

УДК 616.831-008.46-07-085.21

# НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНА ЕНОЛАЗА ЯК МАРКЕР ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

БУДНЮК О.О.<sup>1</sup>, КАРТАШОВ О.А.<sup>2</sup>, АРТЕМЕНКО В.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>КУ «Одеська обласна клінічна лікарня», м. Одеса, Україна

<sup>3</sup>Медичний центр «МЕДІКАП», м. Одеса, Україна

## Вступ

Гостра церебральна недостатність (ГЦН) — інтеграційний прояв критичних станів — зустрічається в усіх без винятку пацієнтів палат інтенсивної терапії і реанімації. Вона може бути зумовлена різними причинами [5].

У медичній практиці виділяють первинні (травма, інсульт, крововилив, інфекція, пухлина) та вторинні причини ГЦН. Вторинне ураження нервової системи відбувається на фоні моно- або полісистемного впливу, що призводить до гіпоксії-ішемії, токсико-метаболическої та мультифакторної енцефалопатії [2, 4, 7].

Більшість шкал, що призначені для оцінки тяжкості стану хворих із ГЦН, не враховують патогенез і наслідки вторинних ішемічних і реперфузійних ушкоджень головного мозку, відображаючи лише зміни параметрів органів і систем, що виникають при пошкодженні мозку, в основному первинному [3, 4]. Таким чином, стає очевидною необхідність підвищення об'єктивності і специфічності функціональної оцінки стану головного мозку.

Так, за даними літератури, зміни концентрації нейрон-специфічної енолази (НСЕ) і протеїну S100β в сироватці крові є прогностично значущими тільки при первинному ушкодженні головного мозку [2, 4]. Прогностичними ознаками несприятливого результату вважаються дворазове збільшення концентрацій НСЕ і протеїну S100β в сироватці крові в перші 24 години після дії причинного фактора і відсутність їх нормалізації протягом наступних 3 діб [2, 3].

Так, підвищення концентрації білка НСЕ > 12,0 мкг/л і протеїну S100β > 150 нг/мл збільшує ризик смерті за АРАСНЕ II на 26,6 і 34,2 % відповідно [3, 4].

За останні роки розроблено ряд концепцій та напрямків інтенсивної терапії ГЦН. До них можна віднести: концепцію ролі структурно-функціональних рівнів судинної системи мозку в патології; розкриття молекулярно-біологічних і патофізіологічних основ первинного захворювання, в тому числі концепцію напівітині, феномени «розкішної» та «убогої» перфузії, феномени цитопротекторного та реперфузійного вікна [1, 5–7]. Незважаючи на розширення арсеналу ней-

ропротекторів за рахунок нових препаратів, що здатні впливати на різні етапи розвитку ішемічного каскаду, сьогодні ще немає достатнього клінічного досвіду щодо їх ефективності.

**Мета роботи:** оцінити інформативність нейрон-специфічної енолази в діагностиці й лікуванні гострої церебральної недостатності.

## Матеріали і методи дослідження

Проведено проспективне дослідження 35 хворих із гострою церебральною недостатністю. Хворі були рандомізовані за тяжкістю стану, віком і супутньою патологією. Контрольна група (I, n = 13) — це хворі на ішемічний інсульт, які отримували лікування згідно з клінічним протоколом МОЗ України № 602 від 03.08.2012 року. Основна група була розділена на дві підгрупи. У першу підгрупу (IIa, n = 12) увійшли хворі, яким із найгострішого періоду ішемічного інсульту інтенсивну терапію доповнювали внутрішньовенним введенням фосфатної форми холіну альфосцерату (Гліатилін) у дозі 2 г/добу. Другу підгрупу (IIb, n = 10) становили пацієнти з постгіпоксичною енцефалопатією, яким із першої доби інтенсивну терапію також доповнювали внутрішньовенним введенням фосфатної форми холіну альфосцерату (Гліатилін) у дозі 2 г/добу.

Методи дослідження: визначення нейрон-специфічної енолази, коагулограма, біохімічний аналіз крові. Оцінка стану пацієнтів проводилася за алгоритмом ABCDE і шкалою коми Глазго. Ступінь тяжкості мозкового інсульту оцінювали за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS). Інструментальні методи дослідження включали комп'ютерну томографію головного мозку, доплерографічне ультразвукове дослідження екстра- та інтракраніальних судин.

