

С. А. Медведкова

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭНОЛАЗЫ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УРОВНЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ МОЗГОВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОЛУШАРНОГО ИНСУЛЬТА

С. О. Медведкова

Можливості використання визначення сироваткового рівня нейронспецифічної енолази для прогнозування рівня неврологічного дефіциту в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту

S. O. Medvedkova

Possibilities of using the finding of serum level of neuron-specific enolase as for prediction the level of neurological deficit in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke

Цель — оценить диагностическую информативность сывороточной концентрации нейронспецифической энолазы (НСЕ) на 10-е сутки мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ) для прогнозирования уровня неврологического дефицита в раннем восстановительном периоде заболевания.

Проведено комплексное клинико-инструментально-лабораторное исследование 72 больных (средний возраст — $57,4 \pm 1,2$ года) в раннем восстановительном периоде МИПИ с использованием National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), индекса Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания, компьютерной томографии головного мозга. Уровень НСЕ в сыворотке крови определяли на 10-е сутки заболевания. Для разработки критериев прогнозирования использовался ROC-анализ.

Больные МИПИ, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили 5 баллов и более, на 10-е сутки заболевания отличались более высоким сывороточным уровнем НСЕ в сравнении с пациентами, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили менее 5 баллов (3,86 [3,25; 4,57] мкг/л против 1,51 [0,56; 2,36] мкг/л, $p = 0,029$).

Сывороточная концентрация НСЕ на 10 сутки ассоциирована с уровнем неврологического дефицита на 180-е сутки заболевания ($R = +0,29$, $p < 0,05$); уровень НСЕ в сыворотке крови более 2,95 мкг/л на 10-е сутки МИПИ выступает предиктором оценки по шкале NIHSS 5 баллов и более на 180-е сутки заболевания ($AUC = 0,81$, $p < 0,05$; чувствительность — 80,0 %, специфичность — 82,3 %).

Ключевые слова: ишемический полушарный инсульт, нейронспецифическая энолаза, прогноз

Мета — оцінити діагностичну інформативність сироваткової концентрації нейронспецифічної енолази (НСЕ) на 10-ту добу мозкового ішемічного півкульового інсульту (МІПІ) для прогнозування рівня неврологічного дефіциту в ранньому відновному періоді захворювання.

Проведено комплексне клініко-інструментально-лабораторне дослідження 72 хворих (середній вік — $57,4 \pm 1,2$ роки) в ранньому відновному періоді МІПІ з використанням National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна на 10-ту, 30-ту, 90-ту і 180-ту добу захворювання, комп'ютерної томографії головного мозку. Рівень НСЕ в сироватці крові визначали на 10-ту добу захворювання. Для розроблення критеріїв прогнозування використовували ROC-аналіз.

Хворі на МІПІ, у яких значення за шкалою NIHSS на 180-ту добу МІПІ склали 5 балів та більше, на 10-ту добу захворювання відрізнялися більш високим сироватковим рівнем НСЕ порівняно з пацієнтами, у яких значення за шкалою NIHSS на 180-ту добу МІПІ склали менш ніж 5 балів (3,86 [3,25; 4,57] мкг/л проти 1,51 [0,56; 2,36] мкг/л, $p = 0,029$).

Сироваткова концентрація НСЕ на 10-ту добу асоційована з рівнем неврологічного дефіциту на 180-ту добу захворювання ($R = +0,29$, $p < 0,05$); рівень НСЕ в сироватці крові більше ніж 2,95 мкг/л на 10-ту добу МІПІ є предиктором оцінки за шкалою NIHSS 5 балів та більше на 180-ту добу захворювання ($AUC = 0,81$, $p < 0,05$; чутливість — 80,0 %, специфічність — 82,3 %).

Ключові слова: ішемічний півкульний інсульт, нейронспецифічна енолаза, прогноз

The aim is to value the diagnostic informative basis of serum concentration of neuron-specific enolase (NSE) on the 10th day of disease of cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) as for prediction of the level of neurological deficit in early recovery period of the disease.

