [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У структурі хворих переважали пацієнти з середньою тяжкістю неврологічних розладів – 58%, чверть склали пацієнти з тяжкими неврологічними порушеннями, у 17% – спостерігались легкі неврологічні розлади ($\chi^2=14,0$; $p=0,001$).

Середній бал неврологічного дефіциту на 1-у добу складав 10,58±0,34, на 3-ю добу – 9,83±0,38, на 7-у добу – 7,21±0,44 і на 21-у добу – 5,79±6,0 бала.

Спостерігалось достовірне підвищення середніх концентрацій НСЕ порівняно зі значеннями контролю в усі терміни обстеження ($p<0,05$). Пік концентрації нейронального маркера виявляли на 3-ю добу після розвитку інсульту, він складав 32,33±2,93 нг/мл порівняно з 1-ю добою ($p=0,002$). На 7-у добу вміст НСЕ знижувався і достовірно не відрізнявся від концентрації нейробілка у 1-у добу (22,67±6,31 нг/мл; $p=0,41$), хоча, як і на початку дослідження, достовірно перевищував контрольні показники.

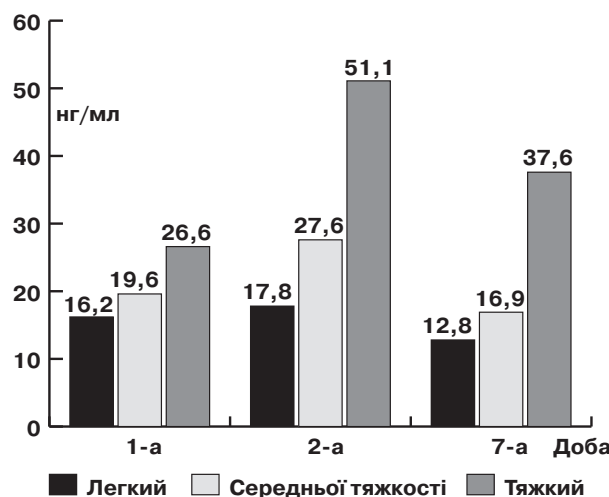
На 7-у добу у хворих з легким неврологічним дефіцитом відбувається зменшення концентрації НСЕ до контрольних значень. Водночас у хворих із середньотяжкими та тяжкими розладами вміст нейронального антигену хоча і зменшується відповідно у 1,63 та 1,36 рази, залишається вищим за контроль ($p=0,004$) (мал. 1).

Хворі з різною величиною інфарктного вогнища на 1-у добу не відрізнялись за вмістом НСЕ. Натомість на 3-ю добу визначено позитивний достовірний ($p=0,01$) кореляцій-

ний зв'язок між концентрацією НСЕ і розміром інфаркту ($r=0,41$). Концентрація нейронального антигену при великих вогнищах майже в чотири рази перевищує його вміст при малих вогнищах інфаркту; достовірно відрізняються між собою за вмістом НСЕ також вогнища середнього та великого розміру (табл. 1).

Виявлену закономірність відзначали і на 7-у добу, хоча спостерігалось зниження рівня біомаркера.

Не отримано достовірної відмінності у вмісті НСЕ за



Мал. 1. Вміст НСЕ у хворих залежно від тяжкості неврологічних розладів в динаміці гострого періоду ІІ

Концентрація НСЕ (нг/мл) на 7-у добу ішемічного інсульту і його наслідки на 21-у добу

Наслідки на 21-у добу		M	m	p			
				1-2	1-3	1-4	2-3
Покращання	1	20,09	1,92	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Без змін	2	24,07	2,99				
Погіршення	3	35,07	9,61	p			
Без змін + погіршення	4	26,27	3,09	1-K	2-K	3-K	4-K
Контроль	K	10,32	1,04	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

різної локалізації вогнища ішемії, хоча у всі терміни дослідження відзначена тенденція до збільшення вмісту НСЕ при кірково-підкірковій локалізації інфаркту (табл. 2).

Дослідження зв'язку між підтипом інсульту та вмістом НСЕ встановило, що найменші концентрації нейронального антигену відзначені при лакунарному інфаркті, найвищі – при кардіоемболічному інсульті, відмінності між лакунарним та іншими підтипами набувають достовірності на 3-ю добу (табл. 3).

Після урахування розміру вогнища інфаркту відмінності стають недостовірними ($p > 0,05$).

Динаміка неврологічних функцій на 21-у добу дозволила виділити такі варіанти перебігу інсульту: «покращання», «без змін», «погіршення». Концентрація НСЕ у 1-у добу у хворих з покращанням в кінці гострого періоду не відрізнялась від такої у хворих з несприятливими наслідками. Вміст НСЕ на 3-ю добу у хворих при несприятливих наслідках в гострий постінсультний період в 1,6 разу перевищувала аналогічний показник під час активного відновлення неврологічних функцій.

