

**Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко**

**НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА КАК ИНДИКАТОР ПОРАЖЕНИЯ  
МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ**

*Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург*

Реферат. Изучена динамика нейронспецифической енолазы для оценки степени поражения мозговой ткани у больных с полушарными ишемическими инсультами. Определение биохимических маркеров поражения нервной ткани — нейронспецифического изофермента у больных с полушарными инфарктами головного мозга выявило его высокую диагностическую ценность. Повышенное содержания нейронспецифической енолазы в сыворотке крови коррелировало с выраженной неврологической дефектом, что дает возможность прогнозировать течение и последствия перенесенного инсульта в отдаленном периоде. Содержание и динамика показателей нейронспецифической енолазы могут служить критерием оценки проводимой терапии и способствовать ее оптимизации для уменьшения неврологического дефицита.

Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко

**ИШЕМИК ИНСУЛЬТ ВАҚЫТЫНДА МИ  
ТУҚЫМАСЫНЫ· ЗАРАРЛАНУ ИНДИКАТОРЫ  
БУЛАРАК НЕЙРОНСПЕЦИФИК ЕНОЛОЗА**

Ярымшарларды ишемик инсульт бел·н авырганнарны·  
ми тұқымаларыны· заарлану д·р·сен б·ял·у өчен  
нейронспецифик енолаза динамикасы өйр·нелг·н. Баш  
мил·ре ярымшар инфаркты бел·н авырган кешел·рне· нерв  
туқымасы заарлануны· — нейронспецифик изоферментыны·  
биохимик маркерларын ачыклау аны· югары диагностик  
күйм·тк· ия булуын күрс·тте. Кан сүләнд· нейронспецифик  
енолазаны· күбр·к мінкъдарда булуы нефрологик кимчелек·  
б·йле булуын күрс·т·, бу ис· ераптагы чорда инсульт  
кичеруңе· ничек үтүсен h·м н·ти·л·ре ничек буласын  
фаразлау мөмкіннеге бир·. Нейронспецифик енолазаны·  
булуы h·м аны· күрс·ткечл·р динамикасы д·валауны  
б·ял·уне· критерик булып хезм·т ит·рг· h·м неврологик  
дефицитты· киметү максатында д·валауны  
оптимальл·штерүг· ярд·м ит·рг· мөмкін.

G.M. Karyakina, M.V. Nadezhdina, M.A. Khinko

**NEURONSPECIFIC ENOLAZA AS AN INDEX OF  
CEREBRAL TISSUE LESION AT ISCHEMIC INSULT**

There was studied dynamics of neuronspecific enolaza for evaluating level of cerebral tissue lesion in patients with hemispheric insults. Defining biochemical markers of nervous tissue lesion-neuronspecific isoenzyme in patients with hemispheric cerebral infarctions revealed its high diagnostic value. Increased content of neuronspecific enolaza in blood serum correlated with manifestation of neurologic defect. This fact gives a chance to predict insult course and its outcomes in the follow-up period. Content and dynamics of indexes of neuronspecific enolaza can be criteria for evaluating therapy and ensure its optimization in reducing neurologic deficit.

В течение последних десятилетий проблема острого церебрального инсульта приобретает все большую значимость в связи с его распространностью, высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией перенесших его пациентов [3, 7]. Глубина и тяжесть ишемического поражения головного мозга в значительной степени определяют степень выраженности и время сохранения очаговых неврологических симптомов [1, 2, 10]. Для прогноза развития заболевания большое значение имеет определение размеров очага в острейшем периоде. Однако выраженность неврологического дефекта не всегда четко соответствует размерам очага. Использование таких визуализированных методик, как МРТ, КТ, в силу ряда причин не всегда доступно значительной части больных, перенесших ишемический инсульт. Вместе с тем потребность в объективной оценке состояния больного необходима для выбора рациональной тактики лечения и своевременной коррекции лекарственной терапии. Одной из методик, позволяющих оперативно оценить степень поражения мозговой ткани, является исследование нейронспецифической енолазы (НСЕ). В доступных литературных источниках описаны исследования, при которых изучение уровня НСЕ проводилось главным образом при онкологических заболеваниях и поражении мозговой ткани у новорожденных [9]. Показана эффективность тестов НСЕ при церебральной патологии у детей раннего возраста как для оценки тяжести поражения, так и для прогноза. Вместе с тем нет достаточных сведений о значениях НСЕ при цереброваскулярных заболеваниях, но поскольку НСЕ является нейронспецифическим маркером, она может быть использована для определения постишемических повреждений мозга [5, 8, 9].

Целью настоящей работы являлось изучение динамики НСЕ у больных с ишемическими инсультами в каротидном бассейне с определением зависимости уровня НСЕ от неврологического дефицита в остром периоде заболевания для прогнозирования его исхода.