Materials and methods: complex clinical and instrumental-laboratory research was done among 72 patients (the average age of patients was 57.4 ± 1.2 years) in early recovery period of CIHS using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index, modified Rankin Scale on the 10th, 30th, 90th and 180th day of disease, computed tomography scan of cerebrum. The level of neuron-specific enolase in the blood serum was defined on the 10th day of disease. ROC-analysis was used as for identification the criteria of prediction.

It was defined that; those patients with CIHS whose results according to the scale NIHSS on the 180 day of CIHS were 5 points and more, on the 10th day of disease differed by the higher serum level of NSE in comparison with those patients, whose results as for the NIHSS on the 180th day of CIHS were less than 5 points (3,86 [3.25; 4.57] mkg/l against 1.51 [0.56; 2.36] mkg/l, $p = 0.029$).

The serum concentration of neuron-specific enolase on the 10th day was associated with the level of neurological deficit on the 180th day of disease ($R = +0.29$, $p < 0.05$); the serum concentration of neuron-specific enolase on the 10th day is associated with the level of neurological deficit on the 180 day as for NIHSS scale 5 points and more on the 90th and on the 180 day of disease of CIHS is the levels of neuron-specific enolase in the blood serum more 2.95 mcg/L on the 10th day of disease ($AUC = 0.81$, $p < 0.05$; sensitivity is equal to 80.0 %, specificity — 82.3 %).

Key words: cerebral ischemic hemispheric stroke, neuron-specific enolase, prediction

Глобальной медико-социальной проблемой являются заболевания системы кровообращения, которые занимают первое место в структуре общей заболеваемости и смертности. Среди них ведущее место принадлежит цереброваскулярным заболеваниям (ЦВЗ) [3].

Наиболее тяжелой формой ЦВЗ являются мозговые инсульты (МИ). В настоящее время в мире ежегодно регистрируются около 16,8 млн МИ, из них 5,9 млн — с летальным исходом. По прогнозам экспертов ВОЗ, эта цифра будет неуклонно расти, и к 2030 году мировое сообщество ожидает уже 23 млн инсультов, а со смертельным исходом — 7,8 млн. Это объясняется в какой-то мере

увеличением медианы среднего возраста населения планеты и множеством других факторов, в том числе и социально-экономических [12].

Проблема МИ является очень актуальной и для Украины, это обусловлено высокой заболеваемостью, распространенностью, инвалидизацией и смертностью при данной патологии. Так, по данным официальной статистики МЗ Украины, в 2015 году зарегистрировано более 96 тыс. МИ, что составляет 274 случая на 10 тыс. населения и этот показатель превышает аналогичный в Европейских странах. Смертность от инсультов в Украине в 2015 году составила 78,9 случаев на 100 тыс. населения, что также превышает европейские показатели [2].

Мозговые ишемические инсульты в пять раз превышают по частоте геморрагические, поэтому их диагностика, лечение и профилактика являются очень актуальными вопросами. Не секрет, что МИ являются высокоинвалидизирующими заболеваниями и всего лишь у 10—12 % больных восстанавливается трудоспособность, а остальные остаются инвалидами на всю жизнь и часть из них требуют постоянного ухода 1—2 человек трудоспособного возраста. Это определяет большую медико-социальную значимость МИ, которые приводят к значительным экономическим потерям [5].

Одним из важных звеньев в системе оказания помощи больным с МИ является реабилитация. Ее организация на всех этапах заболевания, начиная с психологической реабилитации больного и родственников с первых минут инсульта, затем пассивной и ограниченно активной в остром периоде заболевания и конечно же системной, этапной и комплексной реабилитацией в постинсультном периоде. Наиболее благоприятным в плане восстановления утраченных функций является восстановительный период (первые 6 месяцев после инсульта). В этот период больной должен пройти два курса стационарной восстановительной терапии в условиях специализированного реабилитационного отделения, оснащенного необходимым оборудованием и главное — имеющего подготовленный персонал, команду специалистов-реабилитологов [12].

