

УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100 – ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ИСХОДОВ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ЕРМАКОВ СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, врач-невролог, врач по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Россия, 355000, Ставрополь, ул. Семашко, 1, e-mail: s.v.yermakov@yandex.ru

МОЖЕЙКО РОСТИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольской государственной медицинский университет», Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: rost-m@rambler.ru

БАТУРИЧ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольской государственной медицинский университет», Россия, 355000, Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: v_baturin@mail.ru

БЕЛОКОНЬ ОЛЕГ СЕРГЕЕВИЧ, врач по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Россия, 355000, Ставрополь, ул. Семашко, 1, e-mail: bos-ol@yandex.ru

Реферат. Цель исследования – изучить вариабельность титра антител к белку S-100 в крови пациентов с острым ишемическим инсультом и определить их влияние на динамику заболевания. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения и начальными проявлениями дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника. Методом иммуноферментного анализа проводилось определение титра аутоантител к белку S-100 у 84 пациентов. Использовались шкала инсульта National Institutes of Health Stroke Scale (NIH SS) и шкала Alberta stroke program early CT score (ASPECTS). **Результаты и их обсуждение.** Установлена прямая взаимосвязь между тяжестью ишемического инсульта и титром антител к белку S-100. Наивысшее значение титра антител к белку S-100 получены у пациентов с оценкой по NIH SS ≥ 10 баллов. У пациентов с оценкой по шкале ASPECTS ≤ 6 баллов выявлена аналогичная закономерность. Также установлено, что повышение титра аутоантител к S-100 является предиктором значительного повреждения вещества головного мозга ($p < 0,05$). **Выводы.** Экспериментально установлены пороговые значения титра аутоантител к белку S-100, позволяющие прогнозировать течение заболевания: исходное значение более 200 мкг/мл является предиктором сохранения тяжелого неврологического дефицита. В то же время значения менее 150 мкг/мл являются прогностически благоприятными как для исхода заболевания, так и для дальнейшего реабилитационного лечения.

Ключевые слова: белок S-100, нейроспецифические белки, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт.

Для ссылки: Уровень аутоантител к белку S-100 – возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения / С.В. Ермаков, Р.А. Можейко, В.А. Батурич, О.С. Белоконов // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 6. – С. 11–15. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).11-15.

S-100 PROTEIN AUTOANTIBODY LEVEL AS A POSSIBLE OUTCOME PREDICTOR IN ACUTE STROKE

ERMAKOV SERGEY V., neurologist, specialist on X-ray and endovascular methods of diagnosis and treatment of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment of Stavropol Regional Clinical Hospital, Russia, 355000, Stavropol, Semashko str., 1, e-mail: s.v.yermakov@yandex.ru

MOZHEIKO ROSTISLAV A., C. Med. Sci., associate professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: rost-m@rambler.ru

BATURIN VLADIMIR A., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of clinical pharmacology of Stavropol State Medical University, Russia, 355000, Stavropol, Mir str., 310, e-mail: v_baturin@mail.ru

BELOKON OLEG S., specialist on X-ray and endovascular methods of diagnosis and treatment, Head of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment of Stavropol Territorial Clinical Hospital, Russian, 355000, Stavropol, Semashko str., 1, e-mail: bos-ol@yandex.ru

Abstract. Aim. The aim of the research was to study the variability in blood S-100 protein antibody titer in patients with acute ischemic stroke and to determine their effects on the course of the disease. **Material and methods.** The patients with acute cerebrovascular accident and with initial manifestations of degenerative-dystrophic diseases of the spine have been enrolled in the study. ELISA immunoassay was used to determine S-100 protein antibody titer in 84 patients. National Institutes of Health Stroke Scale (NIH SS), and ASPECTS (Alberta stroke program early CT score) scales have been applied. **Results and discussion.** Direct relationship was established between the severity of ischemic stroke and the S-100 protein antibody titer. The highest S-100 protein antibody titer was seen in patients with NIH rating of SS ≥ 10 points. A similar pattern was revealed in patients with ASPECTS score of 6 points. It was also found that an increase in S-100 protein antibody titer is a predictor of significant brain damage ($p < 0,05$). **Conclusion.** The threshold S-100 protein antibody titer was experimentally established to predict the course of the disease. An initial value of more than 200 $\mu\text{g/ml}$ is a predictor of severe neurological deficit persistence. At the same time, the values less than 150 $\mu\text{g/ml}$ are predicatively favorable both for the outcome of the disease and for the further rehabilitation.

Key words: S-100 protein, neurospecific proteins, acute stroke, autoantibodies.

For reference: Ermakov SV, Mozheiko RA, Baturin VA, Belokon OS. S100 protein autoantibody level as a possible outcome predictor in acute stroke. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (6): 11–15. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).11-15.

Введение. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) аневризматической этиологии занимает одно из ведущих мест в структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. На протяжении нескольких десятилетий ОНМК является одной из наиболее распространенных причин смертности и инвалидизации, достигая максимальных значений при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии (до 45%) [1, 3].

Внедрение современных дорогостоящих диагностических методик, таких как мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография, электрофизиологическое обследование, далеко не всегда является доступными в амбулаторном звене здравоохранения и часто в специализированных, но не имеющих прямого отношения к неврологии стационарах [4, 5]. Кроме того, наиболее часто используемые в дебюте инсульта методы нейровизуализации, в частности мультиспиральная компьютерная томография без перфузионного режима, оказываются неэффективными, так как на столь раннем этапе морфологический субстрат инсульта только начинает формироваться [6, 7, 8]. Поэтому проблему выбора тактики ведения пациентов и своевременного начала лечения по-прежнему нельзя считать решенной. В большей степени это касается распознавания и ведения стертых и малосимптомных клинических форм острого нарушения мозгового кровообращения [9, 10].

Цель исследования – изучить динамику титра антител к белку S-100 в крови пациентов с ОНМК и определить их влияние на динамику заболевания.

Материал и методы. В ходе исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) выполнено определение титра аутоантител к белку S-100 у 84 пациентов (две группы пациентов).

В 1-ю группу вошли 55 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, во 2-ю (группу контроля) были включены 29 пациентов с начальными проявлениями дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника.

Пациенты 1-й группы поступили в стационар в течение 3–12 ч от возникновения первых симптомов заболевания, им выполнено клиническое и неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, доплерографическое исследование брахиоцефальных артерий. При поступлении в стационар и на 3–5-е сут от дебюта заболевания у пациентов брали кровь из периферической вены.

Для определения степени тяжести ОНМК использовались шкала инсульта National Institutes of Health Stroke Scale (NIH SS) и шкала Alberta stroke program early CT score (ASPECTS). Уровень антител к белку S-100β определялся с помощью набора реагентов отечественного производства (ООО НПО «Иммунотэкс»). Полученные данные статистически обработаны с помощью программы BioStat 5,0 с применением критериев Манна – Уитни, Стюдента, корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. В контрольную группу вошли молодые пациенты с вертеброгенным болевым синдромом (до 35 лет) без острой и хрониче-

ческой сопутствующей патологии. Среднее значение титра ауто-АТ к белку S-100 в этой группе больных составило (20,0±3,1) мкг/мл.

Пациенты с ишемическим инсультом (n=55) составили основную группу. Средний возраст составил (58,9±2,31) года (табл. 1).

Таблица 1

Популяционные характеристики исследуемых групп

Группа	Средний возраст, лет	Женщины, n	Мужчины, n
Основная (n=55)	58,9	26	29
Контрольная (n=29)	32,3	13	16

Тяжесть состояния пациентов основной группы по шкале инсульта NIH SS составляла от 1 до 18 баллов (в среднем 7,9). Для определения объема морфологического (ишемического) повреждения головного мозга применялась шкала ASPECTS – данный показатель в основной группе варьировал от 9 до 4, в среднем составляя 6,89 (табл. 2).

Таблица 2

Основные показатели и их динамические значения в группе пациентов с ОНМК

Показатель	Среднее значение, балл	
	При поступлении	В динамике
NIH SS	7,96±0,65	
ASPECTS	6,70±0,25	
Индекс мобильности Ривермид	10,2±0,35	12,6±0,36
Среднее значение титра ауто-АТ, мкг/мл	191,7±20,9	262,8±26,3

По уровню аутоантител при поступлении все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа – титр ауто-АТ до 200 мкг/мл, 2-я – пациенты с титром выше 200 мкг/мл (рис. 1). В 1-й группе среднее значение по шкале NIH SS составило 5,51 балла, по шкале ASPECTS – 7,25 балла. Во 2-й группе получены следующие средние значения: NIH SS – 10,24 балла, ASPECTS – 6,1 балла. Достоверно (p<0,01) установлено, что повышение титра аутоантител выше 200 мкг/мл и/или нарастание их титра в динамике более чем в 2 раза является предиктором неблагоприятного прогноза.

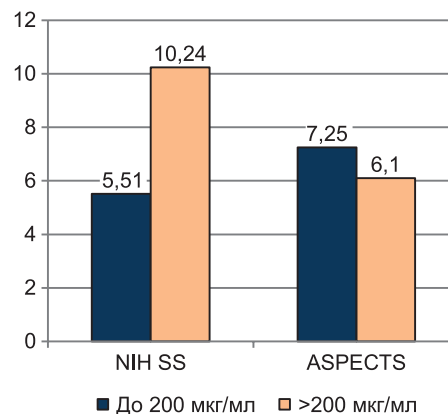


Рис. 1. Зависимость титра ауто-АТ к S-100 от тяжести ишемического инсульта и объема ишемического повреждения

Согласно классификации NIH SS в основной группе выделены следующие подгруппы: 3–8 баллов по NIH SS – неврологические нарушения легкой степени (32 пациента); 9–12 баллов – неврологические нарушения средней степени (10 пациентов); 13–15 баллов – тяжелые неврологические нарушения и 16–34 балла – неврологические нарушения крайней степени тяжести (13 пациентов) (рис. 2).

Во всех подгруппах выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь между титром аутоантител к S-100 при поступлении и в динамике с тяжестью инсульта по NIH SS. В подгруппе пациентов с легким неврологическим дефицитом при поступлении среднее значение титра ауто-АТ составило (123,7±16,41) мкг/мл, что достоверно ниже ($p < 0,05$)

аналогичного показателя у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести, у которых среднее значение составило (231,9±37,61) мкг/мл. В группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым неврологическим дефицитом значение титра аутоантител к S-100 при поступлении были максимальными – (384,8±67,12) мкг/мл. При определении титра аутоантител к S-100 в динамике на 3–5-е сут также установлено, что в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым неврологическим дефицитом среднее значение достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группах с легким и среднетяжелым дефицитом: (513,6±60,72) мкг/мл против (168,9±57,65) мкг/мл при легкой степени и (298,8±52,48) мкг/мл при неврологическом дефиците средней степени тяжести.

