

УДК: 616.89-008.19-053.9

ЗМІНИ РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Смолко Д.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Проведено аналіз перебігу захворювання у 320 пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту, котрі отримували цитопротектори (кортексин, гліатилін або мексидол). Досліджено рівні аутоантитіл до NMDA-рецепторів, AMPA-рецепторам та до білку S100 у сироватці крові. Виявлено взаємозв'язок між проведеним лікуванням із застосуванням нейропротекції та результатом захворювання. Кортексин сприяє найбільш вираженому зниженню концентрації біомаркерів (на 70%), порівняно з гліатиліном (на 60%) і мексидолом (на 40%).

Ключові слова: *хронічне порушення мозкового кровообігу, лікування, нейропротектори, біомаркери ішемії мозку.*

На сучасному етапі розвитку медицини судинні захворювання ЦНС залишаються однією з найбільш значущих проблем клінічної неврології. Основними причинами формування хронічної ішемії мозку (ХІМ) є атеросклероз і артеріальна гіпертензія. Зниження мозкового кровообігу облігатно сполучається з гіпоксією та призводить до оксидантного стресу з посиленням процесів перекисного окислення ліпідів та зменшенням антиоксидантної забезпеченості організму, що є одним з основних механізмів ураження клітин при ішемії мозку [1]. Враховуючи повільний розвиток хвороби одним з базових компонентів успішної стратегії лікування та моніторингу результатів ХІМ є біомаркери ішемії мозку [2]. Суперечливим лишається питання застосування нейропротекторів для лікування ХІМ. Їх ефективність доведена в дослідженнях на моделях ішемії мозку [3, 4], але в клінічних дослідженнях їх позитивна дія при ХІМ підтверджена не була [5, 6]. Враховуючи вище сказане ми спробували довести дослідити ефективність нейропротекторів за допомогою моніторингу біомаркерів ішемії мозку.

Мета роботи – визначити та проаналізувати доцільність застосування нейропротекторів (кортексин, гліатилін, мексидол) у хворих з ХІМ, ґрунтуючись

на змінах рівня біомаркерів ішемії мозку.

Матеріал та методи

У дослідженні взяли участь 320 пацієнтів (159 чоловіків (49,7%) та 161 (50,3%) жінка) у віці від 37 років до 71 років (в середньому – $52,4 \pm 9,17$) років з ішемічним інсультом, що знаходилися на лікуванні у неврологічних стаціонарах Вінницького (98 пацієнтів, 1 група), Хмельницького (103 хворих, 2 група) та Гайсинського (119 пацієнтів, 3 група) районів. Пацієнти групи 1 отримували на додаток до стандартного лікування (наказ МОЗ України № 602 від 3.08.2012 р.) мексидол дозою 200–300 мг в/в крапельно в перші 2–4 дні, а потім 100 мг 3 рази на добу в/м; пацієнтам в групі 2 було призначено кортексин 20 мг в/м, а в групі 3 – гліатилін 1000 мг в/м.

Для оцінки неврологічного дефіциту була використана Шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Визначення титру аутоантитіл до NMDA-рецепторів, AMPA-рецепторів та до білку S100 у сироватці крові здійснювали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням діагностичних систем Gold Dot NR2 Antibody test (CIS Biotech, Inc., Атланта, США), GluR1

Antibody test (CIS Biotech, Inc., Атланта, США) та ліцензованих тест-систем для визначення антитіл до білка S100 («Герофарм», Росія). Облік результатів проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм (оптична щільність, OD). Всі показники оцінювалися тричі: 1) при рандомізації та взятті крові для дослідження біомаркерів на першому візиті, 2) після завершення курсу лікування досліджуваними нейропротекторами, 3) через 12 місяців після завершення лікування.

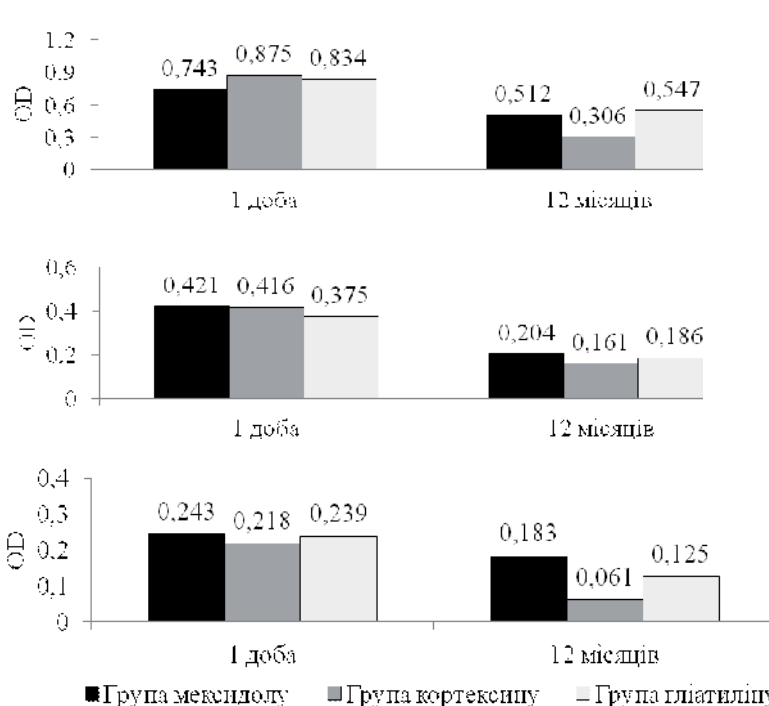


Рис. 1 Динаміка титрів антитіл до NMDA-рецепторів (А), антитіл до AMPA-рецепторів (Б) та антитіл до білку S100 у групах порівняння на початку спостереження та через 12 місяців.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS 20,0 – Statistical Package for the Social Sciences (©SPSS Inc.).

