

УДК 616.831-005.4:616-071:611.018.54

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216512>

Стаднік С.М., Сайко О.В., Думченко О.І.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

## Нейронспецифічна єнолаза як маркер пошкодження мозкової тканини у пацієнтів з ішемічним інсультом

**Резюме.** *Актуальність.* Перспективним напрямком у сучасній ангіоневрології є дослідження маркерів пошкодження мозкової тканини у сироватці крові пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту та їх зіставлення з ініціальним рівнем неврологічного дефіциту і наслідком інсульту. Як маркер пошкодження мозкової тканини активно вивчаються функції нейронспецифічної єнолази (НСЄ). **Мета** — дослідити рівень НСЄ у гострому періоді ішемічного інсульту. **Матеріали та методи.** У клінічне дослідження включений 151 пацієнт (середній вік  $61,5 \pm 8,2$  року), які розподілені на 2 групи: до 1-ї групи ввійшли 85 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом; до 2-ї групи — 66 пацієнтів з хронічною ішемією мозку. Усім пацієнтам визначали рівень НСЄ у плазмі крові. Аналізували кореляції НСЄ з вираженістю неврологічного дефіциту за NIHSS, функціональною активністю за шкалою Бартел, рівнем інвалідизації за шкалою Ренкіна, вираженістю когнітивних розладів за MMSE. Визначали взаємозв'язки між рівнем НСЄ і виживаністю пацієнтів з ішемічним інсультом. **Результати.** У пацієнтів 1-ї групи рівень НСЄ перевищував показник пацієнтів 2-ї групи в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ). Встановили вірогідні відмінності рівня НСЄ залежно від локалізації вогнища ішемії — у басейні лівої середньої мозкової артерії і вертебробазиллярному басейні ( $p = 0,04$ ). У пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом рівень НСЄ перевищував показник пацієнтів із середнім і легким неврологічним дефіцитом в 1,3 ( $p = 0,251$ ) і в 2,3 ( $p = 0,007$ ) раза відповідно. Встановили кореляційний зв'язок між рівнем НСЄ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,027$ ), що свідчить про пряму залежність ступеня ішемічного ушкодження та неврологічних розладів. У пацієнтів з тяжкими когнітивними розладами рівень НСЄ перевищував показник пацієнтів із помірними і легкими когнітивними розладами в 1,2 ( $p = 0,444$ ) і в 1,9 ( $p = 0,037$ ) раза відповідно. При оцінці взаємозв'язку рівня НСЄ з наслідками інсульту виявлена тенденція до більш високих показників НСЄ у померлих ( $p = 0,083$ ). Визначили граничний рівень НСЄ у крові пацієнтів з ішемічним інсультом — 40 нг/мл. **Висновки.** Визначення НСЄ у плазмі крові підтверджує ступінь пошкодження нейронів і є інформативним показником наявності неврологічного дефіциту у хворих з гострим ішемічним інсультом. Отримані результати свідчать про потенційну роль визначення вмісту НСЄ у поліпшенні стратифікації ризику летального наслідку у пацієнтів з ішемічним інсультом.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт; хронічна ішемія мозку; нейронспецифічна єнолаза; неврологічний дефіцит; когнітивні розлади

### Вступ

Інсульт — це медична й соціальна проблема, поширеність якої набуває рис глобальної епідемії, що загрожує життю і здоров'ю населення [1]. Смертність від судинних захворювань мозку у структурі загальної смертності в Україні займає друге місце. Близько 25 % хворих на інсульт гинуть протягом першої доби після

розвитку захворювання, 60 % пацієнтів стають глибокими інвалідами, і тільки п'ята частина повертається до роботи [2–5].

З розвитком лабораторної діагностики активно вивчаються патофізіологічні маркери прогнозування інсульту, проте, за даними літератури, відзначається низька діагностична цінність багатьох показників [6–

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Стаднік Сергій Миколайович, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону України, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: [depor-ss@yandex.ru](mailto:depor-ss@yandex.ru)

For correspondence: S. Stadnik, Military Medical Clinical Center of the Western Region of Ukraine, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: [depor-ss@yandex.ru](mailto:depor-ss@yandex.ru)

9]. Протягом останніх десятиліть велика увага приділяється показнику пошкодження головного мозку — нейронспецифічній єнолазі (НСЄ) [10, 11]. Поряд з тим обмаль даних про значення НСЄ при цереброваскулярних захворюваннях.