Были обследованы 20 пациентов в возрасте от 57 до 70 лет (средний возраст —  $65 \pm 6,7$ ), поступивших в клинику в первые 12 часов (в среднем  $5,8 \pm 3,5$ ) от момента развития ишемического инсульта (ИИ), локализованного в больших полушариях головного мозга (12 — с лево- и 8 — с правосторонним ИИ). При отборе больных были исключены лица с грубой соматической патологией (сахарный диабет, заболевания легких, инфаркт миокарда), поскольку наличие этих заболеваний может повышать уровень НСЕ в сыворотке крови. Состояние при поступлении, тяжесть неврологического дефекта, динамика процесса и исход к концу второй недели заболевания объективизировались по Скандинавской шкале инсульта. По тяжести состояния при поступлении больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу (9 чел.) вошли лица с парезами конечностей до 2 баллов, во 2-ю (11) — до 4—5 баллов. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. В обе группы отбирались больные, у которых в острейшем периоде инсульта наблюдалось ясное сознание или легкое оглушение. У всех больных лечение осуществлялось по методике, рекомендуемой Европейским комитетом по инсульту (EUSI) [4]. Для оценки функционального статуса больного использовался индекс Barthel.

Уровень НСЕ у всех больных определялся иммуноферментным методом. При интерпретации полученных результатов учитывали данные фирмы «Hoffnian la Roche» о пределе нормальных значений. Из этих материалов следует, что в 95% проб сывороток здоровых людей показатели NSE имеют значение ниже 15 нг/мл [8, 9]. Кровь для анализа уровня НСЕ брали в день поступления — в срок от 5 до 12 часов с момента появления очаговых симптомов. Повторное взятие крови осуществлялось на 14-е сутки после развития ишемического инсульта, когда отмечались значительный прирост суммарного клинического балла по шкале Barthel и регресс неврологической

симптоматики, объективизировавшийся по Скандинавской шкале.

Для объективизации наблюдаемого клинически неврологического дефекта параллельно измеряли скорость мозгового кровотока методом ультразвуковой допплерографии (УЗДГ). УЗДГ проводили всем больным в 1—3-и сутки от начала заболевания и повторно через 15 дней. При УЗДГ осуществлялась поэтапная локация общих (ОСА), внутренних (ВСА), наружных сонных артерий и позвоночных артерий (ПА). Оценивали следующие показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): максимальная систолическая, конечная диастолическая и средняя линейная скорость кровотока, а также показатели циркуляторного сопротивления (индекс Пурсело — RI) и пульсативности сосудов (индекс Гослинга — PI), коэффициент сторонней асимметрии значений средней ЛСК. Обследование проводилось на аппарате Medison SonoAce 8800 по общепринятой методике. Полученные результаты сравнивали с показателями возрастных норм [6]. Статистическую обработку результатов производили с использованием как параметрических (t-критерия Стьюдента), так и непараметрических (T-критерия Уайта) критериев.

Полученные данные показали, что в первые сутки развития инсульта у всех обследованных наблюдается значительное повышение уровня НСЕ до  $42—61$  нг/мл при среднем значении  $49 \pm 12,1$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). При этом у больных 1-й группы (с более выраженным неврологическим дефектом) прослеживалась тенденция к увеличению ( $p < 0,05$ ) уровня НСЕ по сравнению с показателями больных 2-й группы (соответственно  $45 \pm 10,5$  и  $52 \pm 9,8$  нг/мл). Зависимости количественных показателей НСЕ от стороны и локализации полушарного инсульта выявлено не было.

В остром периоде на стороне ишемии у всех пациентов обеих групп наблюдались признаки ангиоспазма, наиболее выраженного в системе ВСА — повышение ЛСК на 60—80% с выраженным увеличением максимальной систолической скорости во 2-й группе ( $p < 0,05$ ) и на 30—50% ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе по сравнению с показателями интактной стороны, повышение индексов RI и PI. У 80% (16 из 20) больных были выявлены

## **НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА КАК ИНДИКАТОР ПОРАЖЕНИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ**

---

атеросклеротические изменения ОСА, особенно в области бифуркации ОСА, ВСА (в сифоне на шее) в виде возвышавшихся гетероэхогенных с неровными, часто нечеткими краями бляшек, вызывавших депрессию кровотока дистальнее. Кроме того, наблюдались признаки гемодинамически незначимого ангиоспазма (увеличение ЛСК на 20—30%;  $p<0,05$ ) в каротидном бассейне на интактной стороне и в вертебробазилярной системе.

У 16 пациентов обеих групп на фоне проведенного лечения к исходу 14-х суток отмечался регресс очаговых симптомов. У одного из больных 2-й группы наступило полное восстановление двигательной функции с сохранением легкой рефлекторной гиперрефлексии в верхней конечности. При исследовании НСЕ у больных этой группы выявлялось снижение ( $p<0,01$ ) активности фермента в сыворотке крови (до 23—30 нг/мл), что позволяло проследить корреляцию между степенью восстановления движений в паретичных конечностях и уменьшением показателей НСЕ. На 14-е сутки показатели НСЕ в обеих группах больных с ИИ достоверно не различались.