Результати та обговорення

На початку дослідження середня оцінка за шкалою NIHSS у досліджуваних хворих складала $22,1 \pm 13,5$ бали та достовірно не відрізнялась в аналізованих групах ($p < 0,05$). Аналіз динаміки неврологічного дефіциту не виявив достовірних відмінностей результатів оцінки по шкалою NIHSS після завершення курсу лікування досліджуваними нейропротекторами та через 12 місяців після завершення лікування.

При дослідженні маркерів ішемії мозку було виявлено, що у всіх пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1–4-у добу лікування має місце статистично значуще збільшення концентрації аутоантитіл до NMDA-рецепторів, AMPA-рецепторів та до білку S100 (порівняно з контрольною групою) ($p < 0,05$). Аналіз динаміки цих показників показав, що у пацієнтів, у яких застосовувався кортексин (група 2), через 12 місяців спостереження концентрації цих біомар-

керів були достовірно нижчими порівняно з вихідними рівнями (в середньому на 70%) та в середньому на 60% і 40% нижчими, ніж у пацієнтів, котрі в якості нейропротекторів отримували мексидол та гліатилін (група 1 і група 3) відповідно, $p < 0,05$ (рис. 1).

Висновки

1. Нейропротекція із застосуванням кортексину, гліатиліну або мексидолу поліпшує неврологічний статус пацієнтів, котрі перенесли ішемічний інсульт.
2. Додавання до стандартного лікування хворих із синдромами ХІМ кортексину сприяє найбільш вираженому зниженню концентрації біомаркерів ішемії мозку (на 70%), порівняно з гліатиліном (на 60%) і мексидолом (на 40%).

Література

1. Румянцева С. А. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С. А. Румянцева, В. В. Афанасьев, Е. В. Силина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 3. – С. 64-66.
2. El Husseini N., Laskowitz D.T. 2010, «Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular diseases», Expert Rev Neurother., Vol. 10, No 2, pp. 189-203.

3. ?llen A., Singewald E., Konya V., et al. 2013, «Myeloperoxidase-derived oxidants induce blood-brain barrier dysfunction in vitro and in vivo», PLoS One, Vol. 8, No 5, pp. 64034.
4. Li J.S., Gao J.F., Zhou Y.L., Liu K. 2006, «Neuro-protective effect of Naomaitong to inflammatory cascade response after focal cerebral ischemia reperfusion in aged rats», Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 31, No 21, pp. 1804-1807.
5. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., et al. 2012, «Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial», Stroke, Vol. 43, No 3, pp. 630-636.
6. Zivin J.A. 2007, «Clinical trials of neuroprotective therapies», Stroke, Vol. 38, Suppl. 2, pp. 791-793.

References

1. Rumyantseva S.A., Afanas'ev V.V., Silina E.V. 2009, «Patofiziologicheskaya osnova kompleksnoi neiroproteksii pri ishemii mozga», Zhurnal nevrologii i psikiatrii, No 3, pp. 64-66. (in Russian).
2. El Husseini N., Laskowitz D.T. 2010, «Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular diseases», Expert Rev Neurother., Vol. 10, No 2, pp. 189-203.
3. ?llen A., Singewald E., Konya V., et al. 2013, «Myeloperoxidase-derived oxidants induce blood-brain barrier dysfunction in vitro and in vivo», PLoS One, Vol. 8, No 5, pp. 64034.
4. Li J.S., Gao J.F., Zhou Y.L., Liu K. 2006, «Neuro-protective effect of Naomaitong to inflammatory cascade response after focal cerebral ischemia reperfusion in aged rats», Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 31, No 21, pp. 1804-1807.
5. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., et al. 2012, «Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial», Stroke, Vol. 43, No 3, pp. 630-636.
6. Zivin J.A. 2007, «Clinical trials of neuroprotective therapies», Stroke, Vol. 38, Suppl. 2, pp. 791-793.

Впервые поступила в редакцию 20.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Резюме

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

Смолко Д.Г.

Проведен анализ течения заболевания у 320 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, которые получали цитопротекторы (кортексин, глиатилин или мексидол). Исследованы уровни аутоантител к NMDA-рецепторам, AMPA-рецепторам и к белку S100 в сыворотке крови. Выявлена взаимосвязь между проведенным лечением с применением нейропротекции и исходом заболевания. Кортиксин способствует более выраженному снижению концентрации биомаркеров (на 70%), по сравнению с глиатилином (на 60%) и мексидолом (на 40%).

Ключевые слова: *хроническое нарушение мозгового кровообращения, лечения, нейропротекторы, биомаркеры ишемии мозга.*

Summary

CHANGES IN THE LEVELS OF BIOMARKERS OF CEREBRAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Smolko D.G.

The analysis of the disease at 320 patients with acute ischemic stroke is given. Investigated levels of NMDA-Receptor Antibody, AMPA-Receptors Antibody and Antibody to S100 in serum. The relation between being treated with neuroprotection and disease outcome was detected. Cortexin promotes more pronounced decrease in concentration of the biomarkers (70%) compared with Gliatilin (60%) and Mexidol (40%).

Key words: *chronic brain ischemia, treatment, neuroprotectors, biomarkers of cerebral ischemia.*