За концентраціями НСЕ на 7-у добу групи хворих з різними наслідками на 21-у добу достовірно відрізняються (табл. 4).

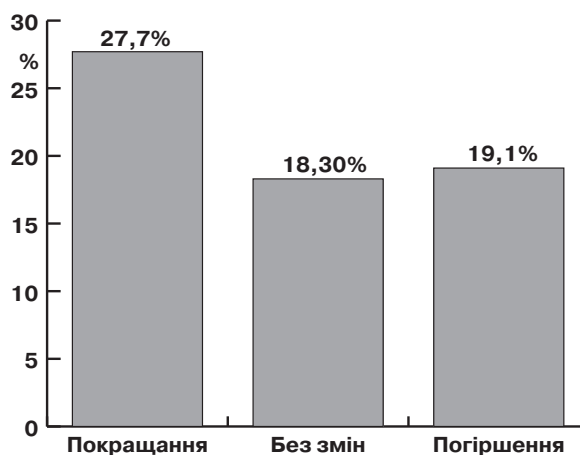
Кореляційний зв'язок між концентраціями НСЕ на 3-ю та 7-у добу та балом неврологічного дефіциту на 21-у добу становить відповідно $r = 0,51$ та $r = 0,56$; $p < 0,01$.

З прогностичною метою, як встановили дослідження, доцільно та зручно використовувати показник зниження концентрації нейробіомаркера (відсоток, який складає різниця між концентраціями показника за двох послідовних термінів дослідження відносно першого терміну). За допомогою логістичної регресії прогнозується сприятливий вихід при зниженні концентрації білка більше 15%; чутливість тесту складає 85%, проте його специфічність низька – 30%. Загальний відсоток вірно передбачених наслідків гострого періоду складає 61,7%.

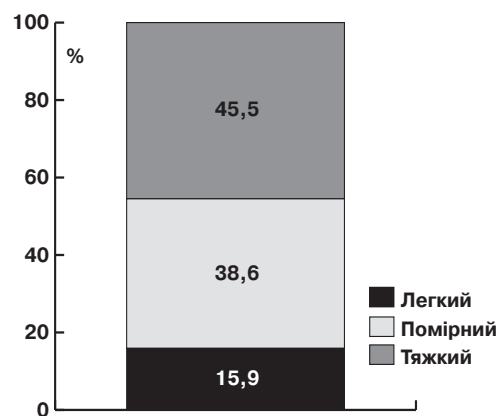
Особливо наглядно це видно, якщо співставити величину зменшення вмісту білка НСЕ з 3-ї до 7-ї доби і наслідки II на 21-у добу. Зменшення вмісту білка НСЕ складало у хворих з покращанням $27,66 \pm 2,52\%$, без змін – $18,28 \pm 2,36\%$, а з погіршенням – $19,05 \pm 5,14\%$ (мал. 2).

Протягом року після розвитку інсульту у 4 хворих констатовано фатальні наслідки. У решти пацієнтів через рік після інсульту оцінений ступінь функціонального обмеження за БІ. У 20 (45,5%) пацієнтів виявлена тяжка функціональна неспроможність (менше за 50 балів), у 17 (38,6%) – помірне функціональне обмеження (74–50 балів). Тільки 15,9% хворих на інсульт майже не залежали від сторонніх у повсякденному житті (мал. 3).

Ступінь функціонального обмеження в середньому через рік становив $62,6 \pm 13,4$ бала. Виявлено помірний достовірний кореляційний зв'язок між концентрацією нейробіомаркера на 7-у добу гострого періоду та ступенем функціональної залежності за БІ через рік: $r = 0,58$ ($p < 0,05$).



Мал. 2. Зв'язок між зміною вмісту білка НСЕ з 3-ї до 7-ї доби (зниження концентрації) і наслідками II на 21-у добу



Мал. 3. Розподіл хворих за ступенем залежності за БІ

Таким чином, концентрація НСЕ, визначена в динаміці першого тижня після інсульту, має певне прогностичне значення (разом з іншими предикторами) як в оцінці перебігу гострого післяінсультного періоду, так і в передбаченні ступеня функціональної залежності у віддалений період.

ВИСНОВКИ

- У хворих з ішемічним інсультном вміст НСЕ в гострішому періоді (на 3-ю добу) достовірно корелює із тяжкістю неврологічного дефіциту ($r = 0,51$) та розміром вогнища ішемії ($r = 0,415$).
- Зменшення вмісту НСЕ з 3-ї до 7-ї доби понад 15% пов'язаний зі сприятливим перебігом інсульту.
- Уміст НСЕ на 7-у добу гострого періоду від'ємно пов'язаний зі ступенем функціональної залежності за БІ через рік: $r = -0,58$ ($p < 0,05$).

