Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 8, вып. 2, с. 53-62
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908253

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 8, issue 2, pp. 53-62
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908253

Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта

© М.П. ТОПУЗОВА[1], Т.М. АЛЕКСЕЕВА[1], Е.Б. ПАНИНА[1], Т.В. ВАВИЛОВА[1], П.Д. КОВЗЕЛЕВ[1], О.А. ПОРТИК[1], А.А. СКОРОМЕЦ[2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященный изучению нейрон-специфической енолазы (НСЕ) в качестве биомаркера при инсульте. Показано, что использование НСЕ не позволяет дифференцировать ишемический и геморрагический процесс при инсульте, однако с его помощью можно определять степень разрушения мозговой ткани как в первые часы инсульта, так и в динамике. Анализ НСЕ может быть полезен для мониторинга течения заболевания, контроля за динамикой патологического процесса, в том числе и при увеличении размеров очага, а также для оценки эффективности проводимой терапии и в качестве прогностического биомаркера.

Ключевые слова: *инсульт, биомаркеры инсульта, нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), прогноз.*

Информация об авторах:
Топузова М.П. — https://orcid.org/0000-0002-0175-3085; e-mail: topuzova_mp@almazocentre.ru
Алексеева Т.М. — https://orcid.org/0000-0002-4441-1165
Панина Е.Б. — https://orcid.org/0000-0003-3637-5405
Вавилова Т.В. — https://orcid.org/0000-0001-8537-3639
Ковзелев П.Д. — https://orcid.org/0000-0003-1430-3195
Портик О.А. — https://orcid.org/0000-0002-6904-1746
Скоромец А.А. — https://orcid.org/0000-0002-5884-3110

Как цитировать:
Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Вавилова Т.В., Ковзелев П.Д., Портик О.А., Скоромец А.А. Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8 вып. 2):53-62. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908253

The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke

© M.P. TOPUZOVA[1], T.M. ALEKSEEVA[1], E.B. PANINA[1], T.V. VAVILOVA[1], P.D. KOVZELEV[1], O.A. PORTIK[1], A.A. SKOROMETS[2]

[1]Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

The article presents a review of the literature on neuron-specific enolase (NSE) as a biomarker of stroke. It is shown that NSE does not allow differentiation of the ischemic and hemorrhagic process in stroke, but is suitable for determining the extent of brain tissue destruction both in the first hours of stroke and in the dynamics. The HSE analysis can be useful for monitoring the course of the disease, control of the dynamics of the pathological process, including when the size of the lesion increases, for evaluating the effectiveness of therapy and as a prognostic biomarker.

Keywords: *stroke, stroke biomarkers, neuron-specific enolase (NSE), prediction.*

Information about the authors:
Topuzova M.P. — https://orcid.org/0000-0002-0175-3085; e-mail: topuzova_mp@almazocentre.ru
Alekseeva T.M. — https://orcid.org/0000-0002-4441-1165
Panina E.B. — https://orcid.org/0000-0003-3637-5405
Vavilova T.V. — https://orcid.org/0000-0001-8537-3639

Автор, ответственный за переписку: Топузова Мария Петровна — e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Corresponding author: Topuzova M.P. — e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Kovzelev P.D. — https://orcid.org/0000-0003-1430-3195
Portic O.A. — https://orcid.org/0000-0002-6904-1746
Skoromets A.A. — https://orcid.org/0000-0002-5884-3110

To cite this article:
Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV, Kovzelev PD, Portik OA, Skoromets AA. The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp. 2):53-62. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908253

Инсульт относится к числу ведущих причин тяжелой и долгосрочной инвалидизации [1], в связи с чем необходим поиск новых возможностей для улучшения ранней и ускорения дифференциальной диагностики, оптимальной реализации персонифицированных подходов к терапии и профилактике. В связи с этим ведутся многочисленные исследования по подбору наиболее подходящих биомаркеров, однако до сих пор не обнаружен ни один, который можно было бы назвать специфичным для церебрального инсульта [2].

Как известно, биомаркером может являться любая измеримая физиологическая характеристика (или вещество), которая отмечает риск или проявление процесса, связанного с заболеванием. В настоящее время изучаются несколько категорий биомаркеров, которые могут быть информативными при диагностике инсульта, — физические, визуализационные, электрофизиологические, гистологические, генетические, системные (сывороточные) и нейрональные [3].

Церебральная ишемия приводит к активации каскада молекулярных событий, в результате чего вещества с потенциальными характеристиками биомаркеров высвобождаются в периферическую кровь [4]. Определение маркеров ишемического поражения головного мозга может ускорить дифференциальную диагностику, особенно в сложных случаях, когда результаты нейровизуализации кажутся нормальными или двусмысленными [3].

Однако возникают значительные затруднения в определении биомаркеров в связи с медленным высвобождением глиальных и нейрональных белков через гематоэнцефалический барьер после инсульта. Кроме того, у маркеров церебральной ишемии может отсутствовать диагностическая специфичность, их концентрации могут повышаться в ситуациях, имитирующих инсульт. Идеальные биомаркеры инсульта должны обладать характеристиками, которые включают диагностическую специфичность и чувствительность, обеспечение дифференциации между геморрагическим и ишемическим инсультом, раннее и стабильное высвобождение вскоре после инсульта, предсказуемый клиренс, потенциал для оценки риска осложнений, контроль терапии, а также способность количественно и быстро измеряться и не иметь высокую стоимость [2].

Поиск наиболее информативных показателей, отражающих различные процессы, происходящие при инсульте, является актуальным и перспективным.

Существует много молекулярных маркеров, связанных с ишемией головного мозга, однако они дают мало дополнительной информации на индивидуальной основе, помимо той, что может быть получена при стандартной клинической оценке и при нейровизуализации. Маловероятно, что один биомаркер или группа маркеров вытеснят нынешний метод диагностики инсульта с помощью клинического и нейровизуализационного подхода. Диагностическая перспектива состоит в том, чтобы определить, каким образом эти маркеры могут повысить ценность существующих и регулярно получаемых данных. Конечно, наиболее многообещающим может стать применение биомаркеров в случаях, когда текущие клинические возможности ограничены: в определении типа инсульта, в прогнозировании исходов, в индивидуализации лечения и в мониторинге эффектов терапии [3].

