

Скрининг содержания нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями

Гребенюк О.В.¹, Алифирова В.М.¹, Жукова Н.Г.¹, Радзивил Т.Т.¹, Гашилова Ф.Ф.², Лапина Е.Ю.³, Жукова И.А.¹

Screening content neurospecific enolase in serum by patient with chronic neurologic disease

Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Zhoukova N.G., Radzivil T.T., Gashilova F.F., Lapina Ye.Yu., Zhoukova I.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
Медико-санитарная часть № 2, г. Томск
Томская больница ФГУ «СОМЦ Росздрава», г. Томск

© Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. и др.

Введение

При многих острых и хронических неврологических заболеваниях, протекающих с фокальной или диффузной нейродеструкцией, отмечается выход нейроспецифических белков, энзимов и их изоферментов из поврежденных клеток мозга в интерстициальное пространство и далее в биологические среды организма. Одним из современных направлений иммунодиагностики стало исследование сывороточного содержания нейроспецифических белков для решения вопросов диагностики, мониторинга и прогнозирования течения интратектального патологического процесса [3]. Например, онкомаркер мелкоклеточного рака легкого и нейробластомы нейроспецифическая енолаза (НСЕ) в настоящее время применяется для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, и изучения патогенеза неврологических заболеваний, протекающих с нарушением функции гематоэнцефалического барьера [2, 5, 8, 9]. В последние годы было выявлено увеличение уровня НСЕ в нервной ткани и биологических жидкостях больных эпилепсией, при экспериментальных судорогах у животных, после проведения электросудорожной терапии [7, 11, 12].

Наряду с острой неврологической патологией изучается прогностическая значимость этого теста при прогрессирую-

щих нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях, эпилепсии [1, 4, 6, 10].

Целью данной работы явилось проведение скрининга уровня сывороточной НСЕ у взрослых больных эпилепсией и паркинсонизмом для уточнения диагностической и прогностической значимости определения нейроспецифических белков при этих заболеваниях.

Материал и методы

Обследовано 93 пациента (54 женщины и 39 мужчин) в возрасте от 15 до 78 лет. Средний возраст составил $(44 \pm 20,6)$ года. С верифицированными эпилептическими припадками наблюдался 51 пациент, 42 человека — с болезнью Паркинсона. Длительность заболевания составила от 1 года до 23 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров (10 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 32 до 51 года. Средний возраст составил $(42,2 \pm 5,2)$ года.

Всем пациентам проводилось количественное определение содержания НСЕ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови у больных эпилепсией осуществлялся в межприступный период, в сроки не менее чем через 10 дней после большого судорожного припадка. У пациентов с болезнью Паркинсона исследовали НСЕ в крови в любой ближайший день после обследования у врача.

Результаты обрабатывали параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Основной целью настоящей работы явилось изучение диагностической и прогностической значимости скринингового исследования содержания нейроспецифической енолазы у больных с такими хроническими неврологическими заболеваниями, как эпилепсия и болезнь Паркинсона.

Средний возраст пациентов, страдающих паркинсонизмом, был достоверно больше, чем у лиц с эпилепсией ($63,91 \pm 9,5$ против $27,78 \pm 10,58$; $p < 0,001$), однако выборка была однородна по уровню сывороточного НСЕ ($17,46 \pm 10,06$ против $16,81 \pm 7,58$; $p = 0,729$).

Средний титр НСЕ ($M \pm SE$) в общей группе с неврологической патологией составил ($17,72 \pm 0,94$) нг/мл, тогда как у здоровых — ($6,86 \pm 1,87$) нг/мл, $p < 0,001$. Минимальное значение НСЕ у пациентов составило 2,96 нг/мл, максимальное — 46,94 нг/мл, тогда как у здоровых колебание концентрации энзима в сыворотке отмечалось в диапазоне от 4,03 до 12,01 нг/мл. У 55 (59,8%) обследуемых зарегистрировали показатели уровня НСЕ выше 13 нг/мл, причем у 28 (66,7%) больных с болезнью Паркинсона и у 27 (52,9%) — с эпилепсией.

У пациентов с болезнью Паркинсона проанализировали содержание показателя НСЕ в зависимости от длительности заболевания, темпа прогрессирования, стадии по Хен и Яру [1–4], пола, возраста, а также от выраженности когнитивных нарушений.

На основании проведенного исследования было выявлено, что повышенные значения содержания НСЕ при болезни Паркинсона чаще регистрировались у больных с меньшей длительностью заболевания (до $6,4 \pm 4,8$ года) и реже — с большей (свыше $7,9 \pm 8,1$ года).

По литературным данным, темп прогрессирования болезни Паркинсона зависит от возраста дебюта болезни, клинической формы, наследственной предрасположенности, а также от возраста больного и проводимой терапии [4].

