

Дементьева О.В., Старикова Н.Л.

Клинические корреляции показателя нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболизиса

ГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет, г. Пермь

Dementeva O.V., Starikova N.L.

Clinical correlations of neuron-specific enolase in patients with first-ever ischemic stroke after systemic thrombolysis

Резюме

Исследованы уровни нейрон-специфической эналазы (НСЕ) при поступлении и на третий день после проведения системного тромболизиса у 24 пациентов стационара с первым в жизни ишемическим инсультом. Группу контроля составили 9 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. Уровни НСЕ в группе пациентов и контрольной группе значимо не отличались. Выявлены высокосignимые корреляции показателя НСЕ с показателями неврологического дефицита при выписке из стационара – обратная корреляция с индексом мобильности Ривермид и прямая с показателем по шкале Рэнкин. Уровни НСЕ оказались значимо выше в группе пациентов, умерших в стационаре по сравнению с показателем в группе выживших. Не было выявлено корреляций НСЕ с объемом ишемического очага. Вывод: полученные результаты позволяют рассматривать нейрон-специфическую эналазу в качестве показателя клинического прогноза ишемического инсульта. Вместе с тем уровень НСЕ не дает возможности прогнозировать объем церебрального ишемического очага после проведения системного тромболизиса.

Ключевые слова: ишемический инсульт, прогноз, системный тромболизис, нейрон-специфическая эналаза

Summary

Neuron-specific enolase (NSE) was studied in 24 in patients with first-ever ischemic stroke on admission and on the third day after systemic thrombolysis. Control group consisted of 9 age- and sex-matched healthy volunteers. There was no difference in NSE levels between groups. Significant correlations of NSE levels with Rivermid mobility index (inverse) and Rankin scale (direct) on discharge were revealed. NSE levels were significantly higher in lethal cases compared with survivors. No correlations of NSE with the volume of ischemic zone were present. Conclusion: these results indicate that neuron-specific enolase may be an indicator of clinical prognosis of ischemic stroke. At the same time NSE level doesn't give an opportunity to prognose the volume of ischemic lesion after systemic thrombolysis.

Key words: ischemic stroke, prognosis, systemic thrombolysis, neuron-specific enolase

Введение

Инсульт представляет собой группу заболеваний, обусловленных острой сосудистой патологией мозга, характеризующихся внезапным исчезновением или нарушением мозговых функций, длящихся более 24 часов или приводящих к смерти [1].

В последние годы отмечается рост сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Ежегодно в мире около 6 миллионов человек переносят инсульт, а в России около 450 000, причем число повторных ОНМК достигает 100 000. Инсульт является одной из лидирующих причин заболевае-

мости и смертности [2,3,4,5]. Высказывается мнение, что инсульт – это глобальная эпидемия, угрожающая жизни и здоровью населения всего мира [3].

По данным некоторых авторов, к 2020 году инсульт будет второй ведущей причиной развития инвалидности и смертности в развитых регионах мира. Ежегодно из 15 миллионов человек, перенесших инсульт, 5 миллионов умирают, а треть остаются инвалидами [6].

В последнее время в литературе большое внимание уделяется изучению уровня различных нейромедиаторов, белков и аминокислот при инсульте и возможностей прогнозирования исхода инсульта с помощью лабораторных

показателей. Активно изучается уровень серотонина, кортизола, мелатонина, альбумина, нейрон-специфической энтолазы (НСЕ). Актуальным направлением в последние 3-4 года стало изучение уровня нейрон-специфической энтолазы при развитии инсульта. Изучение уровня нейрон-специфической энтолазы проводилось и при других видах патологии - при онкологических заболеваниях, при поражении мозговой ткани у новорожденных. Показана эффективность исследования нейрон-специфической энтолазы при церебральной патологии у детей раннего возраста как для оценки тяжести поражения, так и для прогноза [7]. Нейрон-специфическая энтолаза - это димерный изофермент гликолитического фермента энтолазы, находящийся в цитоплазме нейрона и клеток нейроэндокринной дифференцировки.