В г. Запорожье на базе КУ «6-я городская клиническая больница» (главный врач — Познанская Н. К.) с 1979 года работает инсультный центр, в котором за это время пролечено более 45 тыс. больных с МИ. В структуре центра имеется реабилитационное отделение, кроме того, функционирует специализированный кабинет в поликлинике для амбулаторной реабилитации пациентов.

Эффективность реабилитации зависит от многих факторов и для каждого больного должна создаваться индивидуальная программа, с учетом тяжести последствий перенесенного инсульта, психосоматического статуса и мотивации к восстановлению [6, 8]. Однако, до настоящего времени остаются малоизученными вопросы прогнозирования течения и исхода раннего восстановительного периода на основании доказательных комплексных критериев, в том числе с использованием биомаркеров, отражающих объем повреждения мозговой ткани. Одним из таковых является нейронспецифическая энолаза (НСЕ) [4, 7, 9—11]. В экспериментальных и клинических исследованиях доказана взаимосвязь сывороточной концентрации НСЕ с объемом острой церебральной ишемии, что позволяет предполагать перспективность использования определения данного показателя для прогнозирования исхода раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ), в связи с этим целью нашей работы явилось — оценить информа-

тивность, разработать критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в раннем восстановительном периоде МИПИ на основании определения сывороточной концентрации нейронспецифической энолазы.

Для достижения цели проведено комплексное клинико-инструментально-лабораторное исследование 72 больных (55 мужчин и 17 женщин, средний возраст — $57,4 \pm 1,2$ года) в раннем восстановительном периоде МИПИ.

Критериями включения выступали: 1) наличие подтвержденного по данным клинического и компьютерного томографического исследования МИПИ; 2) госпитализация в первые 24 часа после дебюта заболевания; 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Из исследования исключали пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, геморрагической трансформацией инфаркта мозга, сочетанным инсультом, наличием 2 и более очагов поражения, соматической патологии в стадии декомпенсации и онкологической патологии.

Всем больным проводили объективизацию уровня неврологического дефицита по National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), степени функциональной независимости по индексу Бартела и уровня инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (мшР) на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания. Церебральные структуры визуализировали с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия). На 10-е сутки после дебюта МИПИ проводили определение сывороточной концентрации НСЕ (мкг/л) методом иммуноферментного анализа в лаборатории иммуноферментных исследований отдела молекулярной фармакологии и функциональной биохимии Учебного медико-лабораторного центра (УМЛЦ) Запорожского государственного медицинского университета (начальник УМЛЦ — профессор А. В. Абрамов). В качестве первичной конечной точки рассматривали оценку по шкале NIHSS 5 баллов и более на 180-е сутки заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серийный номер AXXR712D833214FAN5). Описательная статистика представлена в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), а также медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для определения межгрупповых различий использовали критерий Манна — Уитни, для оценки взаимосвязи количественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена R , для разработки критериев прогнозирования — бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

На момент включения пациентов в исследование результаты динамического клинико-неврологического исследования пациентов представлены в таблице.

Значения по шкале NIHSS 5 баллов и более 180-е сутки заболевания были зарегистрированы у 10 (13,9 %) пациентов.

Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между содержанием НСЕ в сыворотке крови и уровнем неврологического дефицита по NIHSS на 10-е сутки МИПИ ($R = +0,29$, $p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают диагностическую значимость НСЕ в остром периоде МИПИ и позволяют рассматривать указанный показатель в качестве потенциального предиктора исхода раннего восстановительного периода заболевания.