Собственные полученные результаты показали, что при быстром темпе прогрессирования в 52,1% случаев отмечается более высокий уровень НСЕ (выше 13 нг/мл). У этой категории лиц утяжеление болезни, т.е. появление новых симптомов (смена стадий), происходит в течение 2–3 лет и менее. Если смена стадий совершается за 3–5 лет, то речь

идет об умеренном темпе прогрессирования, и за 5–10 лет — медленном. По данным настоящего исследования, при медленном темпе течения болезни высокие титры НСЕ регистрировались реже и при умеренном — в единичных случаях (рис. 1). Можно предполагать, что выявленная зависимость содержания исследуемого нейроспецифического белка от темпа прогрессирования болезни Паркинсона является закономерной и отражает интенсивность процессов дегенерации дофаминсинтезирующих нейронов при этом заболевании.

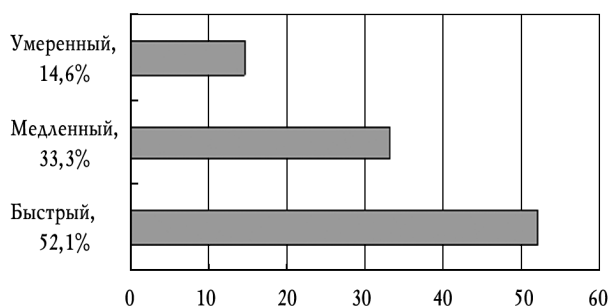


Рис. 1. Уровень НСЕ > 13 нг/мл у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от темпа прогрессирования болезни

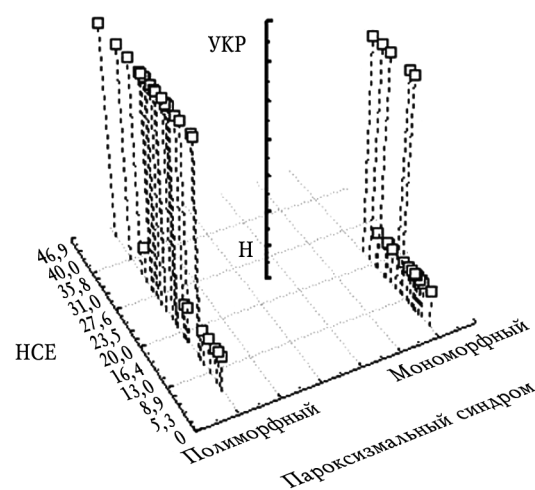
У 56,3% больных с болезнью Паркинсона с 1-й или 2-й стадией по Хен и Яру регистрировали более высокие значения НСЕ (свыше 13 нг/мл). Кроме того, оказалось, что при болезни Паркинсона 1-й стадии по Хен и Яру уровень НСЕ у женщин составил ($16,1 \pm 8,3$) нг/мл, у мужчин ($18,1 \pm 6,4$) нг/мл, при 2-й стадии — ($15,8 \pm 8,8$) и ($17,1 \pm 8,7$) нг/мл соответственно. Несколько ниже показатель НСЕ зафиксировали у женщин и мужчин при 3-й стадии (($14,5 \pm 7,7$) и ($13,1 \pm 8,7$) нг/мл соответственно) и при 4-й стадии (($13,8 \pm 1,4$) и ($10,4 \pm 2,9$) нг/мл соответственно), однако различия не достигали уровня достоверных.

Особое место в работе уделено анализу содержания НСЕ у пациентов с болезнью Паркинсона с коморбидными когнитивными нарушениями или без них. Выявлено, что содержание НСЕ было выше у больных с нарушением высшей нервной деятельности. Так, при деменции легкой степени тяжести уровень НСЕ составил ($20,2 \pm 10,2$) нг/мл и при выраженной — ($22,0 \pm 19,6$) нг/мл. У пациентов без деменции результат был ($16,6 \pm 7,1$) нг/мл ($p = 0,7$).

В группе больных эпилепсией средний титр HSE составил $(22,39 \pm 10,24)$ нг/мл, тогда как у здоровых $(11,47 \pm 5,71)$ нг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с эпилепсией распределение исследуемого энзима в сыворотке не зависело от характера эпилептического синдрома, вида принимаемых антиконвульсантов, частоты приступов и возраста больных. Отмечалась устойчивая клиничко-лабораторная корреляция между показателями, характеризующими структуру пароксизмального синдрома, когнитивный статус, и титрами HSE. Так, у 71,4% пациентов с эпилепсией и когнитивными нарушениями достоверно чаще наблюдался полиморфный вариант пароксизмального синдрома (сочетание нескольких видов приступов), тогда как у 78,3% больных эпилепсией без интеллектуально-мнестических нарушений в клинической картине наблюдался один вид припадков ($\chi^2 = 13,09$; $p < 0,05$). Оказалось, что у пациентов с полиморфными приступами сывороточное содержание HSE было достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими один вид припадков в структуре клинического синдрома ($(22,39 \pm 1,93)$ нг/мл против $(11,47 \pm 1,19)$ нг/мл; $p < 0,01$).

