

УДК: 615.451:616.831-005.4:577.15

Семененко А.І.

АКТИВНІСТЬ НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕНОЛАЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ НА ФОНІ КОРЕКЦІЇ ІНФУЗІЙНИМИ РОЗЧИНАМИ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

В статті проведений аналіз впливу окремої курсової терапії різними інфузійними розчинами на інтенсивність перебігу деструктивних змін в нейронах головного мозку за динамікою активності нейрон-специфічної енолази, що є раннім маркером ушкодження нервової тканини. Рівень нейрон-специфічної енолази у сироватці крові пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу корелює з об'ємом інфаркту головного мозку. Для ґрунтовного з'ясування наявності у інфузійних розчинів захисної дії на головний мозок при гострому порушенні мозкового кровообігу, становило інтерес дослідити вплив окремої курсової терапії різними розчинами на інтенсивність перебігу деструктивних змін в нейронах головного мозку за динамікою нейрон-специфічної енолази. Досліджуваний ізоосмолярний 0,9% розчин NaCl та колоїдно-ізоосмолярний розчин гідроксиетилкрохмалю 130/04 вводили внутрішньовенно крапельно в умовно ефективній дозі 2,5 мл/кг 2 р/д (5 мл/кг на добу) (визначеній в експерименті) відразу при підтвердженні діагнозу, і далі щодоби через кожні 12 годин впродовж 7-ми діб. Контрольна група пацієнтів з інфузійних розчинів отримувала лише 0,9% NaCl, група порівняння – 0,9% NaCl+ гідроксиетилкрохмаль 130/04. Використання ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl протягом 7-ми днів у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом додатково до стандартної терапії сприяє статистично вірогідному підвищенню активності нейрон-специфічної енолази на сьому добу інсульту, що пов'язано зі збільшенням некротизованої тканини у зоні ішемії головного мозку. Інфузійна терапія пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом ізоосмолярним 0,9% розчином NaCl + колоїдно-ізоосмолярний розчин гідроксиетилкрохмалю 130/04, на фоні стандартної терапії, супроводжувалась достовірним зниженням нейрон-специфічної енолази в порівнянні з контрольною групою, що вказує на наявність у гідроксиетилкрохмалю 130/04 коригувального впливу на динаміку процесів нейрональної смерті при гострому порушенні мозкового кровообігу. Можливий механізм протекторного ефекту гідроксиетилкрохмалю 130/04 при гострому порушенні мозкового кровообігу реалізується за рахунок покращення перфузії пенумбри, розкриття колатералей, ендотеліопротекторних властивостей.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, 0,9% розчин NaCl, гідроксиетилкрохмаль 130/04, нейрон-специфічна енолаза.

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом досить поширена судинна патологія головного мозку, різна за етіологією, гетерогенна за механізмом розвитку, з різним клінічним перебігом, неоднаковими темпами відновлення втрачених неврологічних функцій і наслідками [2;5]. Оптимізація мозкової перфузії досить

важлива для поліпшення наслідків гострого інсульту. В більшості випадків це досягається за допомогою проведення інфузійної терапії [9, 10, 11]. Застосування гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 при гострій церебральній ішемії може призводити до покращення макро- та мікроциркуляції, метаболічних процесів в головному мозку [8].

Визначення рівнів білкових біомаркерів при ГПМК дозволяє виявляти ризики розвитку, а також здійснювати його ранню діагностику, оскільки значущі зміни концентрації метаболітів часто передують тим пошкодженням церебральних структур, які можна виявити інструментальними методами. Крім того, дослідження нейроспецифічних протеїнів (білок S 100, нейронспецифічна енолаза (NSE) дає можливість прогнозувати перебіг і результат захворювання, здійснювати моніторинг його лікування [3, 6, 7]. Для ґрунтовного з'ясування наявності у інфузійних розчинів, захисної дії на головний мозок при ГПМК, представляло інтерес дослідити вплив окремої курсової терапії різними розчинами на інтенсивність перебігу деструктивних змін в нейронах за динамікою активності NSE, що є раннім маркером ушкодження нервової тканини [1, 6].