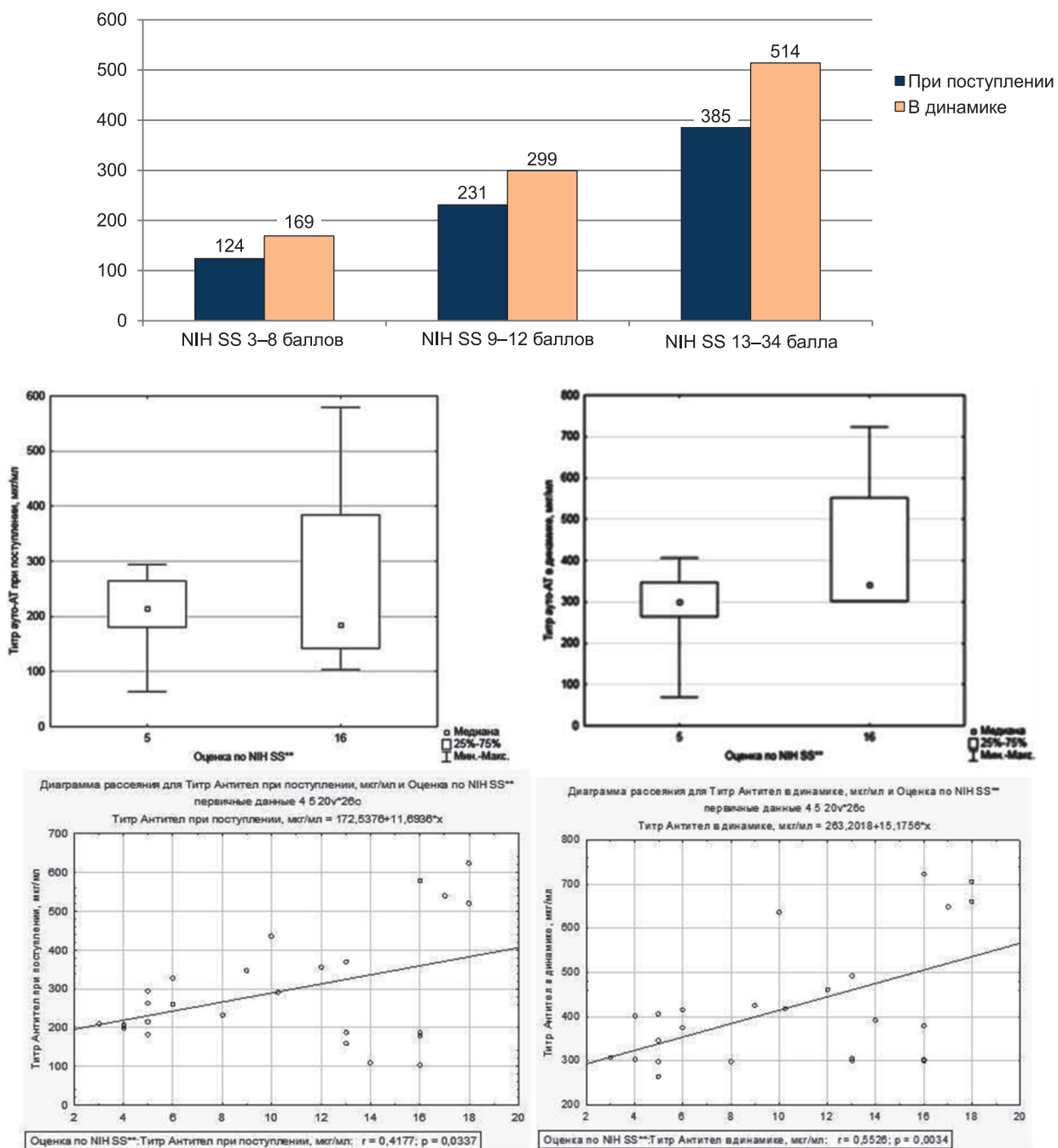


Рис. 2. Динамика титра ауто-АТ к S-100 в зависимости от тяжести ишемического инсульта по шкале NIH SS

Во всех подгруппах отмечено нарастание титра аутоантител к белку S-100. В подгруппе пациентов с легким неврологическим дефицитом при исследовании в динамике отмечено повышение титра аутоантител на 45,2 мкг/мл. У пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести прирост титра аутоантител составил 67,7 мкг/мл, а в подгруппе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым неврологическим дефицитом нарастание титра аутоантител составило 129,1 мкг/мл.

Вышеизложенные закономерности выявлены при сравнении морфологической картины (объема

ишемии по данным МСКТ) при оценке по шкале ASPECTS. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная умеренная взаимосвязь между титром аутоантител к белку S-100 при поступлении и в динамике с объемом повреждения головного мозга по шкале ASPECTS. Титры аутоантител к белку S-100 в подгруппе пациентов с оценкой по шкале ASPECTS ≤ 4 баллов ($n=9$) достоверно выше [среднее значение ($453,3 \pm 65,57$) мкг/мл], чем в подгруппах по шкале ASPECTS 5–7 баллов ($n=22$) – ($243,6 \pm 38,77$) мкг/мл и по шкале ASPECTS 8–9 баллов ($n=24$) – ($179,3 \pm 30,76$) мкг/мл (рис. 3).

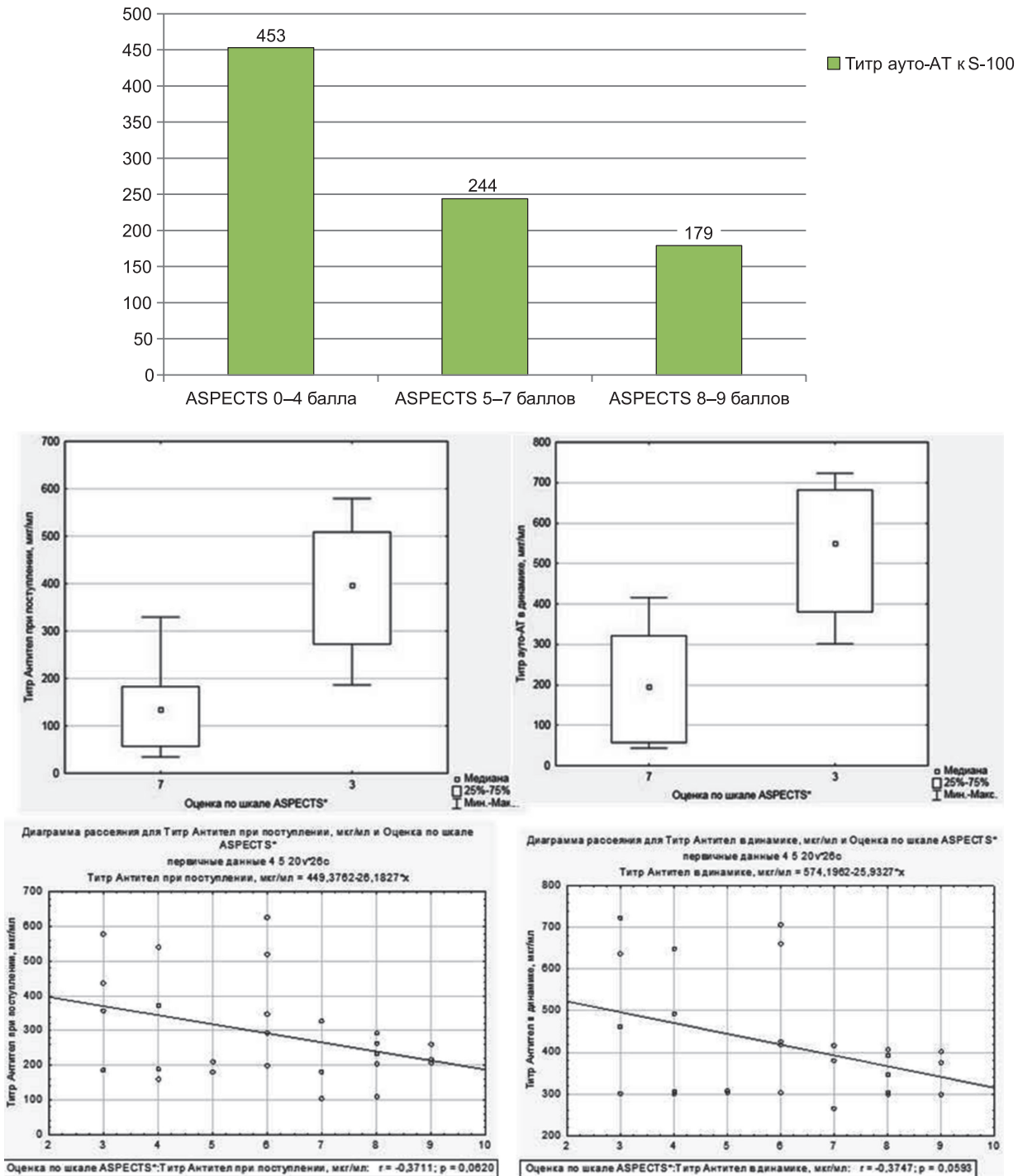


Рис. 3. Зависимость титра ауто-АТ к S-100 при поступлении и в динамике от объема морфологического повреждения головного мозга по шкале ASPECTS ($p=0,0137$ и $p=0,0213$)

Выводы. Таким образом, установлена прямая взаимосвязь ($p < 0,05$) между тяжестью ишемического инсульта и титром антител к белку S-100. Наивысшее значение титра антител к белку S-100 получены у пациентов с оценкой по NIH SS ≥ 10 баллов. У пациентов с оценкой по шкале ASPECTS ≤ 6 баллов выявлена аналогичная закономерность. Также достоверно ($p < 0,05$) установлено, что повышение титра аутоантител к S-100 является предиктором значительного повреждения головного мозга и, следовательно, более выраженного неврологического дефицита, что подтверждается максимальным значением прироста титра аутоантител к S-100 в подгруппе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым неврологическим дефицитом.

Экспериментально установлены пороговые значения титра аутоантител к белку S-100, позволяющие прогнозировать течение заболевания: исходное значение более 200 мкг/мл является предиктором сохранения тяжелого неврологического дефицита. В то же время значения менее 150 мкг/мл являются прогностически благоприятными как для исхода заболевания, так и для дальнейшего реабилитационного лечения.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова, М.М. Динамика титра аутоантител к основному белку миеллина в сыворотке крови больных, перенесших церебральный инсульт / М.М. Герасимова, А.В. Евдокимов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Прил. к журналу. – 2007. – Вып. 20. – С. 43–45.
2. Whiteley W. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke / W. Whiteley // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P.86–91.
3. Белоконь, О.С. Результаты рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условиях стационара / О.С. Белоконь, Р.А. Можейко, А.А. Слетов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С.176–178.
4. Fisher, C.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning / C.M. Fisher // Neurosurgery. – 1980. – Т. 6, № 1. – P.1–9.
5. Endovascular therapy for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / T. Kerz, S. Boor, A. Ulrich [et al.] // British Journal of Neurosurgery. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P.49–53.
6. McDougall, C.G. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial / C.G. McDougall, S.C. Johnston, A. Gholkar // Am. J. Neuroradiol. – 2014. – Vol. 35. – P.935–942.
7. Geographic Differences in Endovascular Treatment and Retreatment of Cerebral Aneurysms / A.S. Turk, S.C. Johnston, S. Hetts [et al.] // American Journal of

Neuroradiology November. – 2016. – Vol. 37 (11). – P.2055–2059.

8. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных шизофренией / В.А. Батурич, М.В. Батурина, Г.И. Мамцева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С.176–178.
9. Нейроспецифические белки как биомаркеры ишемического инсульта / Л.Л. Клименко, А.А. Турна, М.С. Савостина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 11, № 1. – С.55.
10. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study / T. Abboud, K.C. Mende, R. Jung [et al.] // World Neurosurg. – 2017. – Vol. 108. – P.669–675.

REFERENCES

1. Gerasimova MM. Dinamika titra autoantitel k osnovnomu belku mielina v sivorotke krovi bolnih perenesshix cerebralnii insult [The dynamics of antibodies to myelin basic protein in the serum of patients after cerebral stroke]. Jurnal neurologii i psihiatrii imeni SS Korsakova. [Neuroscience and Behavioral Physiology]. 2007; 20: 43-45.
2. Whiteley W. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. Stroke. 2012; 43: 86-91.
3. Belokon OS et al. Rezul'taty rentgenjendovaskuljarnyh metodov diagnostiki i lechenija bol'nyh s gemorragicheskim insul'tom anevrizmatischej jetilogii v uslovija stacionara [Results endovascular diagnosis and treatment of patients with hemorrhagic stroke aneurysmal etilogii in the hospital]. Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza [Medical news of North Caucasus]. 2016; 11 (1): 176-178. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11006
4. Fisher CM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980; 6 (1): 1-9.
5. Kerz T, Boor S, Ulrich A, Beyer Ch, Hechtner M, Mueller-Forell W. Endovascular therapy for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. British journal of neurosurgery. 2016; 30 (5): 49-53. DOI: 10.3109/02688697.2016.1173193.
6. McDougall CG, Claiborne Johnston S, Gholkar A. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial. Am J Neuroradiol. 2014; 35: 935–942. DOI: 10.3174/ajnr.A3857 pmid:24481333
7. Turk AS, Johnston SC, Hetts S, Mocco J, English J, Murayama Y, Prestigiacomo CJ, Lopes D, Gobin YP, Carroll K, McDougall C. Geographic Differences in Endovascular Treatment and Retreatment of Cerebral Aneurysms. American Journal of Neuroradiology. 2016; 37 (11): 2055-2059. DOI: doi.org/10.3174/ajnr.A4857
8. Baturin VA, Baturina MV, Mamtseva GI, Boyev OI, Yarovitsky VB, Grudina YeV. Izucheniye urovney neyrotroponykh autoantitel u bolnykh shizofreniyey [Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia]. Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza [Medical news of the North Caucasus]. 2016; 11 (2): 176-178.
9. Klimenko LL, Turna AA, Savostina MS, Baskakov IS, Budanova MN, Mazilina AN, Deev AI. Neirospecificheskie belki kak biomarkery ishemiceskogo insul'ta [Neurospecific proteins as biomarkers of ischemic stroke]. Allergologija i immunologija [Allergology and Immunology]. 2016; 11 (1): 55.
10. Abboud T, Mende KC, Jung R, Czorlich P, Vettorazzi E, Prieffer M, Kluge S, Westphal M, Regelsberger J. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. World Neurosurg. 2017; 108: 669-675. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.074.