В свою очередь, уровень HSE у больных эпилепсией в межприступный период находился в прямой зависимости от степени когнитивных нарушений: у пациентов с расстройствами познавательных функций средняя концентрация этого энзима в сыворотке составила $(24,16 \pm 1,72)$ нг/мл, тогда как в подгруппе без нарушений высшей нервной деятельности — $(11,02 \pm 1,28)$ нг/мл ($p < 0,001$).

Распределение титров HSE в группе пациентов с эпилепсией в зависимости от структуры пароксизмального синдрома (моно- и полиморфный) и наличия когнитивного дефицита показано на рис. 2. Можно предполагать, что повышение концентрации исследуемого нейроспецифического белка у пациентов с эпилепсией, имеющих более тяжелую клиническую картину (сочетание полиморфного пароксизмального синдрома и интеллектуально-мнестических расстройств), отражает активность нейродеструктивных процессов, обусловленных прогрессированием заболевания.



$$\text{Multiple } R(z/y) = 0,679; p = 0,0000004$$

Рис. 2. Зависимость содержания HSE от структуры пароксизмального синдрома и состояния когнитивных функций у пациентов с эпилепсией. УКР — умеренные когнитивные расстройства, Н — отсутствие когнитивных нарушений

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди взрослых пациентов, страдающих эпилепсией и болезнью Паркинсона, среднее содержание HSE достоверно превышает показатели здоровых доноров. Как правило, в исследуемых группах отмечалась устойчивая корреляция между клиническими показателями, характеризующими тяжесть заболевания, и расстройством высшей нервной деятельности (когнитивный дефицит). В свою очередь, клинические маркеры тяжести заболевания сочетались с повышенными титрами HSE (более 13 нг/мл).

Можно предполагать, что выявленное в данной работе повышение титров HSE более чем в половине исследуемых случаев может рассматриваться как потенциальный прогностический маркер, отражающий активность нейродеструктивных процессов, вероятно, ишемически-гипоксической природы, ответственных за прогрессирование хронических заболеваний центральной нервной системы.

Полученные данные нуждаются в дальнейшем изучении, но и на сегодняшнем этапе можно рекомендовать использование скрининга содержания HSE в общемедицинской практике как неспецифического диагностического маркера для оценки течения таких хронических неврологических заболеваний, как болезнь Паркинсона и эпилепсия.

Литература

1. Гашилова Ф.Ф. Клинические и параклинические аспекты пар-

- кинсонизма в Томске: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. 22 с.
2. Преображенская И.С., Чехонин В.П., Яхно Н.Н. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. № 5. С. 23—28.
 3. Чехонин В.П., Гурина И.А., Рябухин И.А. и др. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний // Рос. психiatr. журн. 2000. № 4. С. 15—19.
 4. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
 5. Barone F.C., Clerk R.K., Price W.J. et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation followig focal ischemia // Brain Res. 1993. № 1. P. 71—82.
 6. Blennow K, Wallin A, Ekamn R. Neuron specific enolase in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for neuronal degeneration in dementia disorders? // J. Neurol. Transm. 1994. № 8. P. 27—30.
 7. DeGiorgio C.M., Heck C.N., Rabinowicz A.L. et al. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus // Neurology. 1999. № 52. P. 746—749.
 8. Mokuno K., Kiyosawa K., Sugimura K. et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron specific enolase and S-100 b protein in Guillain-Barré syndrome // Acta Neurol. Scand. 1994. № 89. P. 27—30.
 9. Reiber H. Fravendorf-Schaarschmidt H. NSE as a useful prognostic factor for patients after cerebral hypoxia. In Evaluation report. Cobas NSE EIA. Basel: Hoffmann — La Roche, 1994. P. 8—22.
 10. Shaarschmidt H., Prange H., Reiber H. Neuron specific enolase concentration in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases // Stroke. 1994. № 24. P. 558—565.
 11. Thomas R.S., Adler L., Reiber H. Release of neuron specific enolase following electroconvulsive therapy // J. Neurochem. (Submitted).
 12. Sankar R., Shin D.H., Wasterlain C.G. Serum neuron-specific enolase is a marker for neuronal damage following status epilepticus in the rat // Epilepsy Research. 1997. № 28. P. 129—136.