Роль НСЭ как биомаркера тяжести неврологических нарушений, течения, кратковременного и отдаленного прогноза у больных с ишемическим инсультом

Т.М. Черенько

Цель. Сопоставление тяжести неврологического дефицита, течения в острый постинсультный период и степени функционального восстановления у больных с ишемическим инсультом через год в зависимости от уровня нейронспецифической эналазы (НСЭ) в 1, 3-и и 7-е сутки.

Материалы и методы. Обследовано 48 больных: 28 мужчин и 20 женщин в возрасте 45–73 лет (в среднем 57,7±3,2 года). Неврологический дефицит определяли по шкале NIHSS в динамике острого периода в 1, 3-и и 7-е сутки. Функциональное восстановление оценивали с помощью индекса Бартел (БИ) через год после перенесенного инсульта. НСЭ в сыворотке крови определяли с помощью количественного иммуноферментного анализа.

Результаты. Тяжесть неврологических расстройств в острый период и размер очага коррелируют с содержанием НСЭ в первые семь суток. В случае снижения концентрации НСЭ в этот период на 15% прогнозируют благоприятное течение инсульта.

Концентрации НСЭ на 3-и и 7-е сутки достоверно коррелируют со степенью неврологического восстановления на 21-е сутки ($r=0,51$) и со степенью функционального ограничения по БИ через год после инсульта.

Выводы. Исследование НСЭ в первые 7 сут острого периода может быть дополнительным прогностическим инструментом для определения неврологического дефекта в острый период и функциональных последствий через год после ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, НСЭ, NIHSS, функциональное восстановление.

NSE as biomarker neurological disorders, course, short-term and long-term prognosis in patients with ischemic stroke

T.M. Cherenko

Purpose. Compare the severity of neurological deficit, course of post-stroke period, a degree of functional recovery at patients of one year after stroke depending on the level on day 1, 3, 7.

Materials and methods. 48 patients were examined: 28 men and 20 women aged from 45 years to 73 (averaging 57,7±3,2 years). Neurological deficit in patients was evaluated by NIHSS scale during the acute period and after one year. Functional recovery was assessed by Barthel index one year after previous stroke NSE concentration in serum were determined by quantitative ELISA.

Results. severity of neurological disorders in the acute period and size of focus correlate with the content of NSE in the first seven days.

Can be predicted favorable course of stroke by reducing the concentration of NSE 15% in this period.

It was determined significant correlation the concentration of NSE protein on the 3-rd and 7nd day with the degree of neurological recovery on 21 days ($r=0,51$) and with a degree of functional failure for BI one year after stroke.

Conclusions. Investigation of NSE protein to the first 7 days of the acute period may be an auxiliary tool for prognostic evaluation of functional recovery of one year after stroke.

Key words: ischemic stroke, NSE, nihss, functional recovery.

Сведения об авторе

Черенько Тамара Макаровна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13. E-mail: tcherenko@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. – СПб.: ДиаСофтЮП, 2005. – 608 с.
 2. Лисяный 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. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна [спеціалізована] медична допомога, медична реабілітація)» Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602 // * www.dec.gov.ua/mtd/_ii.html
 4. Bharosay A, Bharosay W, Varma M, Saxena K, Sodani A, Saxena R. Correlation of Brain Biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with Degree of Disability and Neurological Worsening in Cerebrovascular Stroke. Indian J Clin Biochem. 2012 Apr;27(2): 186–90.
 5. Correia M, Fonseca AC, Canhro P. Short-term outcome of patients with possible transient ischemic-attacks: a prospective study. BMC Neurol. 2015 May 13;15:78.
 6. Kawle AP, Nayak AR, Lande NH, Kabra DP, Chandak NH, Badar SR, Raje DV, Taori GM, Dagainawala HF, Kashyap RS. Comparative evaluation of

risk factors, outcome and biomarker levels in young and old acute ischemic stroke patients // Ann Neurosci. 2015 Apr;22(2):70–7.
 7. Liu L, Zhan L, Wang Y, Bai C, Guo J, Lin Q, Liang D, Xu E. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study // Lipids Health Dis. 2015 Jul 22;14:76.
 8. Maaaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences // Nat Rev Neurol. 2014; 10(6): 315–25.
 9. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. Maryland State Med Journal 1965;14:56–61.

Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 1999. – V. 10. – № 4. – P. 787–800.
 10. Pandey A, Shrivastava AK, Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. Neurochem Res. 2014 Aug;39(8):1426–32.
 11. Zaheer S, Beg M, Rizvi I, Islam N, Ullah E, Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke // Ann Indian Acad Neurol. 2013 Oct;16 (4):504–8.

Статья поступила в редакцию 18.10.2015