Критеріями церебропротекторної дії при ГЦН було обрано:

- рівень нейрон-специфічної енолази (при госпіталізації, на 3-тю і 5-ту добу);
- неврологічний стан хворих.

Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми StatSoft Statistica 6.0. Для об'єктивної оцінки реальності та ступеня вірогідності результатів вимірювань різних показників у хворих програмний комплекс застосовував обчислення критерію  $\chi^2$  Пірсона. Вірогідність різниць середніх показників оцінювали при 95% довірчому інтервалі (95% ДІ).

### Результати та їх обговорення

Нейрон-специфічна енолаза — негліколітичний фермент, що міститься у цитоплазмі та дендритах нейронів і нейроендокринних клітин. Значне проникнення його у кров через уражені плазматичні мембрани клітин головного мозку внаслідок пошкодження центральної нервової системи може свідчити про значні структурно-функціональні та деструктивні порушення цитомембран головного мозку [2, 4, 7].

У проведеному дослідженні було встановлено, що у хворих контрольної й основної групи вихідний рівень НСЕ був вірогідно ( $\chi^2 = 17,08$ ;  $P < 0,01$ ) вищим порівняно з нормою, що свідчило про нейродеструктивні процеси в ішемізованому головному мозку і збіглося із тяжким станом хворих за шкалою NIHSS (тяжкість стану —  $16,3 \pm 2,2$  бала).

У подальшому було встановлено, що в основній групі хворих (IIa) нормалізація рівня НСЕ відбувалась вірогідно ( $\chi^2 = 7,93$ ;  $P < 0,05$ ) швидше (3-тя — 5-та доба) порівняно з хворими контрольної групи (10–12-та доба). Слід зазначити, що нормалізація рівня НСЕ збігалася з регресом неврологічного дефіциту і покращенням неврологічного статусу хворих. Час перебування хворих основної групи у відділенні інтенсивної терапії був меншим ( $3,8 \pm 0,9$  доби) порівняно з контрольною групою ( $5,9 \pm 0,9$  доби).

За даними табл. 1, чутливість і специфічність НСЕ як маркера пошкодження мозкової тканини у хворих на ішемічний інсульт становила відповідно 65 і 83 %.

**Таблиця 1. Діагностична ефективність нейрон-специфічної енолази (95% ДІ)**

Критерій	Показник
Чутливість	0,65 (0,43–0,82)
Специфічність	0,83 (0,44–0,97)
Відношення правдоподібності позитивного результату	3,90 (0,63–24,02)
Відношення правдоподібності негативного результату	0,42 (0,21–0,84)
Діагностичне відношення шансів	9,29 (0,90–95,95)
Інтегральний показник прогностичної ефективності (AUC)	0,74

Відношення правдоподібності позитивного результату свідчить, що ймовірність підтвердження ішемічного інсульту при наявності підвищення рівня НСЕ в 4 рази більша, ніж у пацієнтів, яким проводили комп'ютерну томографію головного мозку в першу добу.

Інтегральний показник прогностичної ефективності (AUC = 0,74) свідчить про те, що ефективність запропонованого алгоритму діагностики і лікування хворих на ішемічний інсульт була доброю. Це можна пояснити тим, що для виявлення ішемічного пошкодження головного мозку використовували визначення рівня НСЕ, а для його лікування — холіну альфосцерат (Гліатилін).

При порівнянні діагностичної значущості рівня НСЕ (табл. 2) і даних нейровізуалізації головного мозку (комп'ютерна томографія) у хворих другої підгрупи (IIb) основної групи були отримані цікаві результати.

Так, чутливість і специфічність визначення рівня НСЕ становили 90 %. Це свідчить, що цей діагностичний критерій постгіпоксичного набряку головного мозку достатньо збалансований. У дослідженні було встановлено, що в основній групі хворих (IIb) підвищення рівня НСЕ було вірогідним ( $\chi^2 = 16,36$ ;  $P = 0,0001$ ) порівняно з нормою, що підтверджувало постгіпоксичне пошкодження головного мозку.