Вивчення рівня НСЄ проводилося при різних патологіях. Концентрація НСЄ в плазмі збільшується при інсульті, хворобі Альцгеймера, епілепсії, черепно-мозковій травмі, розсіяному склерозі. При пошкодженні нейронів НСЄ надходить в кров через гематоенцефалічний бар'єр. У гострому періоді інсульту відбувається імунна перебудова, зокрема, продукуються антитіла до НСЄ [12]. Існує припущення, що рівень НСЄ може корелювати із тяжкістю пошкодження мозку і, отже, клінічним статусом пацієнтів. Проте у літературі дані з цього питання залишаються суперечливими. Так, у дослідженні A. Pandey et al. виявлено підвищення НСЄ у пацієнтів з інсультом порівняно з контрольною групою. Показник НСЄ корелював із рівнем глюкози у пацієнтів з гіперглікемією і був асоційований з гіршим результатом інсульту [13]. Відзначений більш високий рівень НСЄ у померлих пацієнтів. В інших дослідженнях [14] ці зміни не залежали від наявності або відсутності цукрового діабету. Деякі автори вважають НСЄ одним із незалежних маркерів прогнозу гострого ішемічного інсульту (ІІ). В інших роботах низькі рівні НСЄ асоційовані з меншим об'ємом інфаркту [15]. У той же час С.С. Jung et al. [16], вивчивши маркери пошкодження мозку у сироватці крові пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом і вторинним ішемічним пошкодженням головного мозку в результаті церебрального вазоспазму, дійшли висновку, що НСЄ не корелює ні з вазоспазмом, ні з церебральною ішемією. Ö.D. Alatas et al. [17] визначили у пацієнтів з нетравматичними внутрішньомозковими крововиливами вищі концентрації біомаркерів порівняно з контрольною групою, проте кореляцій НСЄ з об'ємом крововиливу не виявлено. О.В. Дементьева і співавт. на підставі раніше отриманих результатів зробили висновок про те, що рівень НСЄ не дає можливості прогнозувати об'єм церебрального ішемічного вогнища після проведення системного тромболітизму [18].

При вивченні НСЄ у лікворі в середньому через 8,5 години після появи клінічних симптомів R. Vroons et al. не виявили відмінностей рівня НСЄ між пацієнтами з інсультом і контрольною групою [19]. За результатами інших досліджень рівень НСЄ рідко перевищував значення норми [20]. У той же час є дані про те, що середній рівень НСЄ у сироватці крові у хворих на ішемічний інсульт значно вищий ( $p < 0,001$ ), ніж у контрольній групі [21].

В інших дослідженнях показник НСЄ не був асоційований з етіологією інсульту за системою TOAST, а також не корелював з показником NIHSS у дебюті захворювання і з об'ємом ішемічного вогнища [19].

Вивчалось прогностичне значення НСЄ у пацієнтів з інсультом. Відзначено підвищення рівня НСЄ при ішемічному інсульті у пацієнтів з вираженим моторним дефіцитом, незалежно від віку, що дозволило вважати цей маркер незалежним предиктором наслідку

ішемічного інсульту. У той же час показник НСЄ залишався стабільним або знижувався до моменту виписки зі стаціонару (порівняно з початковим показником) у пацієнтів молодого і старшого віку, які виписувалися з клінічним поліпшенням [22]. У роботах деяких авторів відзначені вірогідні кореляції НСЄ із шкалою Ренкіна, що дозволило обговорювати прогностичний потенціал НСЄ. Проводилося дослідження з оцінки функціонального результату на 30-й день інсульту з використанням модифікованої шкали Ренкіна (mRS) [23]. Відзначено, що рівень НСЄ в 1-й день захворювання вірогідно корелює з рівнем mRS на 30-й день ( $r = 0,744$ ,  $p < 0,001$ ), середня концентрація НСЄ у хворих з  $mRS \geq 3$  (найгірший результат) була значно вищою порівняно з пацієнтами з  $mRS < 3$  (кращий результат) ( $p < 0,001$ ). Аналогічні результати отримані в інших дослідженнях [24], що оцінюють функціональний неврологічний дефіцит за NIHSS: виявили вірогідну кореляцію між рівнями НСЄ і NIHSS на 60-й день ( $r = 0,461$ ,  $p = 0,001$ ). Рівень НСЄ корелював ( $p < 0,001$ ) з рівнем інвалідизації у зв'язку із значним підвищенням в крові при пошкодженні гематоенцефалічного бар'єра [21].