В рамках комплексного вивчення впливу різних інфузійних засобів на головний мозок при ГПМК за ішемічним типом, **метою роботи** є дослідити динаміку NSE на фоні застосування ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl та колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130/04 при гострому ішемічному інсульті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 15 пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом. Діагноз гострого ішемічного інсульту встановлювався на основі даних комп'ютерної томографії. Основним критерієм відбору хворих було наявність ГПМК за ішемічним типом та свідомість за шкалою ком Глазго нижче 12-13 балів.

Як досліджувані розчини використовувались:

Ізоосмолярний 0,9% розчин NaCl, який містить в 1 мл натрію хлориду – 0,009 г, теоретична осмолярність – близько 308 мосмоль/л.

Колоїдно-ізоосмолярний розчин ГЕК 130/04, який містить в 1000 мл в якості колоїдної основи (О-2-гідроксіетил) крохмаль (ступінь молярного заміщення – 0,4; середня молекулярна маса – 130000 Да) 60,0 г, натрію хлорид 9,0 г, допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводнева кислота (для корекції рН), вода для ін'єкцій – до 1000 мл, електроліти: Na^+ – 154 ммоль/л; Cl^- – 154 ммоль/л, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

Досліджувані пацієнти були поділені на дві групи:

1-ша група, хворі з гострим ішемічним інсультом, що додатково до стандартної терапії отримують в найгострішу фазу ГПМК ізоосмолярний розчин 0,9% NaCl.

2-а група: хворі з гострим ішемічним інсультом, що додатково до стандартної терапії отримують в найгострішу фазу ГПМК ізоосмолярний розчин 0,9% NaCl+колоїдно-ізоосмолярний розчин ГЕК 130/04.

Досліджуваний ізоосмолярний 0,9% розчин NaCl та колоїдно-ізоосмолярний розчин ГЕК 130/04 вводили внутрішньовенно крапельно в умовно ефективній дозі 2,5 мл/кг 2 р/д (5 мл/кг на добу) (визначеній в експерименті) одразу при підтвердженні діагнозу, і далі щодоби через кожні 12 год впродовж 7-ми діб. Контрольна група пацієнтів з інфузійних розчинів отримувала лише 0,9% NaCl, група порівняння – 0,9% NaCl+ ГЕК 130/04. Група порівняння отримувала 0,9% NaCl тому, що даний розчин є основним інфузійним засобом у хворих з ГПМК за ішемічним типом (згідно протоколу №602 МОЗ України). Кількість 0,9% NaCl та ГЕК 130/04 в кожній групі достовірно не відрізнялась. Для забезпечення еуволемії згідно протоколу МОЗ України №602 використовувались: 0,9% NaCl та ГЕК 130/04 (парентерально) та вода + збалансовані харчові суміші (ентерально). Кожного дня проводився контроль рідинного балансу з метою забезпечення фізіологічного балансу та досягнення еуволемії.

Для визначення специфічного маркеру ішемії головного мозку – активності NSE у відповідні строки (1-ша, 4-та та 7-ма доба ГПМК) у пацієнтів, шляхом пункції периферичної вени проводили забір крові (2,5–3,0 мл). Активність NSE в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору “NSE ELISA KIT” (Diagnostic Automation / Cortez Diagnostics (DACD), США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу, непараметричний критерій W.Уайта – за його відсутності, парний критерій К.Вілкоксона – для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ

ОБГОВОРЕННЯ

Рівень досліджуваного нейромаркера NSE у сироватці крові пацієнтів із ГПМК корелює з об'ємом інфаркту головного мозку [1, 6].

Пацієнти з ГПМК за ішемічним типом, яким протягом перших 4-х діб проводили інфузійну терапію лише 0,9% розчином NaCl, активність NSE коливалась у межах 22-23 нм/мл (табл. 1).