Изменение уровня НСЕ при инсульте объясняется тем, что в результате гибели эндотелиальных клеток нарушается функция гематоэнцефалического барьера. Физиологически нейрон-специфическая энтолаза, которая является хорошо растворимым цитоплазматическим белком, присутствует в периферической крови только в незначительном количестве. При повреждении гематоэнцефалического барьера уровень нейрон-специфической энтолазы в крови значительно повышается и, по данным исследований, повышенный уровень сывороточной энтолазы может значительно коррелировать ($p < 0,001$) с уровнем инвалидизации [8].

Было установлено, что средний уровень нейрон-специфической энтолазы в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом значительно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе [8]. В то же время по результатам других исследований уровень нейрон-специфической энтолазы редко превышал значения нормы [9].

Zaheer S. et al. [10] в своем исследовании оценивали функциональный исход на 30-й день инсульта с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS). Им было отмечено, что уровень нейрон-специфической энтолазы на 1-й день достоверно коррелирует с уровнем mRS на 30-й день ($r = 0,744$, $p < 0,001$), средняя концентрация нейрон-специфической энтолазы у больных с mRS ≥ 3 (худший результат) был значительно выше по сравнению с пациентами с mRS < 3 (лучший результат) ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены González-García S. et al. [11]: они оценивали функциональный неврологический исход по NIHSS и обнаружили существенную корреляцию между уровнями нейрон-специфической энтолазы и NIHSS на 60-й день ($r = 0,461$, $p = 0,001$).

Kaili Lu et al. [12] оценивали уровень НСЕ через 24 часа после проведения системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте и корреляции этого показателя с тяжестью инсульта по шкале NIHSS, а также с исходом заболевания по шкале Рэнкин на 90-й день. Они выявили, что низкий уровень НСЕ через 24 часа может быть предиктором благоприятного исхода инсульта.

Таким образом, можно сделать вывод, что уровень нейрон-специфической энтолазы в первые несколько дней ишемического инсульта может служить полезным маркером для прогнозирования тяжести инсульта и ранних

функциональных исходов. Учитывая противоречивые данные, сохраняется необходимость изучения прогностического значения показателя НСЕ при инсульте и, в частности, при проведении тромболитической терапии.

Материалы и методы

На базе клиники неврологии факультета ДПО ГБОУ ВО ПГМУ проведено открытое проспективное исследование 24 пациентов (12 женщин, 12 мужчин) с первым в жизни ишемическим инсультом в возрасте от 46 до 83 лет, которым проводилась системная тромболитическая терапия. Средний возраст пациентов составил $64,50 \pm 10,39$ лет ($M \pm StD$). Критериями включения пациентов в исследование являлись: ишемический инсульт, время от развития симптомов в пределах 4,5 часов, проведение системной тромболитической терапии. Критериями исключения явились противопоказания, включенные в протокол противопоказаний для проведения системной тромболитической терапии. При поступлении всем пациентам проводились дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, компьютерная томография головного мозга, 17 пациентам проведена перфузионная компьютерная томография. До введения тромболитического препарата (Актелизе) у пациентов исследовался уровень нейрон-специфической энтолазы. Через сутки после системной тромболитической терапии всем пациентам с целью контроля повторно проводилась компьютерная томография головного мозга. Повторное исследование крови на НСЕ проводилось на третьи сутки от развития инсульта. Неврологический дефицит по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) оценивался при поступлении и на третьи сутки развития ишемического инсульта. При выписке оценивались индекс мобильности Ривермид и степень инвалидизации по шкале Рэнкин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 параметрическими и непараметрическими методами.

В группу контроля вошли 9 человек (3 женщины, 6 мужчин, средний возраст $55 \pm 10,75$ лет ($M \pm StD$)) без диагностированных сосудистых заболеваний головного мозга; значимых различий по возрасту между группами не выявлено ($p = 0,218$).