Таким чином, у даний час немає достатніх відомостей про значення НСЄ при цереброваскулярних захворюваннях. Проте, оскільки НСЄ є нейронспецифічним маркером, вона може бути використана для визначення ступеня ішемічного пошкодження мозку. Доповнення наукових даних щодо впливу молекулярних патогенетичних чинників на перебіг гострого періоду інсульту стало предметом нашого дослідження.

**Мета дослідження** — дослідити рівень нейронспецифічної єнолази у гострому періоді ішемічного інсульту.

## Матеріали та методи

Обстежили 85 пацієнтів (71 чоловік і 14 жінок) з гострим ішемічним інсультом (1-ша група), які перебували на лікуванні у нейрореанімаційному й ангіоневрологічному відділеннях Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Вік пацієнтів коливався від 31 до 87 років (середній вік  $61,4 \pm 8,2$  року). У 31 (36,5 %) пацієнта діагностований інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА), у 30 (35,3 %) — у басейні правої середньої мозкової артерії (ПСМА), у 24 (28,2 %) — у вертебробазиллярному басейні (ВББ).

Групу порівняння (2-га група) становили 66 пацієнтів (52 чоловіки і 14 жінок) з хронічною ішемією мозку (ХІМ). Середній вік хворих —  $61,6 \pm 8,5$  року. Серед обстежених з ХІМ I стадії було 20 чоловік, ХІМ II стадії — 46.

Як кінцеву точку аналізували випадки інсульту із смертельним наслідком, що відбувся протягом 365 днів після ІІ, на підставі чого пацієнти були розподілені на дві групи — 73 пацієнти, які вижили, і 12 пацієнтів, які померли протягом зазначеного періоду.

Клінічні діагнози ІІ і ХІМ встановлювали на підставі анамнестичних даних, оцінки суб'єктивної і об'єктивної неврологічної симптоматики та результатів додаткових методів обстеження (дуплексне сканування магістральних артерій голови, комп'ютерна то-

мографія головного мозку) відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду.

Критерії виключення хворих із дослідження: субарахноїдальний крововилив, гематома мозку, інші (несудинні) захворювання центральної нервової системи, аутоімунні, онкологічні захворювання, тяжкі форми ішемічної хвороби серця, гострий інфаркт міокарда, хронічна легенева, ниркова або печінкова недостатність у стадії декомпенсації, цукровий діабет, ВІЛ-інфекція.

Оцінка неврологічного статусу була стандартизована за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS): 0 балів — відсутність симптомів, 3–8 балів — легкий неврологічний дефіцит, 9–12 балів — неврологічний дефіцит середньої тяжкості, 13–15 балів — тяжкий неврологічний дефіцит, 16–34 бали — крайній тяжкий дефіцит, більше 34 балів — кома [2, 4]. Оцінку рівня побутової активності оцінювали за шкалою повсякденної життєдіяльності Бартел. Максимальна сума балів, що відповідає повній незалежності у повсякденному житті, дорівнює 100. Оцінку функціонального статусу проводили за допомогою модифікованої шкали Ренкіна.

Усім пацієнтам проводили нейропсихологічне обстеження із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) [25].

Рівень НСЄ в усіх хворих визначали імуноферментним методом. При інтерпретації результатів враховували дані фірми Hoffmann la Roche щодо меж нормальних значень. Із цих матеріалів випливає, що у 95 % проб сироваток здорових людей показники НСЄ мають значення нижче 15 нг/мл [26]. Кров для аналізу рівня НСЄ брали в день надходження — у термін від 5 до 12 годин з часу появи вогнищевих симптомів.

Використовували пакети прикладних програм Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc., США, 2012) відповідно до рекомендацій з обробки результатів медико-біологічних досліджень.