Подібне підвищення активності досліджуваного ензиму, що у десятки разів перевищує гранично допустимі концентрації його в сироватці крові людей без патології ЦНС, свідчить про значну нейродеструкцію, а також активний процес формування ядра ішемічного вогнища інфаркту головного мозку [4, 7]. Відсутність позитивної динаміки активності NSE упродовж перших чотирьох діб на тлі введення 0,9% розчину NaCl, свідчить про відсутність позитивного терапевтичного ефекту у терапії, що була проведена. Однак, з іншої сторони, стабільна, хоча і значно підвищена активність нейромаркера, говорить про гальмування деструктивних явищ в нейромембранах та обмеження експансії ядра ішемії зі збереженням функціонально спроможної зони ішемічної напівтіні (пенумбри) [4, 7].

Чотириденна внутрішньовенна (в/в) інфузія хворим з ГПМК 0,9% розчину NaCl, супроводжується стабільно підвищеною активністю NSE, що вказує на сталість некробіотичних процесів в ядрі ішемії. Дана терапія в зазначений період, не сприяє реалізації нейропротективних засад, а лише локалізує ішемічний процес, перешкоджаючи

неконтрольованій експансії некробіозу на ділянки пенумбри.

Упродовж семи діб ГПМК, в/в інфузія хворим 0,9% розчину NaCl сприяє формуванню скоріше не нейропротективних засад як таких, а демо, з чим ми пов'язуємо статистично вірогідне підвищення активності NSE на сьому добу інсульту. Отримані дані свідчать про те, що наприкінці гострого періоду ГПМК, стандартна терапія, що супроводжується введенням лише 0,9% розчину NaCl, сприяє розповсюдженню медіаторів запалення, що в підсумку може збільшувати масив некротизованої тканини і знаходити своє віддзеркалення у зростанні летальності хворих та погіршенні їхнього неврологічного статусу.

Подібну за вектором дію на вміст в сироватці крові хворих з ГПМК NSE продемонструвала упродовж перших чотирьох діб інфузійна терапія ГЕК 130/04: активність досліджуваного маркера у зазначений період була в межах 23-24 нм/мл, що, як і у випадку застосування 0,9% розчину NaCl, свідчить про суттєву нейродеструкцію та організацію ядра ішемічного вогнища (табл. 1). Достовірно відносно першої доби зменшення активності NSE в кінці спостереження (7 доба) в середньому на 17,3%, вказує на той факт, що на відміну від 0,9% NaCl, ГЕК 130/04 чинить кращий протективний ефект на зону ішемії, який обумовлений не тільки гемодиліційною дією препарату, а й його спроможністю покращувати мікроциркуляцію, наявністю ендотеліопротекторної дії, що має суттєве значення саме в зоні пенумбри. При порівнянні двох досліджуваних груп в кінці спостереження можна сказати про достовірну перевагу на 42,3% групи з

Таблиця 1. Динаміка активності нейронспецифічної енолази в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом на тлі терапії різними інфузійними розчинами, (M±m)

Інфузійні розчини	Тривалість інфузійної терапії (доба)		
	1	4	7
0,9 % розчин NaCl, n=8 (контрольна група)	22,888±2,02	22,429±1,75	34,425±4,74 ^{©#}
0,9% NaCl+ГЕК 130/04, n=6-7	24,0±5,84	23,571±2,72	19,857±1,47 ^{©*}

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно 0,9 % розчину NaCl у відповідний строк;

2. © – $p < 0,05$ відносно 1 доби у відповідній дослідній групі;

3. # – $p < 0,05$ відносно 4 доби у відповідній дослідній групі.

інфузією ГЕК 130/04 над контрольною групою.

Отже, упродовж перших чотирьох діб, терапія ГЕК 130/04 сприяє локалізації ядра ішемічного вогнища, і в подальшому здійснює профілактику її експансії. На відміну від інфузії 0,9% NaCl, нейрони в цей час не некротизуються (на користь чого свідчить позитивна тенденція ($p < 0,05$) в динаміці активності NSE), відповідно не поповнюючи цим самим пул ядерної ділянки необоротно пошкоджених клітин.