Результаты и обсуждение

Среди 24 человек, включенных в основную группу, у 6 человек заболевание привело к летальному исходу (обширный очаг, тяжелый неврологический дефицит, вторичные осложнения).

При поступлении уровень систолического артериального давления (АД) у пациентов основной группы составлял $ME 160$ мм.рт.ст. (ДИ 95% 139,89-173,03). При поступлении 17 пациентам основной группы была выполнена перфузионная компьютерная томография головного мозга, при этом у 6 человек были выявлены признаки формирования зоны ишемического инсульта (из-

менение перфузионных показателей). При выполнении контрольной компьютерной томографии головного мозга на вторые сутки после проведения тромболитической терапии сформировавшийся очаг был выявлен у 14 пациентов из 24 человек основной группы. Размеры очагов значительно варьировали, и в среднем объем очага составил ME 2,34 мл (ДИ 95% -6,72-263,32).

В клинике инсульта при поступлении превалировали двигательные нарушения – парезы, параличи. По шкале NIHSS степень неврологического дефицита при поступлении варьировала от 4 до 17 баллов (ME 6,50 баллов; ДИ 95% 6,92-10,83). На третьи сутки развития инсульта степень неврологического дефицита варьировала от 0 до 32 баллов, в среднем составив ME 5,0 (ДИ 95% 4,86-11,23). HCE же на третьи сутки составила ME 7,80 au/ml (ДИ 95% 5,77-29,71), $p=0,496$.

При поступлении всем пациентам был произведен забор крови на HCE, и в среднем уровень HCE составил ME 8,45 au/ml (ДИ 95% 8,28-13,75). Проведен корреляционный анализ уровня HCE на первые и на третьи сутки с показателем неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении, на третьи сутки и при выписке соответственно. Получены следующие результаты. Достоверной корреляции уровней HCE при поступлении с показателем NIHSS при поступлении, на третьи сутки и при выписке выявлено не было: $R=0,098$, $p=0,664$ в первые сутки; $R=0,261$, $p=0,241$ на третьи сутки; $R=0,294$, $p=0,269$ при выписке. Зависимости уровня HCE на третьи сутки и NIHSS при поступлении и выписке выявлено не было: $R=0,267$, $p=0,218$ и $R=0,194$, $p=0,472$, соответственно. Была выявлена прямая значимая корреляция между уровнем HCE на третьи сутки и показателем NIHSS на третьи сутки: $R=0,476$, $p=0,022$.

Выявлены также высоко достоверные корреляции: обратная между уровнем HCE на третьи сутки и индексом мобильности Ривермид при выписке $R=-0,551$, $p=0,006$, и прямая между уровнем HCE на третьи сутки и показателем по шкале Рэнкин $R=0,538$, $p=0,008$.

Кроме того, выявлена прямая корреляция между уровнем HCE при поступлении и систолическим АД: $R=0,552$, $p=0,008$.

Показатель HCE в группе контроля в среднем составил ME 7,90 (ДИ 95% 6,12-10,53). Достоверных различий показателей уровня HCE пациентов при поступлении с группой контроля ($p=0,528$), а также на 3-и сутки ($p=0,850$) выявлено не было.

Выявлены значимые различия между уровнями HCE в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз 30% и более) как на первые сутки забора крови, так и на третьи: $p=0,030$ и $p=0,028$, соответственно.

Выявлены значимые различия уровня HCE на третьи сутки в группах умерших и выживших пациентов ($p=0,021$): HCE на третьи сутки среди выписанных пациентов ME 6,8 au/ml (ДИ 95% 5,51-11,68), среди умерших пациентов - ME 23,2 au/ml (ДИ 95% -5,19-92,49).

Выявлены прямые корреляции между показателем шкалы NIHSS при поступлении/на третьи сутки и объе-

мом ишемического очага в головном мозге на вторые сутки после тромболитической терапии: $R=0,764$, $p=0,002$ и $R=0,691$, $p=0,009$, соответственно.