Результати динамічного клініко-неврологічного дослідження пацієнтів

Показатели	$M \pm m$	Me [Q1; Q3]
NIHSS 10-е сутки	$5,4 \pm 0,32$	5 [3; 5]
30-е сутки	$3,7 \pm 0,29$	3 [2; 3]
90-е сутки	$2,8 \pm 0,28$	2 [1; 2]
180-е сутки	$2,1 \pm 0,26$	2 [0; 2]
Індекс Бартела 10-е сутки	$70,6 \pm 2,23$	75 [65; 75]
30-е сутки	$89,5 \pm 1,84$	100 [80; 100]
90-е сутки	$96,0 \pm 1,16$	100 [98,75; 100]
180-е сутки	$97,3 \pm 0,87$	100 [100; 100]
мшР 10-е сутки	$2,8 \pm 0,1$	2 [0; 2]
30-е сутки	$2,0 \pm 0,09$	2 [0; 2]
90-е сутки	$1,5 \pm 0,12$	2 [0; 2]
180-е сутки	$1,2 \pm 0,13$	1 [0; 1]

Полученные результаты согласуются с накопленными данными о диагностической информативности НСЕ как маркера повреждения мозговой ткани, в том числе и при острой церебральной ишемии [1].

Установлено, что больные МИПИ, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили 5 баллов и более, на 10-е сутки заболевания отличались более высоким сывороточным уровнем НСЕ в сравнении с пациентами, у которых значения по шкале NIHSS на 180-е сутки МИПИ составили менее 5 баллов ($3,86 [3,25; 4,57]$ мкг/л против $1,51 [0,56; 2,36]$ мкг/л, $p = 0,029$) (рис. 1).

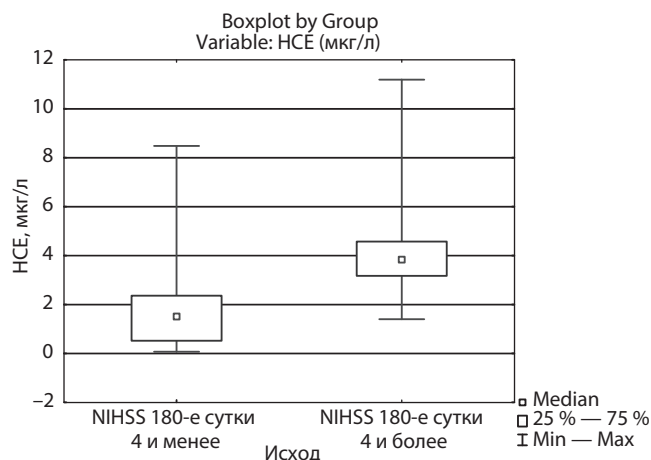


Рис. 1. Сравнительный анализ сывороточной концентрации НСЕ на 10 сутки МИПИ в группах больных с различными уровнями неврологического дефицита на 180 сутки заболевания ($p < 0,05$)

Указанные данные согласуются с результатами исследования В. Р. Герасимчук (2016), в котором доказана прогностическая значимость НСЕ в раннем восстановительном периоде МИПИ.

На основании ROC-анализа установлено, что уровень НСЕ в сыворотке крови более 2,95 мкг/л ($AUC = 0,81$, $p < 0,05$; чувствительность — 80,0 %, специфичность — 82,3 %) на 10-е сутки заболевания выступает предиктором оценки по шкале NIHSS 5 баллов и более на 180-е сутки сутки МИПИ (рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование позволило обосновать целесообразность использования определения НСЕ в сыворотке крови на 10-е сутки МИПИ для прогнозирования уровня неврологического дефицита на 180-е сутки заболевания.