Таким чином, отримані результати вказують на наявність у ГЕК 130/04 коригувального впливу на динаміку процесів нейрональної смерті при ГПМК, що є одним із провідних механізмів його протекторної дії в умовах церебральної ішемії. На нашу думку механізм протекторного ефекту ГЕК 130/04 при ГПМК реалізується за рахунок покращення перфузії пенумбри, розкриття колатералей, протиішемічною та антигіпоксичною активністю, а також ендотеліопротекторними властивостями. Останні із перерахованих якостей відсутні у 0,9% NaCl, що, напевно, і знайшло своє віддзеркалення у негативній динаміці активності NSE в кінці спостереження на тлі його курсового застосування.

ВИСНОВКИ

1. Використання ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl на протязі 7-ми днів у хворих з ГПМК за ішемічним типом додатково до стандартної терапії сприяє статистично вірогідному підвищенню активності NSE на сьому добу інсульту, що пов'язано зі збільшенням некротизованої тканини у зоні ішемії головного мозку.
2. Інфузійна терапія пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом, ізоосмолярним 0,9%

Семененко А. И.

АКТИВНОСТЬ НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭНОЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ИНФУЗИОННЫМИ РАСТВОРАМИ

Винницький національний медичинський університет ім. М.И. Пирогова

В статье проведен анализ влияния отдельной курсовой терапии различными инфузионными растворами на интенсивность протекания деструктивных изменений в нейронах головного мозга с динамикой активности нейрон-специфической эналазы, что является ранним маркером повреждения нервной ткани. Уровень нейрон-специфической эналазы в сыворотке крови пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения коррелирует с объемом инфаркта головного мозга. Для основого выяснения наличия в инфузионных растворах защитного действия на мозг при остром нарушении мозгового кровообращения представлял интерес исследовать влияние отдельной курсовой терапии

розчином NaCl+ізоосмолярний розчин ГЕК 130/04, на фоні стандартної терапії, супроводжувалась достовірним зниженням NSE в порівнянні з контрольною групою.

3. Ефект ГЕК 130/04 при 7-ми денному застосуванні у пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом пов'язаний з гемодилуційною дією препарату, його спроможністю покращувати мікроциркуляцію, наявністю ендотеліопротекторної дії, що має суттєве значення саме в зоні пенумбри.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анисимова А. В., Крупаткин А. И., Сидоров В. В. и др. Особенности состояния микроциркуляции в пациентов с острым ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №3. – С. 27-32.
2. Бокатуєва В.В. Клінічні особливості кардіоемболічного інсульту в залежності від його кінця / В.В. Бокатуєва // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т.23, №1(82). – С. 17–22.
3. Гончар И.А. Прогрессирующий ишемический инсульт: патогенетические механизмы развития / И.А. Гончар // Здоровоохранение (Минск). – 2012. – №10. – С. 55–59.
4. Григорьев Е. В., Вавин Г. В., Гришанова Т. Г. и др. Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №2 (27). – С.72–76.
5. Зозуля И.С. Мозговой инсульт: настоящее и перспективы / И.С. Зозуля, А.И. Зозуля // Экстренная медицина. – 2014. – №4(12). – С. 8–14.
6. Лінська Г.В. Клініко-гемодинамічні особливості різних підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді / Г.В. Лінська // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т.23, №2(83). – С. 6–12.
7. Пискунов А. К. Биомаркеры нейровоспаления / А. К. Пискунов // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 63-73.
8. Титова Ю.В., Петриков С.С., Солодов А.А. и др. Влияние ГЭК 130/0,4/9:1 на внутричерепное давление, мозговой кровотока, оксигенацию и метаболизм головного мозга у больных с церебральным ангиоспазмом // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – №4. – С. 63–68.
9. Nagaraja T. N., Keenan K. A., Aryal M. P. et al. Extravasation into brain and subsequent spread beyond the ischemic core of a magnetic resonance contrast agent following a step-down infusion protocol in acute cerebral ischemia // Fluids Barriers CNS. – 2014. – №23. – P. 11-21.
10. James D. Geyer, Camilo R. Gomez. Stroke. A practical approach – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 361 p.