После анализа данных литературы был выбран маркер — нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), представляющая значительный интерес для дальнейшего изучения как биомаркер инсульта именно с этой позиции.

Цель исследования — рассмотреть НСЕ в качестве биомаркера инсульта.

НСЕ

НСЕ является димерным изоферментом гликолитического фермента енолазы [5—7]. НСЕ при нормальных условиях находится в основном в цитоплазме нейронов и клеток нейроэндокринного происхождения, и лишь незначительное его количество может присутствовать в периферической крови (в эритроцитах и тромбоцитах) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [7, 8]. Концентрация НСЕ в периферической сыворотке крови (СК) в среднем в норме составляет 8,7±3,9 нг/мл (8,9±3,9 у мужчин, 8,3±4,0 у женщин), в ЦСЖ — 17,3±4,6 нг/мл (17,4±4,2 у мужчин, 17,0±5,2 у женщин). Уровни НСЕ в СК и ЦСЖ варьируют в широких пределах среди нормальной популяции, их четкой зависимости от пола и возраста не прослеживается, как и корреляции между значениями СК и ЦСЖ [9].

НСЕ выделяется в системный кровоток после повреждений мозга, включая инсульт, травматическое или гипоксическое повреждение [10—14]. Хотя НСЕ относительно специфична для нейронов, однако также обнаруживается в нейроэндокринных клеточных линиях и связанных с ними раковых заболеваниях [7].

По результатам ранее проведенных экспериментальных исследований, изучавших НСЕ при остром ИИ, было установлено, что у крыс при закупорке средней мозговой артерии уровни НСЕ в ЦСЖ коррелируют с объемом инфарктной ткани [15—17]. F. Barone и соавт. [18] также обнаружили в СК у крыс после постоянной или временной окклюзии средней мозговой артерии повышенные уровни НСЕ, начинающиеся через 2 ч и сохраняющиеся в течение 2,5 сут.

В 1987 г. L. Persson и соавт. [19] (Упсала, Швеция) проанализировали уровень НСЕ в ЦСЖ 47 пациентов с различной патологией (инфаркт головного мозга, транзиторная

ишемическая атака, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние (САК) и травма головы). Они обнаружили повышенные концентрации НСЕ не только при крупных, но и при небольших инфарктах и транзиторных ишемических атаках. Повышенные концентрации НСЕ отмечались через 18 ч и нарастали до 4 сут инфаркта головного мозга и транзиторных ишемических атак. Концентрация НСЕ в ЦСЖ также отражала тяжесть заболевания у пациентов с внутримозговой гематомой, САК и травмой головы. Уже тогда был сделан вывод о том, что повышенный уровень НСЕ может быть показателем степени повреждения головного мозга и быть полезным для выбора тактики лечения.

При проведении анализа литературы, представленного в настоящей статье, был сделан акцент на исследованиях, которые включали пациентов, находящихся в остром периоде инсульта, учитывали изменение уровней НСЕ в СК и(или) в ЦСЖ в первые 72 ч и затем в динамике, связь биомаркера с объемом очага в головном мозге, тяжестью неврологического дефицита, функциональным исходом и возможностью использования НСЕ для дифференциации ишемического (ИИ) и геморрагического инсульта (ГИ). Таким образом было отобрано 45 исследований, проведенных в период с 1991 по 2018 г. **(см. таблицу)**.

Уровень НСЕ и его колебания

Повышение уровня НСЕ в СК по сравнению со здоровым контролем было обнаружено в большинстве проанализированных исследований, при этом пик концентрации при ИИ наблюдался в различное время: через 24 ч от начала симптомов [7], через 48 ч [5, 20, 21], через 72 ч [22], на 4-е сутки [23, 24], на 5-е сутки [25], на 7-е сутки [20]; при ГИ — через 24 ч [22].

При ИИ первоначальное повышение НСЕ в СК также возникало в разное время и имело различную динамику. N. Gruener и соавт. [20] (госпиталь Кармель, Хайфа, Израиль) обнаружили, что в первые 24 ч заболевания уровень НСЕ не был повышен, однако его концентрация увеличивалась через 2 сут, достигая своих пиковых значений через 1 нед (в 2—3 раза по сравнению с исходными значениями). В совместной работе исследователей из Университета Торонто (Торонто, Канада) и Университета МакМастер (Гамильтон, Канада) в 2000 г. было выявлено увеличение уровня НСЕ в СК в первые 24 ч ИИ в 89% случаев. Ученые из клиники Мангейм Гейдельбергского университета (Германия) [27] описали повышение уровня НСЕ уже через 4 ч от начала симптомов ИИ и отметили значимые увеличения уровня НСЕ через 8, 10, 24 и 72 ч по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования R. Butterworth и соавт. [28] (Лондон, Великобритания) показали, что уровень НСЕ значимо выше у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой, однако отсутствует корреляция между уровнем НСЕ и временем от начала инсульта (через 24, 48 и 72 ч).

В 1999 г. M. Wunderlich и соавт. [29] изучали уровень НСЕ в течение первых 4 сут ИИ и наблюдали его повышение через 7—18 ч после появления симптомов и непрерывное его последующее увеличение. При этом пациенты с неблагоприятным неврологическим исходом имели значительно более высокое и значительно более длительное высвобождение НСЕ. Однако в 2006 г. M. Wunderlich и соавт. [30] при ежечасном исследовании уровня НСЕ определили первое повышение НСЕ уже через 2—3 ч после появление первых симптомов инсульта, с последующим его снижением и повторным увеличением на 5-е сутки.

H. Zhan и соавт. [25] получили более высокий уровень НСЕ по сравнению со здоровым контролем ($p<0,01$) у больных в первые 48 ч ИИ, пик концентрации на 5-е сутки ($p<0,001$) и восстановление нормального уровня — на 18-е. П.Р. Камчатнов и соавт. [31] определили повышенный уровень НСЕ в первые 24 ч ИИ, а также обратную корреляцию между концентрациями НСЕ и аутоантител к НСЕ ($r=-0,301$; $p<0,028$).