У 4 больных, несмотря на прирост суммарного клинического балла по шкале Barthel (от 15 до 40), парезы конечностей через две недели оставались на уровне 2 баллов. Такая ситуация была расценена как признак недостаточно развитого коллатерального кровообращения в очаге ишемии, подтвержденного данными ТК УЗДГ, что привело к стойким изменениям в мозговой ткани. Исследование НСЕ показало, что уровень фермента у этих больных в 1-й день был максимальным (61 нг/мл) ( $p<0,01$ ) по сравнению с аналогичными показателями у других пациентов 1-й группы. При повторном исследовании через 14 дней содержание НСЕ при достоверном снижении ее по отношению к показателям первых часов развития ИИ оставалось относительно высоким (от 42 до 44 нг/мл). К концу второй недели заболевания у всех обследованных уровень НСЕ был выше нормальных значений исследуемого фермента.

При повторном проведении УЗДГ признаки гемодинамически значимого ангиоспазма выявлялись лишь у 4 из 10 пациентов 1-й группы, однако степень сужения артерий по сравнению с

первыми показателями достоверно уменьшилась: асимметрия ЛСК уменьшилась ( $p<0,05$ ) на 20—30%, снизились показатели циркуляторного сопротивления RI и PI. У пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими изменениями депрессия кровотока сохранялась на прежнем уровне.

В последние годы были получены доказательства отсутствия прямого тождества между понятиями «острая церебральная ишемия», подразумевающим обратимость метаболических изменений в ткани мозга, и «инфарктом мозга», когда речь идет о стойком морфологическом дефекте в мозговом веществе. НСЕ — это фермент гликолитической цепи, который выявляется главным образом в нейронах и нейроэндокринных клетках нервной системы. Вследствие этого в результате повреждения клеток мозга при неврологических заболеваниях наблюдается повышение уровня нейронспецифических энзимов и их изоферментов во внеклеточной среде. Поэтому о тяжести структурно-функциональных нарушений биомембран в ЦНС можно судить по степени повышения НСЕ в мозговой ткани. В результате деструктивных процессов в клетках мозга увеличивается поступление НСЕ в ток крови. Так, у пациентов в остром периоде (в течение 12 часов) развития инсульта имело место достоверное повышение концентрации фермента в сыворотке крови, причем уровень НСЕ в сыворотке крови тем выше, чем выраженное поражение ЦНС (выявлено достоверное различие содержания НСЕ у больных двух групп с преобладанием изменений в 1-й группе). У пациентов с относительно низким уровнем НСЕ в первые сутки после инсульта через 2 недели наблюдался значительный регресс очаговых симптомов. В то же время у 4 из 9 больных 1-й группы с максимально высоким уровнем фермента в остройшем периоде ИИ неврологический дефицит к концу 14-го дня был стойким, несмотря на относительное снижение НСЕ по сравнению с показателями острого периода, что могло свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания. По мере стабилизации гемодинамики и восстановления

микроциркуляции происходило снижение исходно повышенных значений указанного фермента.

Таким образом, определение биохимических маркеров поражения нервной ткани, в частности нейронспецифического изофермента, имеет высокую диагностическую ценность у больных с полушарными инфарктами головного мозга. Анализ содержания НСЕ в сыворотке крови позволяет не только оценить степень поражения мозговой ткани, но и прогнозировать течение и возможные последствия перенесенного инсульта в отдаленном периоде. Уровень содержания и динамика показателей НСЕ могут служить критерием оценки проводимой терапии и способствовать ее оптимизации для уменьшения неврологического дефицита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб, — 2002.
2. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Гейн Ж.Ван Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. / под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокумова. — СПб, 1998.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001.
4. Европейские рекомендации по ведению инсульта EUS1 European Stroke Initiative, Recommendations 2003: рекомендации для врачей / Пер. с англ. — Екатеринбург, 2004.

5. Иммуноферментный метод для количественного определения в сыворотке нейронспецифической енолазы: Инструкция. — М., 1989.

6. Свистов Д.В., Гайдар Б.В., Парфенов В.Е. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики / Ультразвуковая допплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. — М., 1998. — С. 241 —248.

7. Скворцова В.И. //Неврол. журн. — 2001. — № 3. — С. 22—26.

8. Торопова Н.Е., Дорофеева Е.А., Дворянинова С.П., Васиева Ж.П. // Клин. лаб. диагностика. — Самара. — 1995. — №1. — С.15—17.

9. Якунин Ю.А., Ямпольская Э.И., Кипnis С.Л., Сысоева И.М. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. — М., 1979.

10. Crisostomo R.A., Garcia M.M., Tong D.C. // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 932—937.

Поступила 07.03.07.