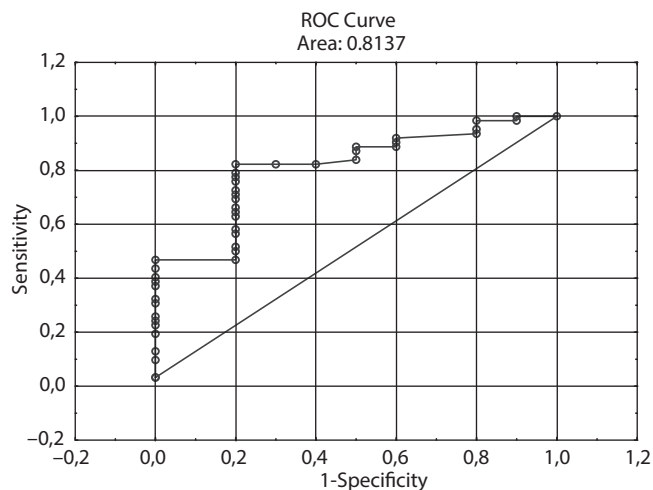


Рис. 2. Результаты ROC-анализа информативности сывороточной концентрации НСЕ на 10-е сутки МИПИ для прогнозирования уровня неврологического дефицита на 180-е сутки заболевания

Сывороточная концентрация НСЕ коррелирует с уровнем неврологического дефицита по NIHSS на 10-е сутки заболевания ($R = +0,29$, $p < 0,05$).

Уровень НСЕ в сыворотке крови более 2,95 мкг/л на 10-е сутки МИПИ выступает предиктором оценки по шкале NIHSS 5 баллов и более на 180-е сутки сутки заболевания ($AUC = 0,81$, $p < 0,05$; чувствительность — 80,0 %, специфичность — 82,3 %).

Список литературы

- Герасимчук В. Р. Прогностическое значение определения уровня нейронспецифической энлазы у пациентов после перенесенного ишемического инсульта // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016. Т. 6, №1. С. 39—45.
- Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 22—24.
- The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study / Bennett D. A., Krishnamurthi R. V., Barker-Collo S. [et al.] // Glob Heart. 2014. № 9(1). P. 107—112. doi: 10.1016/j.gheart.2014.01.001.
- Biochemical changes in the injured brain / S. Sahu, D. S. Nag, A. Swain [et al.] // World J Biol Chem. 2017. Vol. 8(1). P. 21—31.
- Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Telestroke Best Practice Guidelines Update 2017. Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees / Blacquiere D., Lindsay M. P., Foley N. [et al.] // Int J Stroke. 2017. № 1. 1747493017706239. doi: 10.1177/1747493017706239.
- Patient-specific prediction of functional recovery after stroke / Douiri A., Grace J., Sarker S. J. [et al.] // Int J Stroke. 2017. № 1. 1747493017706241. doi: 10.1177/1747493017706241.
- Isgrò M. A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects // Adv Exp Med Biol. 2015. Vol. 867. P. 125—143.
- Prediction of Outcome in Diabetic Acute Ischemic Stroke Patients: A Hospital-Based Pilot Study Report / A. R. Nayak, S. R. Badar, N. Lande [et al.] // Ann Neurosci. 2016. Vol. 23 (4). P. 199—208.
- Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension / A. González-Quevedo, S. González-García, Z. Hernández-Díaz [et al.] // J Neurol Sci. 2016. Vol. 363. P. 158—163.
- Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis / K. Lu, X. Xu, S. Cui [et al.] // J Neurol Sci. 2015. Vol. 359 (1—2). P. 202—206.
- Usefulness of Neuron-Specific Enolase to Detect Silent Neuronal Ischemia After Percutaneous Coronary Intervention /

H. Goksuluk, S. Gulec, O. U. Ozcan [et al.] // Am J Cardiol. 2016. Vol. 117 (12). P. 1917—1920.

12. Neurofluctuation in patients with subcortical ischemic stroke / Vahidy F.S., Hicks W.J. 2nd, Acosta I. [et al.] // Neurol. 2014. Vol. 83(5). P. 398—405. doi: 10.1212/WNL.0000000000000643. Epub 2014 Jun 25.

Надійшла до редакції 15.03.2017 р.

МЕДВЕДКОВА Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье, Украина; e-mail: s.medvedkova@gmail.com

MEDVEDKOVA Svitlana, MD, PhD, Associate Professor of Department of Nervous Diseases of the Zaporizhzhia State medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: s.medvedkova@gmail.com