При изучении связи концентрации НСЕ с сахарным диабетом были получены неоднозначные данные. В исследовании A. Nayak и соавт. [32] (Нагпур, Индия), включавшем 104 пациентов с ИИ (из них 29 — с диабетом 2-го типа), значимых отличий в уровне НСЕ пациентов с диабетом и без диабета выявлено не было. Однако G. Sulter и соавт. [33] (Гронинген, Нидерланды) обнаружили у пациентов с ИИ, осложненным гипергликемией, значительно более высокий уровень НСЕ, чем у пациентов с нормогликемией, однако надо отметить, что при лакунарных инсультах существенных различий уровня НСЕ не было.

В совместной работе N. Al-Rawi (Шарджа, ОАЭ) и K. Atiyah (Кадисия, Ирак) [34] был исследован уровень НСЕ не только в СК, но и в слюне. Концентрации НСЕ в слюне и СК были значительно выше у пациентов с инсультом, чем в группе здоровых. Было определено пороговое значение НСЕ для слюны, которое составило 3,7 мкг/л с точностью 80% для дифференциации ИИ от здоровых контрольной группы, при пороговом значении в СК 13,1 мкг/л с точностью 90%.

В 8 из 45 проанализированных исследований определяли уровень НСЕ при ГИ [22, 23, 28, 35—40], и во всех случаях НСЕ был выше, чем в группе контроля.

Так, Ö. Alatas и соавт. [40] (Элязыг, Турция) выявили у 35 пациентов с ГИ в 1-е сутки заболевания значимо более высокий уровень НСЕ, чем в контрольной группе (21,97±11,13 и 31,66±13,43 нг/мл соответственно, $p<0,01$), однако на 5-е сутки различия становились незначимыми (21,97±11,13 и 26,56±12,77 нг/мл, $p>0,05$).

В ЦСЖ уровень НСЕ определялся в 5 из 44 исследований. Различий с контрольной группой не было получено только в 1 работе [41], тогда как повышение НСЕ у пациентов с инсультом было отмечено в 4 из 5 источников [20, 42—44].

Таким образом, НСЕ позволяет в остром периоде инсульта подтвердить наличие повреждения мозговой ткани, а измерение уровня НСЕ в динамике может быть использовано для отслеживания усугубления патологических изменений и регулирования терапевтических подходов.

Связь уровня НСЕ с объемом очага инсульта

В большинстве литературных источников была отмечена положительная корреляционная связь уровня НСЕ с объемом очага поражения мозговой ткани как при ИИ [5, 21, 23, 25, 26, 28, 29, 42, 43, 45—51], так и при ГИ [28].

R. Cunningham и соавт. [45] (Белфаст, Северная Ирландия) в 1991 г. наблюдали уровень НСЕ в СК через 24, 48, 72 и 96 ч после начала заболевания. Через 72 ч была выявлена корреляция между значениями НСЕ в СК и объемом инфаркта ($p=0,012$), через 48 ч корреляция приближалась к статистической значимости ($p=0,067$), через 24 и 96 ч корреляция отсутствовала. В 1996 г. R. Cunningham и соавт. [23] показали, что максимальное значение НСЕ в СК, как правило,

Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор

The characteristics of included studies of neuron-specific enolase

Вид инсульта (размер выборки, *n*)	Биоматериал	Уровень НСЕ и выявленные связи	Место проведения исследования	Авторы, год [источник]
ИИ (24)	СК	Прямая связь между уровнем НСЕ через 72 ч от начала заболевания и объемом инфаркта Нет связи с неблагоприятным клиническим исходом	Белфаст, Северная Ирландия	R. Cunningham и соавт., 1991 [45]
ИИ (87)	СК, ЦСЖ	Уровни НСЕ в первые 24 ч не были повышены Увеличение уровней НСЕ через 2 сут, пик значений через 1 нед (в 2—3 раза от начальных значений)	Хайфа, Израиль	N. Gruener и соавт., 1994 [20]
ИИ (30), ГИ (13)	СК	Прямая связь между значениями НСЕ в течение первых 72 ч и неблагоприятным клиническим исходом Нет связи между уровнем НСЕ и объемом очага	Геттинген, Германия	H. Schaarschmidt и соавт., 1994 [35]
ИИ (39)	ЦСЖ	Уровни НСЕ повышены в остром периоде по сравнению со здоровыми Прямая связь между уровнем НСЕ и объемом инфаркта	Пекин, Китай	Y. Li и соавт., 1995 [42]
ИИ (83), ГИ (26)	СК	Уровень НСЕ через 48 и 72 ч от начала заболевания при ИИ значительно выше, чем при ГИ Прямая связь между уровнем НСЕ через 48 и 96 ч и объемом инфаркта Нет связи между уровнем НСЕ и объемом кровоизлияния	Белфаст, Северная Ирландия	R. Cunningham и соавт., 1996 [23]
ИИ (103), ГИ (21)	СК	Уровень НСЕ значимо выше у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой Нет связи между уровнем НСЕ и временем от начала инсульта (через 24, 48 и 72 ч) Уровень НСЕ выше при большем объеме очага Уровень НСЕ при ГИ незначимо выше, чем при ИИ Прямая связь между 90-дневным функциональным исходом и уровнем НСЕ	Лондон, Великобритания	R. Butterworth и соавт., 1996 [28]
ИИ (24)	СК	Уровень НСЕ значимо увеличивается через 8, 10, 24 и 72 ч по сравнению с контролем Нет связи между уровнем НСЕ и объемом инфаркта Нет связи с клиническим исходом	Гейдельберг, Германия	K. Fassbender и соавт., 1997 [27]
ИИ (44)	СК	Прямая связь между уровнем НСЕ и объемом инфаркта Не выявлено связи между НСЕ и клиническим исходом	Мюнхен, Германия	U. Missler и соавт., 1997 [5]
ИИ (41)	СК	Более высокий уровень НСЕ в период между 12 и 24 ч после начала симптомов при кортикальных ИИ (кроме лакунарных), осложненных гипергликемией, чем у пациентов с нормогликемией	Гронинген, Нидерланды	G. Sulter и соавт., 1998 [33]
ИИ (19)	СК	Уровень НСЕ в первые 4 сут повышен по сравнению с контролем	Гронинген, Нидерланды	H. Stevens и соавт., 1999 [24]
ИИ (58)	СК	Уровень НСЕ в 1-е сутки инсульта повышается через 7—18 ч Непрерывное последующее увеличение уровня НСЕ в течение первых 4 сут Прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта Прямая связь между уровнем НСЕ и объемом инфарктных областей мозга Прямая связь уровня НСЕ с неблагоприятным неврологическим исходом	Магдебург, Германия	R. Wunderlich и соавт., 1999 [29]
ИИ (28)	СК	Уровень НСЕ повышен в первые 24 ч у 89% пациентов. Прямая связь между пиковым уровнем НСЕ и тяжестью инсульта	Онтарио, Канада	M. Hill и соавт., 2000 [26]
ИИ (59)	СК	Уровень НСЕ в первые 24 ч повышен по сравнению с контролем. Начальный (<24 ч) уровень НСЕ выше у пациентов с корковыми очагами, чем с подкорковыми Прямая связь между уровнем НСЕ с тяжестью инсульта на 7-е сутки и тяжестью функционального исхода через 3 мес	Сеул, Южная Корея	S. Oh и соавт., 2002 [46]
ИИ (81)	СК	Уровень НСЕ в первые 24 ч повышен по сравнению с контролем. Прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта на 7-е сутки Прямая связь между уровнем НСЕ и объемом инфаркта	Сеул, Южная Корея	S. Oh и соавт., 2003 [47]

Продолжение таблицы «Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор». см. на след. странице

«Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор». *Продолжение*

Вид инсульта (размер выборки, *n*)	Биоматериал	Уровень НСЕ и выявленные связи	Место проведения исследования	Авторы, год [источник]
ИИ (38)	СК	Уровень НСЕ повышен по сравнению с контролем. Прямая связь между уровнем НСЕ и объемом инфаркта. Уровень НСЕ выше у пациентов с корковыми очагами, чем с подкорковыми Прямая связь с неблагоприятным клиническим исходом через 3 и 6 мес	Шанхай, Китай	Y. Wu и соавт., 2004 [21]
ИИ (32)	СК	Уровень НСЕ сильно коррелирует с тяжестью неврологического дефицита, а также с объемом инфаркта	Магдебург, Германия	M. Wunderlich и соавт., 2004 [48]
ИИ (55)	СК, ЦСЖ	Уровень НСЕ в течение первых 7 сут повышен по сравнению с контролем Прямая связь между уровнем НСЕ и объемом инфаркта, степенью неврологического и функционального дефицита	Белград, Сербия	V. Selakovic и соавт., 2005 [43]
ИИ (66)	СК	Первое повышение НСЕ через 2—3 ч после появление первых симптомов, затем снижение с последующим повторным увеличением на 5-е сутки Прямая корреляция между уровнем НСЕ и функциональным исходом при выписке, функциональной инвалидностью через 90 сут	Магдебург, Германия	M. Wunderlich и соавт., 2006 [30]
ИИ (359)	СК	Пик концентрации НСЕ через 24 ч имел прямую связь с тяжестью неврологического дефицита Не было выявлено разницы в уровне НСЕ у пациентов в зависимости от тромболитической терапии При тромболитической терапии нет связи уровня НСЕ с функциональным исходом через 90 сут	Цинциннати, США	E. Jauch и соавт., 2006 [7]
ИИ (63)	СК	Прямая связь между уровнем НСЕ на 3-и и 6-е сутки, тяжестью при поступлении и функциональным исходом Прямая связь между уровнем НСЕ на 6-е сутки и объемом инфаркта	Мюнхен, Германия	S. Geiger и соавт., 2007 [49]
ИИ (66)	СК	Уровень НСЕ в первые 48 ч повышен по сравнению с контролем Пик концентрации на 5-е сутки Восстановление уровня НСЕ к 18-м суткам Прямая связь с тяжестью инсульта и объемом очага	Фошань, Китай	H. Zhan и соавт., 2008 [25]
ИИ (42)	СК	Уровень НСЕ в первые 24 ч повышен по сравнению с контролем. Прямая связь с тяжестью инсульта и функциональным исходом на 21-е сутки	Москва, Россия	П.Р. Камчатов и соавт., 2009 [31]
ИИ (60)	СК	Прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта	Екатеринбург, Россия	Г.М. Карякина и соавт., 2009 [52]
ИИ (224), ГИ (44)	СК	Пиковые значения НСЕ выявлены через 72 ч при ИИ и через 24 ч при ГИ Прямая связь между концентрацией НСЕ, тяжестью инсульта и функциональным исходом через 3 мес	Сантьяго де Компостела, Испания	D. Brea и соавт., 2009 [22]
ИИ (83), ГИ (14)	СК	Уровень НСЕ в первые 24 ч повышен по сравнению с контролем Не выявлено существенных различий в уровнях НСЕ между пациентами с ИИ и ГИ	Хальмстад, Швеция	J. Undén и соавт., 2009 [36]
ИИ (54)	СК	Повышенный уровень НСЕ через 12 ч увеличивает риск неблагоприятного исхода через 3 мес в 2,4 раза, через 24 и 72 ч — в 10,2 раза	Варшава, Польша	H. Sienkiewicz-Jarosz и соавт., 2009 [59]
ИИ (50)	СК, слюна	Концентрации НСЕ в слюне и в СК были значительно выше, чем в группе здорового контроля Пороговое значение НСЕ для слюны 3,7 мкг/л с точностью 80%; для СК 13,1 мкг/л с точностью 90%	Шарджа, ОАЭ	N. Al-Rawi и соавт., 2009 [34]
ИИ (71)	СК	Уровни НСЕ в крови на 4-е сутки ИИ были значительно выше, чем в контрольной группе Нет связи НСЕ с объемом очага, тяжестью неврологического дефицита или клиническим исходом	Варшава, Польша	M. Kaca-Oryńska и соавт., 2010 [56]

Продолжение таблицы «Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор». см. на след. странице

«Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор». *Продолжение*

Вид инсульта (размер выборки, *n*)	Биоматериал	Уровень НСЕ и выявленные связи	Место проведения исследования	Авторы, год [источник]
ИИ (75)	СК, ЦСЖ	Средние и пиковые значения НСЕ в ЦСЖ, но не в СК, выше у пациентов с плохим исходом Уровень НСЕ был выше как в СК, так и в ЦСЖ у пациентов, имевших осложнения в виде инфаркта мозга и внутричерепной гипертензии	Регенсбург, Германия	S. Moritz и соавт., 2010 [44]
ИИ (89)	ЦСЖ	Нет различий в уровне НСЕ между пациентами с инсультом и контрольной группой Нет связи НСЕ с объемом очага и тяжестью инсульта при поступлении	Антверпен, Бельгия	R. Brouns и соавт., 2010 [41]
ИИ (150)	СК	Прямая связь между уровнем НСЕ, тяжестью при поступлении и плохим исходом на 7-е сутки	Индор, Индия	A. Bharosay и соавт., 2012 [53]
ИИ (44), ГИ (17)	СК	Уровень НСЕ между 12 и 48 ч ИИ выше, чем в группе контроля Уровень НСЕ при ГИ выше, чем при ИИ Нет связи с тяжестью инсульта при поступлении Уровень НСЕ связан с функциональным неврологическим исходом через 60 сут	Гавана, Куба	S. González-García и соавт., 2012 [37]
ИИ (75)	СК	Прямая связь между концентрацией НСЕ в 1-е сутки и объемом инфаркта Отрицательная связь между тяжестью инсульта и концентрацией НСЕ в 1-е сутки Прямая связь между уровнем НСЕ в 1-е сутки и функциональным неврологическим исходом на 30-е сутки	Уттар-Прадеш, Индия	S. Zaheer и соавт., 2013 [50]
ГИ (САК) (18)	СК, ЦСЖ	Нет связи уровня НСЕ ни с вазоспазмом, ни со вторичной церебральной ишемией	Франкфурт, Германия	C. Jung и соавт., 2013 [38]
ИИ (75)	СК	Уровень НСЕ в первые 72 ч повышен по сравнению с контролем Прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта	Дели, Индия	H. Singh и соавт., 2013 [55]
ИИ (595)	СК	Низкие уровни НСЕ в течение 12 ч от начала инсульта ассоциированы с меньшим объемом инфаркта мозга	Сантьяго де Компостела, Испания	M. Rodríguez-Yáñez и соавт., 2013 [51]
ИИ (83)	СК	Появление второго пика повышения НСЕ в течение 1-й недели увеличивает риск геморрагической трансформации в 6,8 раза	Сеул, Корея	B. Kim и соавт., 2014 [62]
ИИ (88), ГИ (32)	СК	Уровень НСЕ в первые 72 ч повышен по сравнению со здоровым контролем Уровень НСЕ при ГИ значимо выше, чем при ИИ Прямая связь между уровнем НСЕ, тяжестью и краткосрочным исходом	Индор, Индия	A. Pandey и соавт., 2014 [39]
ИИ (67)	СК	Прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта. При тромболитической терапии более низкие уровни НСЕ ассоциированы с благоприятным функциональным исходом через 90 сут	Шанхай, Китай	K. Lu и соавт., 2015 [61]
ГИ (35)	СК	Уровень НСЕ в первые 24 ч повышен по сравнению со здоровым контролем Нет значимых различий в уровне НСЕ на 5-е сутки по сравнению со здоровым контролем	Элязыг, Турция	Ö. Alatas и соавт., 2015 [40]
ИИ (31)	СК	Уровень НСЕ в течение первых 7 сут повышен по сравнению с контрольной группой Пик концентрации на 4-е сутки у пациентов с хорошим краткосрочным исходом на 7—10-е сутки Непрерывное нарастание уровня НСЕ у пациентов с плохим краткосрочным исходом на 7—10-е сутки	Кельн, Германия	W. Haupt и соавт., 2016 [58]
ИИ (104)	СК	Повышенный уровень НСЕ у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом и у умерших впоследствии. Значимых отличий в уровне НСЕ у пациентов с диабетом и без диабета выявлено не было	Нагпур, Индия	A. Nayak и соавт., 2016 [32]

Продолжение таблицы «Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор». см. на след. странице

«Характеристика исследований НСЕ, включенных в обзор». *Окончание*

Вид инсульта (размер выборки, *n*)	Биоматериал	Уровень НСЕ и выявленные связи	Место проведения исследования	Авторы, год [источник]
ИИ (24)	СК	Нет значимых различий в уровне НСЕ в первые 4,5 ч ИИ по сравнению со здоровым контролем Нет связи с тяжестью инсульта при поступлении и выписке, но есть прямая связь на 3-и сутки инсульта	Пермь, Россия	О.В. Дементьева и соавт., 2017 [54]
ИИ (80)	СК	Уровень НСЕ в первые 72 ч повышен по сравнению с контрольной группой Прямая связь между уровнем НСЕ в первые 72 ч и тяжестью инсульта на 7-е сутки	Ипох, Малайзия	A. Bharosay и соавт., 2018 [60]
ИИ (56)	СК	Нет значимых различий в уровне НСЕ в первые 72 ч ИИ по сравнению со здоровым контролем Нет связи с тяжестью инсульта при поступлении и выписке Нет связи с функциональным неврологическим исходом через 3 мес	Тыргу-Муреш, Румыния	A. Huţanu и соавт., 2018 [57]

возникало позднее у пациентов с ИИ с большими инфарктами (p=0,0035). Наблюдалась корреляция между объемом инфаркта и уровнем НСЕ в СК через 48 и 96 ч после дебюта заболевания (r=0,27, p=0,015 и r=0,27, p=0,015 соответственно); с объемом кровоизлияния существенной корреляции выявлено не было. Был сделан вывод о том, что забор проб на НСЕ должен продолжаться, по крайней мере, у пациентов с большими инфарктами, дольше 4 сут.

Интересно отметить, что в 3 исследованиях уровень НСЕ при ИИ был выше у пациентов с корковыми очагами, чем с подкорковыми [21, 33, 46].

H. Schaarschmidt и соавт. [35] сообщили, что в случаях церебрального инфаркта или внутримозгового кровоизлияния с вторичным разрушением нейронов (например, из-за злокачественного отека) повышение концентрации НСЕ в плазме предшествовало изменению клинических или других диагностических параметров. Кроме того, уровень НСЕ был выше у пациентов в остром периоде ИИ с развитием мультиинфарктной деменции [42].

Следовательно, НСЕ целесообразно использовать для оценки объема поражения ткани головного мозга, а при наблюдении этого показателя в динамике можно определять степень гибели нейронов даже без повторного проведения нейровизуализационных исследований.

НСЕ и тяжесть инсульта

В 24 исследованиях определялась связь уровня НСЕ с тяжестью инсульта, при этом в 20 из них эта связь была положительной как при ИИ, так и при ГИ.

Пиковые уровни НСЕ достоверно коррелировали с показателями по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) при поступлении (первые 72 ч) (p<0,05) и баллами по шкале Rankin при выписке (p<0,05) [7, 22, 26, 52—55].

S. Geiger и соавт. [49] проверяли уровень НСЕ у пациентов с ИИ ежедневно в течение 1-й недели. Была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем НСЕ на 3-и и 6-е сутки и индексом Barthel при поступлении (r=–0,423, p=0,0009 и r= –0,448, p=0,0007), что свидетельствует о более тяжелом неврологическом дефиците при повышенном уровне НСЕ.

V. Selakovic и соавт. [43] (Белград, Сербия) сообщили о значительной корреляции между степенью неврологического и функционального дефицита и концентрацией НСЕ как в ЦСЖ (r=0,828, r=0,735, r=0,796 соответственно; p<0,001), так и в плазме (r=0,810, r=0,681, r=0,783 соответственно; p<0,001).

Лишь в 4 исследованиях связи уровня НСЕ с тяжестью инсульта получено не было (3 — в СК [37, 56, 57] и 1 — в ЦСЖ [41]).

Таким образом, уровень НСЕ может быть использован не только для контроля степени повреждения мозговой ткани, но и в качестве средства для мониторинга эффективности терапии и осложнений.

НСЕ как прогностический маркер исхода инсульта

Данные о связи между повышенным уровнем НСЕ и неблагоприятным клиническим исходом были представлены в 28 из 45 исследований, при этом лишь в 4 эта связь была отрицательной [5, 27, 45, 56], в остальных 24 — положительной.

R. Cunningham и соавт. [45] анализировали уровень НСЕ в СК через 24, 48, 72 и 96 ч после начала заболевания. Концентрация НСЕ в СК сравнивалась с клиническим исходом, определяемым по шкале Глазго, но значимых различий максимального уровня НСЕ между пациентами, имеющими 1—3 и 4—5 баллов, не было.

Были получены положительные корреляции между сывороточными концентрациями НСЕ и функциональным исходом при выписке, а также при концентрациях НСЕ выше 14,85 мкг/л через 96 ч после начала инсульта и плохим функциональным исходом через 90 сут [30].

W. Haupt и соавт. [58] (Кельн, Германия) анализировали уровень НСЕ в СК ежедневно в течение 6 сут с момента заболевания у пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии. Краткосрочный исход оценивали по модифицированной шкале Rankin на 7—10-е сутки. Уровень НСЕ был выше у пациентов с инсультом, чем в контрольной группе. В группе с плохим исходом был отмечен непрерывный рост уровня НСЕ в течение всего времени наблюдения. Пик концентрации НСЕ у пациентов с хорошим краткосрочным исходом приходился на 4-е сутки.

Исследование H. Sienkiewicz-Jarosz и соавт. [59] показало, что существенными независимыми предикторами исхода у пациентов с ИИ через 3 мес после начала заболевания (шкала Rankin) были: уровень НСЕ через 12 ч от по-

явления симптомов (ОШ 2,4; 95% ДИ 0,7—8,1; p=0,037), через 24 ч (ОШ 10,2; 95% ДИ 2,4—43,2; p=0,0007) и через 72 ч (ОШ 10,2; 95% ДИ 2,3—45,0; p=0,0001), что отражало существенный риск неблагоприятного функционального исхода при повышенном уровне НСЕ.

A. Bharosay и соавт. [60] при оценке тяжести состояния по шкале NIHSS на 7-е сутки после проявления симптомов инсульта у пациентов с гипертонической болезнью и дислипидемией выявили более худший результат больных с более высоким уровнем НСЕ.

K. Lu и соавт. [61] (Шанхай, Китай) изучали уровень сывороточной НСЕ у пациентов с ИИ, получавших внутривенный активатор плазминогена рекомбинантного типа (rt-PA) в течение 4,5 ч после начала заболевания и пришли к выводу, что более низкие уровни сывороточной НСЕ ассоциировались с благоприятным исходом, оцененным по NIHSS через 90 сут. Напротив, E. Jauch и соавт. [7] не обнаружили разницы в уровне НСЕ у пациентов, получавших внутривенный rt-PA, и функционального исхода через 90 сут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень НСЕ можно использовать в качестве показателя клинического прогноза ИИ, однако он не позволяет прогнозировать объем церебрального ишемического очага после проведения системного тромболизиса.

C. Jung и соавт. [38] определяли уровень НСЕ в СК и ЦСЖ у пациентов с ГИ (САК) и вторичным ишемическим повреждением головного мозга в результате церебрального вазоспазма и выявили, что НСЕ не коррелирует ни с вазоспазмом, ни с церебральной ишемией.

B. Kim и соавт. [62] из медицинского центра Асан (Сеул, Корея) оценивали уровни НСЕ в СК больных в остром периоде ИИ последовательно в течение 1-й недели после поступления. У пациентов с двумя пиками НСЕ частота мерцательной аритмии и геморрагической трансформации была значимо повышена (p=0,02). Кроме того, второй пик НСЕ и начальный объем повреждения были независимо связаны с геморрагической трансформацией (ОШ 6,844 и 1,024, p=0,04 и 0,02 соответственно). Ученые пришли к выводу, что последовательный анализ НСЕ во время острого периода ИИ полезен для мониторинга геморрагической трансформации.

Имеющиеся данные позволяют рассматривать НСЕ в качестве прогностического биомаркера при инсульте.

Возможность использования НСЕ для дифференциальной диагностики ГИ и ИИ

В литературе имеются противоречивые данные об уровнях НСЕ при сравнении пациентов с ИИ и ГИ. Так R. Cunningham и соавт. [23] сообщили о том, что при ИИ уровень НСЕ в СК значимо выше, чем при ГИ через 48 ч (p=0,0003) и 72 ч (p=0,04), тогда как данные A. Pandey и соавт. [39] свидетельствовали об обратном: при ГИ значение НСЕ выше, чем при ГИ, в первые 72 ч (p<0,001). При этом R. Butterworth и соавт. [28] выявили незначительно более высокие показатели НСЕ при ГИ, чем у пациентов с ИИ (p=0,082), такие же результаты получили S. González-García и соавт. [37]. J. Undén и соавт. [36] вообще не обнаружили значимых различий.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что НСЕ в качестве маркера не подходит для дифференциальной диагностики ИИ и ГИ.

Обсуждение

Поиск и определение значимости лабораторных диагностических маркеров, несомненно, является на сегодняшний день одним из приоритетов в исследованиях, посвященных инсульту.

Определение уровня НСЕ в СК и в ЦСЖ является относительно несложной и быстро выполнимой процедурой. Проведенный анализ литературы показал, что НСЕ можно считать подходящим на роль биомаркера инсульта, хотя назвать его специфичным и высокочувствительным нельзя. Этот показатель не позволяет дифференцировать ишемический и геморрагический процесс при инсульте, однако имеющиеся данные проведенных исследований свидетельствуют о возможности применения НСЕ для определения степени разрушения мозговой ткани как в первые часы инсульта, так и в динамике. Кроме того, анализ концентрации НСЕ может быть полезен для мониторинга течения заболевания, отслеживания усугубления патологического процесса и увеличения размера очага, а также для контроля эффективности проводимой терапии. Ценным можно считать прогностический потенциал НСЕ, использование которого может способствовать раннему предотвращению осложнений и определению персонифицированных подходов к терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(9):501-512. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.107
2. Saengen AK, Christenson RN. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation and treatment. *Clin Chem.* 2010;56(1):21-33. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133801
3. Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2009;3(4):363-383. https://doi.org/10.2217/bmm.09.30
4. Castellanos M, Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(suppl 1):7-15. https://doi.org/10.1159/000107374
5. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:1956-1960. https://doi.org/10.1161/01.str.28.10.1956
6. Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, Copeland KR. Serum markers of cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998;7:234-241. https://doi.org/10.1016/s1052-3057(98)80032-3
7. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR. 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;37(10):2508-2513. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e

8. Schoerkhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, Spitzauer S, Laggner AN. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 1999;30:1598-1603. https://doi.org/10.1161/01.str.30.8.1598
9. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):369-374. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.01021.x
10. Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, Abraha HD, Cobbe SM, O'Carroll RE, Deary I, Fox KA. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. *Heart*. 2007;93:1268-1273. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.091314
11. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kästner S, Böker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci*. 2006;13:834-840. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.030
12. Celtik C, Acunaş B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2004;26:398-402. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.007
13. Einav S, Kaufman N, Algur N, Kark JD. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an aid to clinical decision making. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:304-311. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.020
14. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(4):213-219. https://doi.org/10.1159/000087701
15. Hardemark HG, Persson L, Bolander HG, Hillered L, Olsson Y, Pahlman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke*. 1988;19(9):1140-1144. https://doi.org/10.1161/01.str.19.9.1140
16. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, Pahlman S, Persson L. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg*. 1989;71(5 Pt 1):727-731. https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.5.0727
17. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron specifi c enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res*. 1992;577:249-252. https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90280-m
18. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein EH. Neuron-specifi c enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res*. 1993;623:77-82. https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90012-c
19. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987;18(5):911-918. https://doi.org/10.1161/01.str.18.5.911
20. Gruener N, Gross B, Gozlan O, Barak M. Increase in superoxide dismutase after cerebro-vascular accident. *Life Sci*. 1994;54:711-713. https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)90159-7
21. Wu YC, Zhao YB, Lu CZ, Qiao J, Tan YJ. Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term functional outcome after acute cerebral infarction: prospective study. *Hong Kong Med J*. 2004;10(4):251-254.
22. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Cristobo I, Rodríguez-González R, Rodríguez-Yañez M, Moldes O, Agulla J, Leira R, Castillo J. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1513-1518. https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.337
23. Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinstry S, Lawson JT, Johnston CF, Hawkins SA, Buchanan KD. Serum neurone-specifi c enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:298-303. https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.129282.x
24. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, Cunningham RT, Korf J. Neurone-specifi c enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest*. 1999;29:6-11. https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1999.00408.x
25. Zhan HT, Chen G. Changes of plasma cross-linked D-dimer and neuron-specific enolase in patients with cerebral infarction. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2008;28(7):1226-1228. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676270
26. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162:1139-1140.
27. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profi le and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1997;148:101-105. https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)05351-8
28. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite J, Peters TJ, Bath PM. Serum neuron-specifi c enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke: an enzymatic test for predicting outcome? *Stroke*. 1996;27:2064-2068. https://doi.org/10.1161/01.str.27.11.2064
29. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke*. 1999;30:1190-1195. https://doi.org/10.1161/01.str.30.6.1190
30. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(6):558-563. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.12.006
31. Камчатнов П.Р., Рулева Г.Ю., Дукин С.Ф. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(5-2): 69-72. Kamchatov PR, Ruleva GYu, Dukin SF. Neurospecific proteins and autoantibodies in serum of patients with acute ischemic strok. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(5 suppl 2):69-72. (In Russ.).
32. Nayak AR, Badar SR, Lande N, Kawle AP, Kabra DP, Chandak NH, Raje DV, Singh LR, Daginawala HF, Kashyap RS. Prediction of outcome in diabetic acute ischemic stroke patients: a hospital-based pilot study report. *Ann Neurosci*. 2016;23:199-208. https://doi.org/10.1159/000449480
33. Sulter G, Elting JW, De Keyser J. Increased serum neuron specifi c enolase concentrations in patients with hyperglycemic cortical ischemic stroke. *Neurosci Lett*. 1998;253:71-73. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00595-3
34. Al-Rawi NH, Atiyah KM. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(12):1519-1524. https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.345
35. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specifi c enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1994;25:558-565. https://doi.org/10.1161/01.str.25.3.558
36. Undén J, Strandberg K, Malm J, Campbell E, Rosengren L, Stenflo J, Norrving B, Romner B, Lindgren A, Andsberg G. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol*. 2009;256(1):72-77. https://doi.org/10.1007/s00415-009-0054-8
37. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínz C, Hernández-Díaz Z, Arteche-Prior M, Pando-Cabrera A, Fernández-Novales C. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1302-1307. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094
38. Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. CSF and serum biomarkers focusing on cerebral vasospasm and ischemia after subarachnoid hemorrhage. Stroke research and treatment. *Stroke Res Treat*. 2013;560305. https://doi.org/10.1155/2013/560305
39. Pandey A, Shrivastava AK, Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. *Neurochem Res*. 2014;39(8):1426-1432. https://doi.org/10.1007/s11064-014-1328-9
40. Alatas ÖD, Gürger M, Ateşçelik M, Yildiz M, Demir CF, Kalayci M, Ilhan N, Acar E, Ekingen E. Neuron-Specific Enolase, S100 Calcium-Binding Protein B, and Heat Shock Protein 70 Levels in Patients With Intracranial Hemorrhage. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2007. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002007
41. Brouns R, De Vil B, Cras P, De Surgeloose D, Mariën P, De Deyn PP. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry*. 2010;56(3):451-458. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.134122
42. Li Y, Wang X, Yang Z. Neuron-specific enolase in patients with acute ischemic stroke and related dementia. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(3):221-223.

43. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci.* 2005;12(5):542-547. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.07.019

44. Moritz S, Warnat J, Bele S, Graf BM, Woertgen C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(1):21-31. https://doi.org/10.1097/ana.0b013e3181bdf50d

45. Cunningham RT, Young IS, Winder J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD. Serum neurone specifi c enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest.* 1991;21:497-500. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1991.tb01401.x

46. Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Kim WJ. The effect of initial serum neuron-specific enolase level on clinical outcome in acute carotid artery territory infarction. *Yonsei Med J.* 2002;43(3):357-362. https://doi.org/10.3349/ymj.2002.43.3.357

47. Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Choi YC, Kim WJ. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specifi c enolase level. *Arch Neurol.* 2003;60:37-41. https://doi.org/10.1001/archneur.60.1.37

48. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2004;227(1):49-53. https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.08.005

49. Geiger S, Holdenrieder S, Stieber P, Hamann GF, Bruening R, Ma J, Nagel D, Seidel D. Nucleosomes as a new prognostic marker in early cerebral stroke. *J Neurol.* 2007;254(5):617-623. https://doi.org/10.1007/s00415-006-0407-5

50. Zaheer S, Beg M, Rizvi I, Islam N, Ullah E, Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(4):504-508. https://doi.org/10.4103/0972-2327.120442

51. Rodrígues-Yáñez M, Castellanos M, Sobrino T, Brea D, Ramos-Cabrer P, Pedraza S, Castiñeiras JA, Serena J, Dávalos A, Castillo J, Blanco M. Interleukin-10 facilitates the selection of patients for systemic thrombolysis. *BMC Neurology.* 2013;13:62. https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-62

52. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А., Гурарий Н.М. Соотношение уровня нейрон-специфической енолазы и мозгового кровотока при полушарном ишемическом инсульте. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009;1(2):37-42.
Karyakina GM, Nadezhdina MV, Hinko MA, Gurariy NM. Parity of level neuron-specific enolase and a brain blood-groove at hemispheric ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2009;1(2):37-42. (In Russ.).

53. Bharosay A, Bharosay VV, Varma M, Saxena K, Sodani A, Saxena R. Correlation of Brain Biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with Degree of Disability and Neurological Worsening in Cerebrovascular Stroke. *Indian J Clin Biochem.* 2012;27(2):186-190. https://doi.org/10.1007/s12291-011-0172-9

54. Дементьева О.В., Старикова Н.Л. Клинические корреляции показателя нейрон-специфической энолазы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболизиса. *Уральский медицинский журнал.* 2017;1(145):32-36.
Dementeva OV, Starikova NL. Clinical correlations of neuron-specific enolase in patients with first-ever ischemic stroke after systemic thrombolysis. *Ural Medical Journal.* 2017;1(145):32-36. (In Russ.).

55. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta.* 2013;419:136-138. https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.014

56. Kaca-Oryńska M, Tomasiuk R, Friedman A. Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol.* 2010;44(5):459-463. https://doi.org/10.1016/s0028-3843(14)60136-5

57. Huţanu A, Iancu M, Bălaşa R, Maier S, Dobreanu M. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1228-1236. https://doi.org/10.1038/aps.2018.26

58. Haupt WF, Chopan G, Sobesky J, Liu WC, Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J Neurophysiol.* 2016;115(3):1273-1278. https://doi.org/10.1152/jn.01012.2015

59. Sienkiewicz-Jarosz H, Gałecka-Wolska M, Bidziński A, Turzyńska D, Sobolewska A, Lipska B, Płaźnik A, Ryglewicz D. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2009;43(2):126-133.

60. Bharosay A, Bharosay VV, Saxena K, Varma M. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(2):178-183. https://doi.org/10.1007/s12291-017-0664-3

61. Lu K, Xu X, Cui S, Wang F, Zhang B, Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci.* 2015;359(1-2):202-206. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.034

62. Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, Kim NY, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(9):2437-2443. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020

Поступила 08.04.19

Received 08.04.19

Принята к печати 15.05.19

Accepted 15.05.19