Исследована HCE у пациентов, у которых при первом КТ-исследовании не было выявлено признаков ишемического очага и которым в дальнейшем была проведена КТ в режиме перфузии. Различий между показателями уровня HCE при поступлении, так и на третьи сутки в группах с положительным результатом при КТ-перфузии головного мозга (признаки ишемии головного мозга) и с отрицательным результатом выявлено не было: $p=0,922$ при поступлении и $p=0,751$ на третьи сутки.

Не выявлено различий уровней HCE у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от супра- или субтенториальной локализации очага: $p=0,695$ при поступлении и $p=0,296$ на третьи сутки.

Обсуждение результатов. За последние годы разработано большое количество методик реабилитации пациентов после инсульта. Вместе с тем неизменный интерес вызывают вопросы определения реабилитационного потенциала и поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать ближайшие и отдаленные исходы заболевания.

С середины 1990х внимание исследователей привлекают биохимические показатели, ассоциированные с тяжестью повреждения головного мозга [13]. В качестве таких маркеров предлагались основной белок миелина, белок S100, нейрон-специфическая энлаза [14].

Нейрон-специфическая энлаза – фермент гликолиза и маркер острого нейронального повреждения, который локализуется в цитоплазме нейроэндокринных клеток и нейронов. Её концентрация в плазме увеличивается при болезни Альцгеймера, при эпилепсии, рассеянном склерозе, черепно-мозговой травме и инсульте. При повреждении нейронов HCE поступает в кровь и ликвор через поврежденный гемато-энцефалический барьер. Показано, что иммунная перестройка в остром периоде инсульта включает, в том числе, продукцию антител к HCE [15]. Было сделано предположение, что уровень HCE может коррелировать с тяжестью повреждения мозга и клиническим статусом пациентов. Вместе с тем, литературные данные по этому вопросу противоречивы. Так, в исследовании Pandey A. et al выявлено повышение HCE у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой. У пациентов с гипергликемией показатель HCE коррелировал с уровнем глюкозы и был ассоциирован с худшим исходом инсульта [16]. Уровень HCE повышался при выписке из стационара у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, а также отмечен у умерших пациентов, в исследовании Nayak AR et al. [17]. Эти изменения не зависели от наличия или отсутствия сахарного диабета. Авторы считают HCE одним из независимых маркеров прогноза острого ишемического инсульта. Низкие уровни HCE были ассоциированы с меньшим объемом инфаркта мозга в исследовании Rodríguez-Yáñez M et al. [18]. В то же время Jung C.S. et al. [19], изучив биомаркеры в сыворотке крови пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и вторичным ишемическим повреждением головного мозга в результате церебрального

вазоспазма, пришли к выводу, что НСЕ не коррелирует ни с вазоспазмом, ни с церебральной ишемией. Alatas ÖD et al. [20] обнаружили более высокие концентрации биомаркеров у пациентов с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями по сравнению с контрольной группой, однако корреляций НСЕ с объемом кровоизлияния выявлено не было.

Brouns R et al., изучив НСЕ в ликворе (в среднем через 8,5 часов после начала симптомов) не обнаружили различий между пациентами с инсультом и контрольной группой [21]; с этим согласуются и полученные нами результаты. Показатель НСЕ не был ассоциирован с этиологией инсульта по системе TOAST, а также не коррелировал с объемом ишемического очага и показателем NIHSS при поступлении [21]. У наших пациентов также не выявлена корреляция между уровнями нейрон-специфической эналазы и тяжестью инсульта по NIHSS при поступлении.

Прогностическое значение показателя НСЕ также изучалось. Отмечено повышение уровня НСЕ при ишемическом инсульте у пациентов с выраженным моторным дефицитом, вне зависимости от возраста, что позволило считать НСЕ независимым предиктором исхода ишемического инсульта [22]. В то же время, показатель НСЕ оставался стабильным либо снижался к моменту выписки из стационара (по сравнению с таковым при поступлении) у пациентов как молодого, так и старшего возраста, выписывавшихся с клиническим улучшением [22]. В нашем исследовании уровень НСЕ в первые и третьи сутки после поступления высокозначимо коррелировал с индексом мобильности Ривермид и показателем по шкале Ранкин при выписке, что свидетельствует о прогностическом потенциале изучаемого показателя.