различными растворами на интенсивность протекания деструктивных изменений в нейронах головного мозга с динамикой нейрон-специфической эналазы. Исследуемый изотонический 0,9% раствор NaCl и коллоидно-изотонический раствор гидроксиэтилкрахмал 130/04 вводили внутривенно капельно в условно эффективной дозе 2,5 мл/кг 2 р/сут (5 мл/кг в сутки) (определенной в эксперименте) сразу при подтверждении диагноза и дальше ежедневно через каждые 12 ч в течение 7-ми суток. Контрольной группой были пациенты, получавшие с инфузионных растворов только 0,9% NaCl, группа сравнения – 0,9% NaCl + гидроксиэтилкрахмал 130/04. Использование изотонического 0,9% раствора NaCl в течение 7-ми дней у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу дополнительно к стандартной терапии способствует статистически достоверному повышению активности нейрон-специфической эналазы на седьмые сутки инсульта, что связано с увеличением некротизированной ткани в зоне ишемии головного мозга. Инфузионная терапия пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу изотоническим 0,9% NaCl + коллоидно-изотонический раствор гидроксиэтилкрахмал 130/04, на фоне стандартной терапии, сопровождалась достоверным снижением нейрон-специфической эналазы по сравнению с контрольной группой, что указывает на наличие в гидроксиэтилкрахмала 130/04 корректирующего влияния на динамику процессов нейрональной смерти при остром нарушении мозгового кровообращения. Возможный механизм протекторного эффекта гидроксиэтилкрахмала 130/04 при остром нарушении мозгового кровообращения реализуется за счет улучшения перфузии пенумбры, раскрытия коллатералей, эндотелиопротекторных свойств.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, 0,9% раствор NaCl, гидроксиэтилкрахмал 130/04, нейрон-специфическая эналаза.

Semenenko A. I.

ACTIVITY OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE ON THE BACKGROUND OF CORRECTION OF INFUSION SOLUTIONS

The article analyzes the impact of a single course of treatment with various infusion solutions on the intensity of the flow of destructive changes in the neurons of the brain to the dynamics of the activity of the neuron-specific enolase, which is an early marker of damage of the nervous tissue. The level of neuron-specific enolase in serum of patients with acute stroke is correlated with the volume of cerebral infarction. To a thorough determine the presence of the protective effect in the infusion solutions on the brain was interest to investigate the effect of a single course of treatment with various solutions on the intensity of the flow of destructive changes in the neurons of the brain with the dynamics of neuron-specific enolase in acute disorder of cerebral circulation. Analyzed isoosmolar 0.9% NaCl solution and colloidal isoosmolar hydroxyethylstarch 130/04 solution administered intravenous drip in a conventionally effective dose of 2.5 ml / kg p 2 / day (5 ml / kg per day) (determined experimentally) immediately upon confirmation of the diagnosis and further a daily basis and every 12 h for 7 days. Control group were patients treated with infusion solutions only 0.9% NaCl, control group – 0.9% NaCl + hydroxyethylstarch 130/04. Using of the isoosmolar 0.9% NaCl solution for 7 days in addition to standard therapy promotes a statistically significant increase in the activity of the neuron-specific enolase on the seventh day of stroke, which is associated with increasing of necrotic tissue in the ischemic area of the brain in patients with acute disorder of cerebral circulation in ischemic type. Infusion therapy in patients with acute disorder of cerebral circulation in ischemic type with isoosmolar 0,9% NaCl + colloid isoosmolar solution of hydroxyethyl starch 130/04, against a background of standard therapy, been accompanied by a significant decrease in the neuron-specific enolase compared with the control group which indicates the presence in hydroxyethyl starch 130/04 corrective influence on the dynamics of the processes of neuronal death in acute ischemic stroke. A possible mechanism of protective effect of hydroxyethyl starch 130/04 implemented by improving perfusion of the penumbra, the disclosure of collaterals, properties of endothelial protection in acute disorder of cerebral circulation.

Keywords: acute disorder of cerebral circulation, 0,9% NaCl solution, hydroxyethyl starch 130/0,4, neuron-specific enolase.