## Результати та обговорення

За шкалою NIHSS ступінь неврологічного дефіциту у пацієнтів 1-ї групи коливався від 1 до 16 балів (середній бал —  $10,7 \pm 0,6$ ). За тяжкістю неврологічних порушень на момент госпіталізації хворі поділялись таким чином: 50 (58,8 %) — з легким ступенем неврологічних розладів ( $5,9 \pm 0,3$  бала); 27 (31,8 %) — з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості ( $10,8 \pm 0,7$  бала); 8 (9,4 %) — з тяжким неврологічним дефіцитом ( $15,4 \pm 1,4$  бала). Рівень активності за шкалою Бартел у пацієнтів 1-ї групи коливався від 0 до 100 балів, середній бал —  $65,8 \pm 10,2$  ( $p = 0,049$ ); у пацієнтів 2-ї групи —  $89,3 \pm 6,1$ . Ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна коливалася від 0 до 5 балів, середній бал —  $3,3 \pm 0,8$  ( $p = 0,02$ ); у пацієнтів 2-ї групи —  $1,2 \pm 0,4$ .

При надходженні показники когнітивних функцій коливались від норми до виражених розладів: середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів 1-ї групи становив  $24,3 \pm 0,5$  ( $p = 0,046$ ); у пацієнтів 2-ї групи —  $26,2 \pm 0,8$ . Дані щодо розподілу пацієнтів за ступенем когнітивних розладів наведені на рис. 1.

Встановлені вірогідні кореляції неврологічного дефіциту за NIHSS з показниками нейропсихологічного дослідження за MMSE ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,001$ ).

У гострому періоді ішемічного інсульту середній рівень сироваткової НСЄ становив  $46,2 \pm 8,7$  нг/мл, що перевищувало аналогічний показник пацієнтів 2-ї групи в 3,8 раза ( $\Delta \% = 73,6$ ;  $p < 0,001$ ). У пацієнтів з ХІМ середній рівень НСЄ становив  $12,2 \pm 2,3$  нг/мл. У I стадії ХІМ середній рівень НСЄ не виходив за межі максимально допустимих концентрацій НСЄ за даними літератури і становив  $10,1 \pm 1,6$  нг/мл. Для II стадії характерно різке підвищення рівня НСЄ в 1,7 раза ( $17,1 \pm 3,1$  нг/мл) порівняно з рівнем у I стадії ( $p = 0,047$ ), а також досить великий розмах значень — від 11,83 до 35,15 нг/мл. Підвищення вмісту НСЄ при ХІМ свідчить про участь нейродегенеративних процесів у речовині мозку.

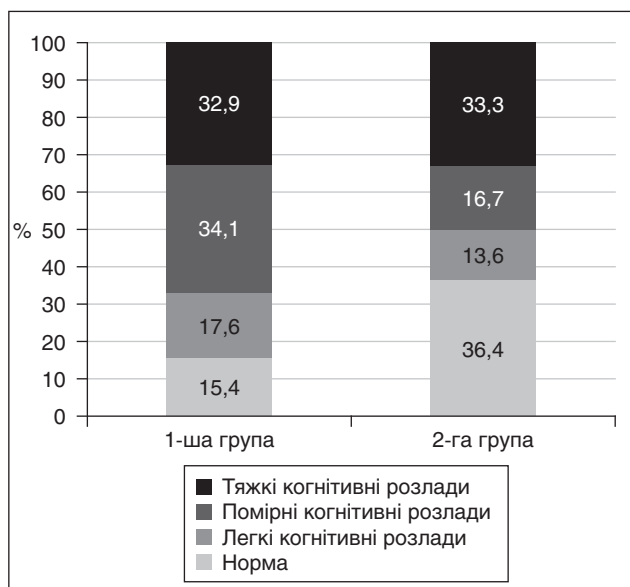


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів (%) досліджуваних груп за ступенем когнітивних розладів