Изменения показателя нейрон-специфической эналазы в процессе проведения системного тромболитика менее изучены. В исследовании Jauch EC et al. не обнаружено различий концентраций биомаркеров у пациентов, не получавших и получавших rt-PA, несмотря на лучшие клинические исходы у последних [14]. У наших пациентов показатели НСЕ до и на третьи сутки после проведения системного тромболитика также значимо не различались. Кроме того, у наших пациентов не выявлено корреляции показателя НСЕ с объемом ишемического очага на вторые сутки ($R=0,105$; $p=0,746$), что может быть связано с влиянием системного тромболитика на дальнейшее формирование очага.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать нейрон-специфическую эналазу в качестве показателя клинического прогноза ишемического инсульта. Вместе с тем уровень изученного показателя не дает возможности прогнозировать объем церебрального ишемического очага после проведения системного тромболитика. ■

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Дементьева О.В., врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ГАУЗ ПК ГКБ №4, г. Пермь. Старикова Н.Л., д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь. Автор, ответственный за переписку - Дементьева Олеся Владимировна, 614083, г. Пермь, 2ой ул. Запорожская д.1, кв.217, 89026481691, ovdementeva@bk.ru

Литература:

1. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Успехи и проблемы российской кардиохирургии // *Здравоохранение* 2012; 3: 24–33.
3. Рожкова Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2011. 24 с.
4. В.И. Скворцова. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // *Неврологический журнал* 2003; 6(3): 4–9.
5. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое). *Анналы неврологии* 2009;(3): 4–11.
7. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейронспецифическая эналаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах. *Неврологический вестник* 2007; XXXIX (1): 41–44.
8. Bharosay A. Bharosay VV, Varma M et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ind J Clin Biochem. Apr-June* 2012. 27(2): 186–190. doi:10.1007/s12291-011-0172-9
9. Anand N. Stead LG: Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*, 2005; 20: 213–19.
10. Zaheer S, Beg M, Rizvi I et al. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Oct-Dec; 16(4): 504–508.
11. Gonzalez-Garcia S, Gonzalez-Quevedo A, Fernandez-Concepcion O et al: Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase

- and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem*. 2012; 45: 1302–7.
12. Lu K, Xu X, Cui S et al. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *Journal of the Neurological Sciences. Department of Neurology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, No. 600*.
 13. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke* 1996; 27(11):2064–8.
 14. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke. *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study*. *Stroke* 2006;37:2508–2513.
 15. Zierath D, Thullbery M, Hadwin J et al. CNS immune responses following experimental stroke. *Neurocrit Care* 2010;12(2):274–284.
 16. Pandey A, Saxena K, Verma M, Bharosay A. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J Neurosci Rural Pract* 2011;2(1):50–4.
 17. Nayak AR, Badar SR, Lande N et al. Prediction of outcome in diabetic acute ischemic stroke patients: a hospital-based pilot study report. *Ann Neurosci* 2016;23:199–208.
 18. Rodrigues-Yáñez M, Castellanos M, Sobrino T et al. Interleukin-10 facilitates the selection of patients for systemic thrombolysis. *BMC Neurology* 2013;13:62.
 19. Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. CSF and serum biomarkers focusing on cerebral vasospasm and ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke research and treatment* 2013; Article ID 560305. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/560305>.
 20. Alatas ÖD, Gürger M, Ateşcelik M et al. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage. *Medicine* 2015; 94(45):1–5.
 21. Brouns R, De Vil B, Cras P et al. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry* 2010; 56(3):451–458.
 22. Kawle AP, Nayak AR, Lande NH et al. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarkers levels in young and old acute ischemic stroke patients. *Annals of Neurosciences* 2015; 22(2):70–77.