

МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕСТРУКЦИИ (ОБЩИЙ БЕЛОК МИЕЛИНА И НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА) ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Евлашева О.О., Астахин А.В., Левитан Б.Н.

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: agma@astranet.ru

Проведено изучение концентрации основного белка миелина (ОБМ) и нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у 75 больных циррозом печени (ЦП). Контрольному исследованию были подвергнуты 30 практически здоровых лиц (доноры). Концентрации ОБМ и НСЕ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов коммерческих тест-систем 449-5830 DSL MBP и 420-10 Fujirebio НСЕ. Степень печеночной энцефалопатии (ПЭ) устанавливалась на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, включая тест связи чисел. У пациентов старше 50 лет применяли поправочный коэффициент 0,7. По результатам проведенного исследования больные ЦП были распределены следующим образом: без ПЭ – 6, ЛПЭ – 21, ПЭ I степени – 26, ПЭ II степени – 17, ПЭ III степени – 5 пациентов. У больных ЦП отмечен рост уровня изучаемых маркеров нейродеструкции (ОБМ и НСЕ) в периферической крови. Между изучаемыми показателями выявлена прямая корреляционная связь. По мере нарастания признаков поражения ЦНС, увеличения градации ПЭ, концентрация изучаемых показателей в периферической крови больных ЦП возрастает. Выявленное повышение концентрации ОБМ и НСЕ говорит об имеющем место нейродеструктивном эффекте циркулирующих в крови токсических продуктов метаболизма, не обезвреженных патологически измененной печенью.

Ключевые слова: нейронспецифическая енолаза, основной белок миелина, цирроз печени, печеночная энцефалопатия.

MARKERS OF NEURODESTRUCTION (MYELIN BASIC PROTEIN AND NEURON-SPECIFIC ENOLASE) IN CHRONIC HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Evlashева O.O., Astahin A.V., Levitan B.N.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, street Bakinskaya, 121), e-mail: agma@astranet.ru

Studying of concentration of the main protein of a myelin (MPM) and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum at 75 patients with cirrhosis is carried out. 30 almost healthy people were subjected to control research (donors). Concentration of MBP and NSE in serum of blood determined by method of the solid-phase immunoenzyme assay by means of sets of reagents of commercial test systems 449-5830 DSL of MVR and 420-10 Fujirebio NSE. The degree of PE was established on the basis of the results of comprehensive clinical – laboratory and instrumental examination, including a test of connection numbers. In patients older than 50 years have applied a correction factor of 0.7. By results of the conducted research patients with cirrhosis were distributed as follows: without PE – 6, LPE – 21, degree PE I – 26, degree PE II – 17, PE III degrees – 5 patients. Patients with cirrhosis have increased level of the studied markers of neurodestruction (MBP and NSE) in peripheral blood. Between the studied indicators direct correlation link is revealed. In process of increase of signs of defeat of CNS, increase of gradation of PE, concentration of the studied indicators increases in peripheral blood of patients with cirrhosis. The revealed increase of concentration of MBP and NSE speaks about the neurodestructive effect of the toxic products of a metabolism circulating in blood which aren't neutralized by pathologically changed liver.

Keywords: neuron-specific enolase, myelin basic protein, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy.

Цирроз печени (ЦП) – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся постепенной гибелью гепатоцитов, избыточным фиброзом и перестройкой архитектоники печени, приводящей к образованию структурно-аномальных регенераторных узлов, в результате чего развиваются печеночная недостаточность,

портальная гипертензия и синдром гиперспленизма [3]. Течение и прогноз ЦП в значительной мере определяется наличием и степенью выраженности поражения центральной нервной системы (ЦНС) [2,3,7].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [1,2]. Патогенез ПЭ наиболее полно отражает гипотеза, согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате недостаточности клеток печени и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к поражению ЦНС. Вследствие этого изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), ионных каналов, нарушаются нейротрансмиссия и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями [1,8]. Нарушение ГЭБ при этом начинается с миелиновой оболочки нейронов, в связи с чем в крови может нарастать уровень основного белка миелина (ОБМ) [6]. Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) в свою очередь является единственным известным в настоящее время маркером всех дифференцированных нейронов и относится к внутриклеточным ферментам ЦНС [5,9,10]. До настоящего времени литературные данные о состоянии этих нейроспецифических белков при патологии печени носят единичный и крайне противоречивый характер [4]. Исходя из вышеизложенного, представляло интерес изучить состояние этих маркеров нейродеструкции при печеночной энцефалопатии у больных ЦП.