**Таблиця 2. Діагностична ефективність нейрон-специфічної енолази у хворих з постгіпоксичною енцефалопатією (95% ДІ)**

Критерій	Показник
Чутливість	0,90 (0,59–0,98)
Специфічність	0,90 (0,59–0,98)
Відношення правдоподібності позитивного результату	9,0 (1,38–58,44)
Відношення правдоподібності негативного результату	0,11 (0,02–0,72)
Діагностичне відношення шансів	81,0 (4,36–15,04)

Відношення правдоподібності позитивного результату свідчить, що ймовірність підтвердження постгіпоксичного набряку головного мозку при наявності підвищення рівня НСЕ в 9 разів вища, ніж у пацієнтів, яким проводили комп'ютерну томографію головного мозку в першу добу. Це можна пояснити тим, що НСЕ є ефективним предиктором деструктивних порушень цитомембран головного мозку.

У хворих із постгіпоксичною енцефалопатією (IIb), які отримували з перших годин холіну альфосцерат (Гліатилін), нормалізація рівня НСЕ відбувалась також вірогідно ( $\chi^2 = 12,41$ ;  $P = 0,0004$ ) швидше (3-тя — 4-та доба) порівняно з хворими контрольної групи (10–12-та доба). Слід зазначити, що нормалізація рівня НСЕ також збігалася з регресом неврологічного дефіциту й покращенням неврологічного статусу хворих. Хоча у двох пацієнтів другої підгрупи (IIb) інтенсивна терапія була неефективною внаслідок тяжкого постгіпоксичного пошкодження головного мозку. При цьому було зареєстровано підвищення рівня нейрон-специфічної енолази до 150–220 нг/мл в поєднанні з гіпернатріємією.

Таким чином, викладене вище дає підставу зробити такі висновки.

## Висновки

1. Нейрон-специфічна енoлаза є прогностичним маркером тяжкості нейродеструктивних процесів в ішемізованому головному мозку, а також ефективності церебротекторної терапії.

2. Прогностично несприятливим у хворих із гострою церебральною недостатністю є підвищення рівня нейрон-специфічної енoлази більше ніж у 3 рази. У пацієнтів із постгіпоксичною енцeфалопатією підвищення рівня нейрон-специфічної енoлази до 150–220 нг/мл в поєднанні з гіпернатріємією є предиктором летального кінця.

3. Холіну альфосцерат (Гліатилін) знижує нейродеструктивні процеси в ішемізованому головному мозку, що підтверджує вірогідне зниження в крові активності нейрон-специфічної енoлази.

4. При підвищенні нейрон-специфічної енoлази в 1,5–2 рази у хворих із постгіпоксичною енцeфалопатією призначення холіну альфосцерату (Гліатилін) з першої доби вірогідно нормалізує рівень цього ферменту на 3-тю — 4-ту добу.

5. Отримані результати є підґрунтям для включення фосфатної форми холіну альфосцерату (Гліатилін) в програму інтенсивної терапії мозкового інсульту як ефективного церебротектора.

## Список літератури

1. Ваизова О.Е. Влияние нейропротекторных средств с холинопозитивным действием на уровень специфических маркеров нервной ткани при остром нарушении мозгового кровообращения / О.Е. Ваизова,

Н.А. Заутнер, В.М. Алифирова, А.И. Венгеровский // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — Т. 75, № 3. — С. 7-9.

2. Гришанова Т.Г. Клинико-патогенетическая и прогностическая значимость нейронспецифических белков при тяжелых травмах: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.03.03 «Патологическая физиология» / Т.Г. Гришанова. — Кемерово, 2011. — 23 с.

3. Карякина Г.М. Нейронспецифическая енoлаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко // Неврологический вестник. — 2007. — Т. XXXIX, вып. 1. — С. 41-44.

4. Маркеры повреждения головного мозга при тяжелой сочетанной травме / Е.В. Григорьев, Е.А. Каменева, Т.Г. Гришанова и др. // Общая реаниматология. — 2010. — № 2. — С. 71-74.

5. Стаднік С.М. Синдром гострої церебральної недостатності як концепція реаніматології / С.М. Стаднік // Ліки України. — 2011. — № 4 (150). — С. 77-80.

6. Ходаківська О.В. Церебротекторна активність нових похідних 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу в умовах ішемічного інсульту (експериментальне дослідження): Автореф. дис... канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.В. Ходаківська. — Харків, 2015. — 23 с.

7. Черний В.И. Диагностика тяжести ишемического инсульта методом определения уровня маркеров повреждения центральной нервной системы / В.И. Черний, Г.А. Городник, С.Е. Куглер // Медицина неотложных состояний. — 2014. — № 3 (58). — С. 80-82. ■