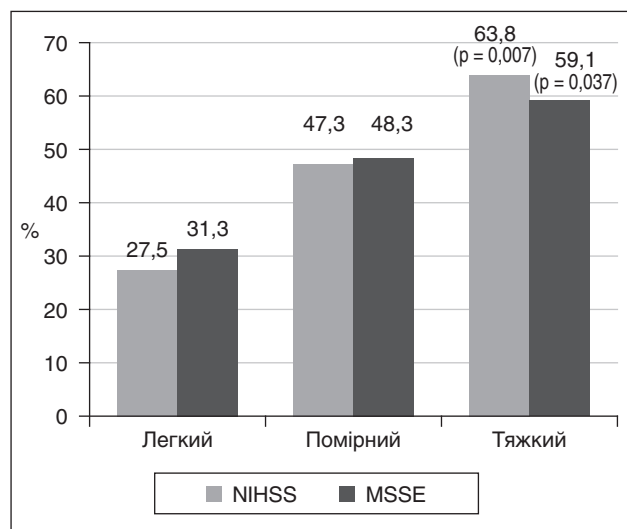


Рисунок 2. Рівень НСЄ залежно від ступеня неврологічного і когнітивного дефіциту  
Примітка: відмінності вірогідні між пацієнтами з тяжкими і легкими розладами.

При аналізі різниці рівня НСЄ залежно від статі вірогідної залежності у пацієнтів обох груп не виявили. Середній рівень НСЄ у чоловіків становив  $42,2 \pm 8,1$  нг/мл, у жінок —  $50,2 \pm 9,8$  нг/мл ( $p = 0,530$ ). Не отримали кореляції рівня НСЄ і віку ( $r = 0,174$ ,  $p = 0,415$ ).

Провели порівняння рівня НСЄ у дебюті інсульту з локалізацією вогнища пошкодження. Середній рівень НСЄ при локалізації вогнища в басейні ПСМА становив  $49,3 \pm 9,1$  нг/мл, у басейні ЛСМА —  $58,2 \pm 10,8$  нг/мл, у ВББ —  $31,1 \pm 7,4$  нг/мл. Встановили вірогідні відмінності рівня НСЄ залежно від локалізації вогнища ішемії — у басейні ЛСМА і ВББ ( $p = 0,04$ ). Різниця між локалізацією інфаркту в басейні ПСМА і ЛСМА ( $p = 0,529$ ) та ПСМА і ВББ ( $p = 0,123$ ) не було.

У групі пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом рівень НСЄ становив  $63,8 \pm 11,3$  нг/мл, що перевищило показник пацієнтів з середнім і легким неврологічним дефіцитом в 1,3 ( $\Delta \% = 25,9$ ;  $p = 0,251$ ) і в 2,3 ( $\Delta \% = 56,9$ ;  $p = 0,007$ ) рази відповідно. Середній рівень НСЄ у пацієнтів з легким неврологічним дефіцитом становив  $27,5 \pm 7,2$  нг/мл, у пацієнтів з середнім дефіцитом —  $47,3 \pm 8,8$  нг/мл (рис. 2). Вірогідних відмінностей рівня НСЄ між цими групами не було ( $p = 0,084$ ). Встановили прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем НСЄ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,027$ ), що свідчить про пряму залежність ступеня ішемічного ушкодження та неврологічних розладів. Рівень функціональної активності за шкалою Бартел вірогідно корелював із рівнем НСЄ ( $r = -0,58$ ,  $p = 0,032$ ). Отримано сильну пряму кореляцію НСЄ з рівнем інвалідації за шкалою Ренкіна ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,038$ ).

Таким чином, НСЄ безпосередньо відображає глибину та інтенсивність структурно-функціональних порушень біомембран у центральній нервовій системі, вираженість патоморфологічних змін нейронів і ступінь проникності гематоенцефалічного бар'єра [13, 21].

У групі пацієнтів з тяжкими когнітивними розладами рівень НСЄ становив  $59,1 \pm 10,9$  нг/мл, що перевищило показник пацієнтів з помірними і легкими когнітивними розладами (ПКР і ЛКР) в 1,2 ( $\Delta \% = 18,3$ ;  $p = 0,444$ ) і в 1,9 ( $\Delta \% = 47$ ;  $p = 0,037$ ) рази відповідно. Середній рівень НСЄ у пацієнтів з ЛКР становив  $31,3 \pm 7,5$  нг/мл, у пацієнтів з ПКР —  $48,3 \pm 8,9$  нг/мл (рис. 2). Вірогідних відмінностей рівня НСЄ між цими групами не було ( $p = 0,146$ ). Виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткової НСЄ і балом за MMSE ( $r = -0,73$ ,  $p = 0,037$ ). Наведені дані свідчать про доцільність використання визначення сироваткової концентрації НСЄ у діагностиці постінсультних КР та прогнозуванні розвитку постінсультної деменції.

При оцінці взаємозв'язку рівня НСЄ з наслідками інсульту (хворі, які вижили, та хворі, які померли) виявлена тенденція до більш високих показників НСЄ у пацієнтів, які померли, проте дана залежність не досягла ступеня вірогідності ( $p = 0,083$ ). У пацієнтів, які померли, рівень НСЄ становив  $57,7 \pm 10,5$  нг/мл, у пацієнтів, які вижили, —  $34,8 \pm 7,8$  нг/мл.

Визначили граничний рівень НСЄ у крові пацієнтів з ішемічним інсультом, що відповідає рівню 40 нг/мл. У пацієнтів з летальним наслідком рівень НСЄ  $\geq 40$  нг/мл встановлений у 8 (66,7 %) осіб, у пацієнтів із задовільним наслідком — у 20 (27,4 %) осіб ( $p = 0,028$ ). Вживання протягом року у пацієнтів при рівні НСЄ  $\leq 40$  нг/мл становило 0,842 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,763–0,947,  $p < 0,001$ ), при вищому вмісті НСЄ — 0,495 (95% ДІ 0,308–0,792,  $p < 0,001$ ). Наведені дані свідчать про те, що рівень НСЄ  $\geq 40$  нг/мл у гострому періоді ішемічного інсульту є незалежним чинником ризику розвитку летального наслідку протягом року спостереження.

Таким чином, НСЄ має високу діагностичну цінність у гострому періоді ішемічного інсульту й дозволяє не тільки оцінити ступінь пошкодження мозкової тканини, але й дає можливість прогнозувати перебіг і можливі наслідки ішемічного інсульту у віддаленому періоді.

## Висновки

1. Визначення маркера пошкодження мозку — нейронспецифічної енолази у плазмі крові підтверджує ступінь пошкодження нейронів і є інформативним показником наявності неврологічного дефіциту у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

2. Сироватковий рівень НСЄ в дебюті ішемічного інсульту корелює із тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою інсульту NIHSS ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,027$ ), із рівнем функціональної активності за шкалою Бартел ( $r = -0,58$ ,  $p = 0,032$ ), із рівнем інвалідації за шкалою Ренкіна ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,038$ ), із вираженістю когнітивних розладів за тестом MMSE ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,037$ ).

3. Отримані результати свідчать про потенційну роль визначення НСЄ у стратифікації ризику летального наслідку у пацієнтів з ішемічним інсультом. Збільшення рівня НСЄ  $\geq 40$  нг/л є прогностично несприятливою ознакою пошкодження мозку.

4. Визначення НСЄ у сироватці крові необхідно включити у комплексне обстеження пацієнтів з гострим ішемічним інсультом як провідного маркера церебрального пошкодження.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Hankey G.J. Stroke. *Lancet*. 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X).
2. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.
3. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. *Журнал Гродненского ГМУ*. 2014. № 3. С. 17–20.
4. Сулина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования — перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое). *Анналы*

клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т. 3. № 3. С. 4-11. <https://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/issue/view/36>.

5. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1747-1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9.

6. Сыскина Е.Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаз у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы: Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.01.11 — «Нервные болезни», 03.01.04 — «Биохимия». М., 2011. 24 с.

7. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.00.13 — «Нервные болезни», 03.00.04 — «Биологическая химия». М., 2008. 31 с.

8. Koh P.O. Proteomic analysis of focal cerebral ischemic injury in male rats. *J. Vet. Med. Sci.* 2010. Vol. 72. № 2. P. 181-185. DOI: 10.1292/jvms.09-0364.

9. Whiteley W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review. *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 2902-2909. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.511261.

10. Jauch E.C., Lindell C., Broderick J. 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. Vol. 37. P. 2508-2513. DOI: 10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e.

11. Butterworth R.J., Wassif W.S., Sherwood R.A. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke*. 1996. Vol. 27(11). P. 2064-2068. DOI: 10.1161/01.str.27.11.2064.

12. Zierath D., Thullberg M., Hadwin J. CNS immune responses following experimental stroke. *Neurocrit. Care*. 2010. Vol. 12(2). P. 274-284. DOI: 10.1007/s12028-009-9270-4.

13. Pandey A., Saxena K., Verma M. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2011. Vol. 2(1). P. 50-54. DOI: 10.4103/0976-3147.80099.

14. Nayak A.R., Badar S.R., Lande N. Prediction of outcome in diabetic acute ischemic stroke patients: a hospital-based pilot study report. *Ann. Neurosci.* 2016. Vol. 23. P. 199-208. <https://doi.org/10.1159/000449480>.

15. Rodrigues-Yañez M., Castellanos M., Sobrino T. Interleukin-10 facilitates the selection of patients for systemic thrombolysis. *BMC Neurol.* 2013. Vol. 13. 62 p. DOI: 10.1186/1471-2377-13-62.

16. Jung C.S., Lange B., Zimmermann M. CSF and serum biomarkers focusing on cerebral vasospasm and ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke research and treatment*. 2013. DOI: 10.1155/2013/560305.

17. Alatas Ö.D., Gürger M., Ateşçelik M. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage. *Medicine*. 2015. Vol. 94(45). P. 1-5. DOI: 10.1097/MD.0000000000002007.

18. Дементьева О.В., Старикова Н.Л. Клинические корреляции показателя нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболитика. *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 1(145). С. 32-36. <https://www.elibrary.ru/contents.asp?issueid=1818287>.

19. Brouns R., De Vil B., Cras P. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry*. 2010. Vol. 56(3). P. 451-458. DOI: 10.1373/clinchem.2009.134122.

20. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2005. Vol. 20. P. 213-219. DOI: 10.1159/000087701.

21. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 27(2). P. 186-190. DOI: 10.1007/s12291-011-0172-9.

22. Kawle A.P., Nayak A.R., Lande N.H. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarkers levels in young and old acute ischemic stroke patients. *Annals of Neurosciences*. 2015. Vol. 22(2). P. 70-77. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220204.

23. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013. Vol. 16(4). P. 504-508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.

24. Gonzalez-Garcia S., Gonzalez-Quevedo A., Fernandez O. Concepcion Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin. Biochem.* 2012. Vol. 45. P. 1302-1307. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094.

25. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей. М.: Медкнига, 2004. 456 с.

26. Торопова Н.Е., Дорофеева Е.А., Дворянинова С.П., Васиева Ж.П. Оценка информативности нейрон-специфической эналазы определяемой, иммуноферментным методом. *Клинич. лаб. диагностика*. 1995. № 1. С. 15-17.

Отримано/Received 08.06.2020

Рецензовано/Revised 23.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.08.2020 ■

Стадник С.Н., Сайко А.В., Думченко О.И.

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

### Нейронспецифическая эналаза как маркер поражения мозговой ткани у пациентов с ишемическим инсультом

**Резюме. Актуальность.** Перспективным направлением в современной ангионеврологии является исследование маркеров повреждения мозговой ткани в сыворотке крови пациентов в остром периоде ишемического инсульта и их сопоставление с инициальным уровнем неврологического дефицита и исходом инсульта. В качестве маркера повреждения мозговой ткани активно изучаются функции нейронспецифической эналазы (НСЕ). **Цель** — исследовать

уровень НСЕ в остром периоде ишемического инсульта. **Материалы и методы.** В клиническое исследование включен 151 пациент (средний возраст  $61,5 \pm 8,2$  года), которые распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 85 пациентов с острым ишемическим инсультом; во 2-ю группу — 66 пациентов с хронической ишемией мозга. Всем пациентам определяли уровень НСЕ в плазме крови. Анализировали корреляции НСЕ с выраженностью неврологического де-

фицита по NIHSS, функциональной активностью по шкале Бартел, уровнем инвалидизации по шкале Ренкина, выраженностью когнитивных расстройств по MMSE. Определили взаимосвязи между уровнем НСЕ и выживанием пациентов с ишемическим инсультом. **Результаты.** У пациентов 1-й группы уровень НСЕ превышал показатель пациентов 2-й группы в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ). Установили достоверные различия уровня НСЕ в зависимости от локализации очага ишемии — в бассейне левой средней мозговой артерии и вертебробазилярном бассейне ( $p = 0,04$ ). У пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом уровень НСЕ превышал показатель пациентов со средним и легким неврологическим дефицитом в 1,3 ( $p = 0,251$ ) и в 2,3 ( $p = 0,007$ ) раза соответственно. Установили корреляционную связь между уровнем НСЕ и степенью выраженности неврологического дефицита ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,027$ ), что свидетельствует о прямой зависимости степени ишемического повреждения и неврологических расстройств. У пациентов с тяжелыми

когнитивными расстройствами уровень НСЕ превышал показатель пациентов с умеренными и легкими когнитивными расстройствами в 1,2 ( $p = 0,444$ ) и в 1,9 ( $p = 0,037$ ) раза соответственно. При оценке взаимосвязи уровня НСЕ с исходом инсульта выявлена тенденция к более высоким показателям НСЕ у умерших ( $p = 0,083$ ). Определили пороговое значение уровня НСЕ в крови пациентов с ишемическим инсультом — 40 нг/мл. **Выводы.** Определение НСЕ в плазме крови подтверждает степень повреждения нейронов и является информативным показателем наличия неврологического дефицита у больных с острым ишемическим инсультом. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания НСЕ в улучшении стратификации риска летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; хроническая ишемия головного мозга; нейронспецифическая енолаза; неврологический дефицит; когнитивные расстройства

S.M. Stadnik, O.V. Saiko, O.I. Dumchenko  
Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv, Ukraine

### Neuron-specific enolase as a marker of cerebral tissue lesion in patients with ischemic stroke

**Abstract. Background.** A promising direction in modern angio-neurology is the study of markers of brain tissue damage in the blood serum of patients in the acute period of ischemic stroke and their comparison with the initial level of neurologic deficit and stroke outcome. As a marker of brain tissue damage, the functions of neuron-specific enolase (NSE) are being actively studied. To evaluate the level of NSE in the acute period of ischemic stroke was the purpose of the work. **Materials and methods.** The clinical trial included 151 patients (mean age  $61.5 \pm 8.2$  years), who were divided into 2 groups: group 1 consisted of 85 patients with acute ischemic stroke; group 2 — of 66 patients with chronic cerebral ischemia. Plasma NSE level was evaluated in all patients. We analyzed the correlations of NSE with the severity of neurologic deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale, functional activity — using Barthel index, the level of disability — on the modified Rankin scale, and the severity of cognitive impairment — according to the Mini-Mental State Examination. The relationships between the level of NSE and the survival of patients with ischemic stroke were determined. **Results.** In patients of group 1, the level of NSE exceeded that of the patients in group 2 by 3.8 times ( $p < 0.001$ ). We established significant differences in the level of NSE depending on the location of the ischemic focus —

involving the left middle cerebral artery and the vertebrobasilar bed ( $p = 0.04$ ). In patients with severe neurologic deficit, NSE level exceeded that of patients with moderate and mild neurologic deficit by 1.3 ( $p = 0.251$ ) and 2.3 ( $p = 0.007$ ) times, respectively. A correlation was found between the level of NSE and the severity of neurologic deficit ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.027$ ), which indicates a direct relationship between the degree of ischemic injury and neurological disorders. In patients with severe cognitive impairment, the level of NSE exceeded that of patients with moderate and mild cognitive impairment by 1.2 ( $p = 0.444$ ) and 1.9 ( $p = 0.037$ ) times, respectively. When assessing the relationship between the level of NSE and stroke outcome, a tendency to higher NSE was revealed in the group of deceased people ( $p = 0.083$ ). The threshold NSE value in the blood of patients with ischemic stroke was determined — 40 ng/ml. **Conclusions.** Determination of NSE in plasma confirms the degree of damage to neurons and is an informative indicator for the presence of neurologic deficit in patients with acute ischemic stroke. The results indicate the potential role of evaluating the content of NSE in improving the stratification of the risk of death in patients with ischemic stroke.

**Keywords:** ischemic stroke; chronic brain ischemia; neuron-specific enolase; neurologic deficit; cognitive disorders