Цель: установить диагностическую значимость определения уровня ОБМ и НСЕ у больных ЦП с учетом проявлений ПЭ.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач за период с 2012 по 2014 г. было обследовано 75 больных циррозом печени, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «АМОКБ» г. Астрахани. Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации (клиническая история болезни и амбулаторная карта, заключения специалистов по параклиническим методам обследования). Контрольная группа (КГ) – 30 практически здоровых лиц (доноры).

Больные поступали в клинику в стадии обострения основного заболевания. При постановке диагноза использованы общепринятые в настоящее время классификации. Клинический диагноз устанавливался на основании жалоб больных, изучения анамнеза, физикальных данных, лабораторных и инструментальных методов исследования. В анамнезе уделялось особое внимание оперативным вмешательствам, употреблению алкоголя и

внутривенных наркотических препаратов, длительному применению гепатотоксичных лекарственных препаратов, наличию наследственных заболеваний.

Критерии исключения: сопутствующая патология ЦНС, лечение препаратами, обладающими побочным нейротоксическим эффектом.

Концентрации ОБМ и НСЕ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов коммерческих тест-систем 449-5830 DSL MBP и 420-10 Fujirebio HCE (США).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для количественного сравнения признаков двух несвязанных групп параметрический критерий Стьюдента (t). Корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции (r) проводили с использованием критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Степень ПЭ устанавливалась на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, включая тест связи чисел. У лиц старше 50 лет применяли поправочный коэффициент 0,7. Согласно полученным данным больные ЦП были распределены следующим образом: без ПЭ – 6, латентная ПЭ (ЛПЭ) – 21, ПЭ I степени – 26, ПЭ II степени – 17, ПЭ III степени – 5 пациентов.

Средние значения показателей ОБМ и НСЕ у больных ЦП в зависимости от наличия и степени ПЭ и лиц КГ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация ОБМ и НСЕ у больных ЦП в зависимости от степени печеночной энцефалопатии

Исследуемые группы	Концентрация ОБМ (нг/мл)	Концентрация НСЕ (нг/мл)
без ПЭ (n=6)	2,4±0,49***	8,2±0,63* ** ***
ЛПЭ (n=21)	2,6±0,39 ***	7,9±0,51* ** ***
ПЭ I степени (n=26)	2,5±0,42 ***	7,6±0,5 ** ***
ПЭ II степени (n=17)	3,1±0,32 * ***	9,9±0,46 * ***
ПЭ III степени (n=5)	4,9±0,29 * **	14,8±0,45* **
КГ (n=30)	1,9±0,3	6,49± 0,41

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ по сравнению с ПЭ II степени; *** $p < 0,05$ по сравнению с ПЭ III степени.

Как следует из представленной таблицы, в группах больных ЦП без признаков ПЭ, с ЛПЭ и ПЭ I степени средние значения ОБМ различались незначительно, как между собой,

(соответственно, $2,4 \pm 0,49$ нг/мл, $2,6 \pm 0,39$ нг/мл и $2,5 \pm 0,42$ нг/мл), так и с КГ ($p > 0,05$). В то же время в группе ЦП с ПЭ II степени концентрация ОБМ была заметно выше, чем у больных из предыдущих групп ($3,1 \pm 0,32$ нг/мл), но достоверно выше, чем в КГ ($p < 0,05$). При ЦП с ПЭ III степени уровень ОБМ, был максимальным, в среднем составив $4,9 \pm 0,29$ нг/мл, что было достоверно выше, чем в КГ и в других исследуемых группах больных ЦП ($p < 0,05$).

Изменения, полученные при исследовании концентрации НСЕ при ЦП, имели аналогичную тенденцию.

Как следует из представленной таблицы, у больных ЦП с ПЭ III степени уровень НСЕ, также был наибольшим, в среднем составив $14,8 \pm 0,45$ нг/мл, что было достоверно выше, чем в КГ ($p < 0,05$) и в других исследуемых группах больных ЦП ($p < 0,05$). В отличие от результатов, полученных при изучении ОБМ, у больных ЦП с ПЭ II степени концентрация НСЕ – $9,9 \pm 0,46$ нг/мл, была достоверно выше, чем в группах больных ЦП без признаков ПЭ, с ЛПЭ и ПЭ I степени ($p < 0,05$).

Концентрация НСЕ в группах больных ЦП без признаков ПЭ, с ЛПЭ и ПЭ I степени в среднем составила $8,2 \pm 0,63$ нг/мл, $7,9 \pm 0,51$ нг/мл и $7,6 \pm 0,5$ нг/мл. Полученные значения достоверно не различались между собой и, в отличие от данных, полученных при изучении ОБМ, были достоверно выше, чем в КГ ($p < 0,05$). Исключение составила группа пациентов с ПЭ I степени, где полученный результат достоверно не отличался от КГ.

Проведенный корреляционный анализ в отношении концентраций ОБМ и НСЕ у обследованных больных ЦП позволил выявить положительную средней силы корреляционная связь между изучаемыми показателями ($r = 0,43$), что косвенно свидетельствует о близости механизмов, приводящих к повышению уровня этих маркеров при данной патологии.

Таким образом, по мере нарастания признаков поражения ЦНС, увеличения градации ПЭ, концентрация изучаемых маркеров нейродеструкции, как ОБМ, так и НСЕ в периферической крови больных ЦП возрастает.

Заключение. У больных ЦП отмечен рост значений маркеров нейродеструкции (ОБМ и НСЕ) в периферической крови. Между изучаемыми показателями выявлена прямая корреляционная связь. По мере увеличения степени ПЭ, нарастания функциональной недостаточности печени, концентрация изучаемых показателей в периферической крови больных ЦП возрастала. Выявленное повышение концентрации ОБМ и НСЕ свидетельствует об имеющем место при ЦП нейродеструктивном эффекте циркулирующих в крови токсических продуктов метаболизма, не обезвреженных патологически измененной печенью.

Список литературы

1. Ивашкин, В.Т. Заболевания печени и печеночная энцефалопатия / В.Т. Ивашкин, Ф.И. Комаров, И.О. Иваников // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 3, № 12. – С. 150-155.
2. Ивашкин, В.Т. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская. – М.: Издательство «Литтерра», 2011. – С. 8.
3. Комаров, Ф.И. Практическая гастроэнтерология / Ф.И. Комаров, М.А. Осадчук, А.М. Осадчук. – М.: МИА, 2010. – 480с.
4. Левитан, Б.Н. Изменения концентрации основного белка миелина в сыворотке крови при заболеваниях печени / Б.Н. Левитан, А.В. Астахин, О.О. Евлашева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 2. – С.93.
5. Торопова, Н.Е. Оценка информативности нейронспецифической енолазы, определяемой иммуноферментным методом / Н.Е. Торопова, Е.А. Дорофеева, С.П. Дворянинова, Ж.П. Васиева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – № 1. – С. 15–17.
6. Чехонин, В.П. Основной белок миелина. Строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний/ В.П. Чехонин, О.И. Гурина, Т.Б. Дмитриева и соавт. // Биомедицинская химия. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 549–563.
7. Arguedas, M.R., Influence of hepatic encephalopathy on healthy – related quality of life in patients with cirrhosis / M.G. Arguedas, T.G. Delawrence, B.M. Mcguire // Digestive diseases and sciences. – 2003. – V. 48. – P. 1622 -1626.
8. Butterworth, R.F. / Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism / R.F. Butterworth // Hepatol. Res., 2008. V.38. P. 116-121.
9. Persson, L. 100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system / L. Persson, H.G. Hardemark, J. Gustaffson et al // Stroke. – 1987. – 18. – 911-918.
10. Rabinowicz, A. NSE as a useful prognostic factor for patients after cerebral hypoxia / A. Rabinowicz, H. Reiber // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37. – P. 122-125.

Рецензенты:

Попов Е.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань;

Демидов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань.