



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Zanda Priede

S100 PROTEĪNS UN NEIRONU
SPECIFISKĀ ENOLĀZE KĀ
CEREBRĀLA INFARKTA
DIAGNOSTISKIE UN
PROGNOSTISKIE BIOMARKĒIERI

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – neiroloģija

Rīga, 2013

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras klīniskajā bāzē – VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neuroloģijas klīnikā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. med. docente **Evija Miglāne**, Rīgas Stradiņa universitātē

Dr. med. profesors **Andrejs Millers**, Rīgas Stradiņa universitātē

Darba zinātniskā konsultante:

Dr. med. docente **Viktorija Ķēniņa**, Rīgas Stradiņa universitātē

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asoc.profesore **Simona Doniņa**, Rīgas Stradiņa universitātē,
A.Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts

Dr. med. profesors **Igors Aksiks**, Latvijas Universitātē

Dr. med. profesors **Valmantas Budrys**, Viļņas universitātē

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2013. gada 18. februārī plkst.17.00 Rīgas Stradiņa universitātes Teorētiskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu



Promocijas padomes sekretāre: *Dr.habil.med. profesore* **Līga Aberberga-Augškalne**

SAĪSINĀJUMI

AsyICH – asimptomātiska intracerebrāla hemorāģija

CI – cerebrāls infarkts

DT – datortomogrāfijas izmeklējums

HT – hemorāģiska transformācija

ICH – intracerebrāla hemorāģija

IVT – intravenozā trombolīzes terapija ar rekombinēto cilvēka audu plazminogēna aktivatoru (rt-PA)

IQR – starpkvartiļu intervāls (angļu val. *interquartile range*)

K–S tests – Kolomgorova–Smirnova (*Kolmogorov–Smirnov*) tests

mRS – modificētā Rankina skala

NIHSS – Nacionālā Veselības institūta insulta skala

NSE – neironu specifiskā enolāze

SD – standarta deviācija

SyICH – simptomātiska intracerebrāla hemorāģija

TOAST – etiopatogēnētiska cerebrāla infarkta klasifikācija (angļu val. *Trial of Org 10172 In Acute Stroke Treatment*)

SATURS

IEVADS	6
DARBA MĒRĶIS	7
DARBA UZDEVUMI	7
DARBA NOVITĀTE	7
DARBA ZINĀTNISKĀ UN PRAKTISKĀ NOZĪME	8
DARBA STRUKTŪRA	8
1. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODES	8
1.1. Pētījuma metodoloģija un grupu atlases principi	8
1.2. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums	10
1.3. Radioloģiskā diagnostika	10
1.4. Laboratoriskā diagnostika	10
1.5. Datu statistiskā analīze	11
2. PĒTĪJUMA REZULTĀTI	12
2.1 Pētījuma populācijas demogrāfiskais un klīniskais raksturojums	12
2.2. Biomarkieru līmenis pacientiem ar cerebrālu infarktu un kontroles grupai	16
2.3. Biomarkieru korelācija ar funkcionālo stāvokli pacientiem ar cerebrālu infarktu	17
2.4. Biomarkieru saistība ar cerebrāla infarkta plašumu	20

2.5. Biomarkieru līmeņa saistība ar trombolīzes efektivitāti un hemorāģisko komplikāciju attīstību	24
2.6. Biomarkieru līmeņa saistība ar iznākumu pēc trombektomijas	28
DISKUSIJA	30
SECINĀJUMI	35
PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	35
PUBLIKĀCIJAS, ZIŅOJUMI, DARBA APROBĀCIJA.....	36
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	38
PATEICĪBAS	42

IEVADS

Insults ir viena no aktuālākajām problēmām mūsdienu medicīnā. Tā ir visbiežāk sastopamā cerebrovaskulārā patoloģija un ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē. (17; 25) Atsaucoties uz Pasaules Veselības organizācijas datiem, katru gadu pasaulē ar cerebrālu infarktu saslimst 15 miljoni cilvēku un 5miljoniem ir paliekošs dziļš funkcionāls defekts. (29; 37) Pēc Nacionālās veselības dienesta datiem 2011. gadā Latvijā mirstība no insulta sastāda 116/100 000 iedzīvotāju.(44)

Cerebrāls infarkts jeb išēmisks insults ir problēma, ar kuru ārsts neirologs saskaras ikdienā. Sastopoties ar šo slimību ir būtiski agrīni noteikt pacienta cerebrovaskulārās slimības iemeslu, izvērtējot tās smagumu un slimības progresu, izvēloties optimālākās pacienta ārstēšanas iespējas. Neskatoties uz to, ka cerebrāla infarkta diagnostika ir ievērojami attīstījusies un ir ļoti nodērīga ārstēšanas taktikas plānošanā, tomēr ir situācijas, kad klīniskajā praksē mēs pietiekoši precīzi nevaram noteikt piemērotāko ārstēšanas veidu.

Pēdējos gados smadzeņu audu bojājuma marķieriem ir pievērstā liela uzmanība, jo biomarķieri var atvieglot smadzeņu išēmiskā bojājuma novērtēšanu pacientiem ar cerebrālu infarktu akūtajā saslimšanas periodā, tādejādi identificējot pacientus ar iespējamu nelabvēlīgu slimības iznākumu. (3; 4; 18) S100 proteīns un NSE ir smadzeņu bojājuma marķieri, kurus visbiežāk pielieto klīniskos un eksperimentālos pētījumos.(10; 23; 36) S100 proteīns ir glijas specifisks kalcija jonu saistošs neliels dimēra proteīns, kas regulē šūnas augšanas procesus (neirotrofs faktors), piedalās šūnu cikla regulācijā, šūnu kontrakcijas, kustību, transkripcijas un šūnu diferenciācijas procesos. (22; 24) NSE ir glikolītisko enzīmu enolāzes dimērisks izoenzīms, kas galvenokārt atrodams neironos un neuroendokrīnajās šūnās. (16; 30) Abi biomarķieri tiek uzskatīti par specifiskiem neirobioķīmiskiem smadzeņu bojājuma marķieriem cerebrāla infarkta un smadzeņu traumas gadījumā. (41; 42)

Pēdējos gados pētījumos ir konstatēts, ka pacientiem ar akūtu smadzeņu išēmiju pirmajās stundās pēc notikuma asinīs un cerebrospinalajā šķidrumā ir paaugstināts bioķīmisko vielu līmenis, kas ir saistīts ar smadzeņu vielas bojājuma plašumu, klīnisko stāvokli un slimības iznākumu. (5; 9; 10; 12; 18) Pastāv uzskati, ka biomarķieru noteikšana var dot vērtīgu papildu informāciju, precīzāk nosakot slimības diagnozi un ārstēšanas taktiku jau agrīnās slimības stadijās. (3; 31)

Literatūrā visvairāk pētītie un vislietderīgākie ir S100 proteīns un NSE. (4; 11; 13; 23) Ņemot vērā iepriekš minēto, promocijas darba pētījumā vienlaikus ir apkopoti vairāki parametri, pie kuriem tiek precizēta biomarķieru prognostiskā lietderība.

DARBA MĒRĶIS

Izvērtēt S100 proteīnu un NSE kā cerebrāla infarkta diagnostiskus un prognostiskus biomarķierus, izdarot secinājumus par to pielietošanas lietderību ikdienas praksē.

DARBA UZDEVUMI

1. Izvērtēt S100 proteīna un NSE līmeni pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu un to korelāciju ar pacienta funkcionālo stāvokli.
2. Noteikt S100 proteīna un NSE korelāciju ar radioloģisko atradi - infarkta plašumu un hemorāģiskās transformācijas sastopamības biežumu.
3. Noteikt S100 proteīna un NSE korelāciju ar trombolītiskās terapijas un trombektomijas efektivitāti, hemorāģisko komplikāciju biežumu.
4. Novērtēt iespēju izmantot S100 proteīnu un NSE cerebrāla infarkta diagnostikā un slimības iznākuma prognozēšanā.

DARBA NOVITĀTE

Latvijā pirmo reizi tika veikts pētījums, kurā precizēta S100 proteīna un NSE prognostiskā vērtība saistībā ar cerebrovaskulāro patoloģiju un trombektomijas procedūras efektivitāti.

DARBA ZINĀTNISKĀ UN PRAKTISKĀ NOZĪME

Pierādot biomarķieru prognostisko vērtību cerebrāla infarkta diagnostikā, slimības iznākuma un pielietojamās ārstēšanas metodes izvēlē, uzlabojas iespējas atlasīt pacientus specifiskai terapijai, prognozējot tās efektivitāti un mazinot iespējamo komplikāciju attīstības risku.

PROMOCIJAS DARBA STRUKTŪRA

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Darbs sastāv no anotācijas, ievada, literatūras apskata, materiāliem un metodēm, darba rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, praktiskām rekomendācijām un izmantotās literatūras. Kopējais zinātniskā darba apjoms ir 109 lappuses, analītiski ilustratīvais materiāls attēlots 11 tabulās, 32 attēlos. Literatūras saraksts sastāv no 148 atsaucēm.

1. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODES

Promocijas darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras klīniskajā bāzē – VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neuroloģijas klīnikā, sadarbībā ar slimnīcas Klīniskās imunoloģijas centru un Radioloģijas institūtu. Promocijas darba veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas piekrišana (lēmums Nr.E-9(2), 11.02.2010.).

1.1. Pētījuma metodoloģija, pētījuma grupu atlases principi

Pētījuma datu bāzē tika iekļauta 504 pacientu medicīniskā informācija pētījumam izstrādātā anketā:

- 336 pacienti ar akūtu cerebrālu infarktu,
- 168 kontroles grupas pacienti.

Pacientu grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji (N = 336)

Iekļaušanas kritēriji:

- akūts cerebrāls infarkts,
- līdz 24 stundām no cerebrāla infarkta simptomu sākuma.

Izslēgšanas kritēriji:

- neurodeģeneratīvas CNS slimības,
- onkoloģiskas slimības anamnēzē.

Kontroles grupas iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji (N = 168)

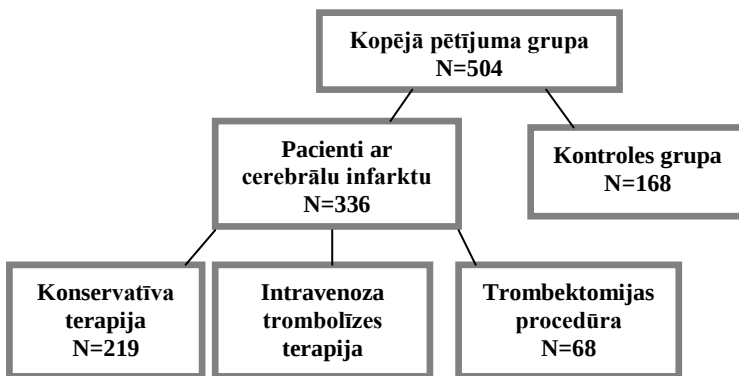
Iekļaušanas kritēriji:

- nav akūta cerebrāla infarkta,
- anamnēzē nav datu par cerebrālu infarktu.

Izslēgšanas kritēriji:

- neurodeģeneratīvas CNS slimības,
- onkoloģiskas slimības anamnēzē.

Pacientu sadalījums pa grupām attēlots 1.1. attēlā.



1.1.attēls. Pētījuma pacientu sadalījums pa grupām

1.2. Pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums

Pacientu funkcionālo stāvokli izvērtēja sertificēts ārsts neirologs, izmantojot modificēto Rankina skalu (mRS) un Nacionālo Veselības institūta insulta skalu (NIHSS) iestāšanās un izrakstīšanās brīdī no stacionāra.

1.3. Radioloģiskā diagnostika

Pētījuma pacientiem ar CI, iestājoties stacionārā, tika veikts DT (datortomogrāfijas) izmeklējums galvas smadzenēm. Atkārtotu vizuālu attēldiagnostikas radioloģisku izmeklējumu galvas smadzenēm ārstēšanās laikā veica pacientiem:

- 24 stundas pēc intravenozās trombolīzes terapijas ar rtPA;
- 24 stundas pēc trombektomijas procedūras;
- pasliktinoties neiroloģiskam stāvoklim dinamikā;
- pacientiem, kuriem iestājoties stacionārā nebija vizualizējams CI. (DT negatīva atrade).

Balstoties uz radioloģisko atradi galvas smadzenēs, tika izvērtēts cerebrāla infarkta plašums un pacienti iedalīti sekojošās apakšgrupās: DT negatīvā CI apakšgrupa, lakunāra CI apakšgrupa, parciāla CI apakšgrupa, totāla CI apakšgrupa.

1.4. Laboratoriskā diagnostika

Pētāmo biomarķieru (S100 proteīna un NSE) koncentrāciju noteica VSIA P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Klīniskā imunoloģijas centrā.

Pacientiem ar CI analīzes veiktas līdz 24 stundām kopš CI simptomu sākuma.

Biomarķierus noteica izmeklējamā pacienta serumā, izmantojot elektroķīmisko luminiscences imunoloģisko testu, pielietojot *Elecsys 2010* imunoloģisko testu analizatoru (*Roche Diagnostics GmbH*). Testā izmantotas monoklonālās antivielas pret specifisko funkcionālo proteīnu.

1.5. Datu statistiskā analīze

Pētījuma ietvaros iegūtie dati tika reģistrēti speciāli izstrādātā anketā un elektroniskajā datu bāzē.

Pētījumā iegūtie kvalitatīvie un kvantitatīvie mainīgie apstrādāti, izmantojot aprakstošās un analītiskās statistikas metodes.

Aprakstošā statistika. Aprakstot attiecību skalas mainīgo sadalījumu (centrālo tendenci, izkliedi), tika pielietota vidējā aritmētiskā vērtība un standartnovirze (normāli sadalītiem datiem) vai mediāna vērtība, un starpkvartīļu intervāls (IQR) (asimetriskiem datiem).

Analītiskā statistika. Attiecību skalas mainīgo atbilstība normālajam varbūtību sadalījumam pārbaudīta ar Kolmogorova–Smirnova testu (K–S tests). Statistiskās hipotēzes par centrālās tendences raksturlielumu vienādību apstiprināšanai vai noraidīšanai asimetriski sadalītiem attiecību skalas mainīgiem izmantotas neparametriskās metodes – atkarībā no salīdzināmo grupu skaita: Manna–Vitnija U (*Mann–Whytney U*) tests, Kraskela–Vollisa (*Kruskal–Wallis*) tests. Lielumu savstarpējo saistību novērtēja, izmantojot Spīrmena (*Spearman's*) korelācijas koeficientu. Statistiskās analīzes aprēķiniem izmantota specializēta statistikas programmatūra (*SPSS 15 for Windows, SPSS, Chicago, IL*). Abpusēja p vērtība $<0,05$ pieņemta par statistiskās ticamības sliekšni.

2. PĒTĪJUMA REZULTĀTI

Saskaņā ar darba uzdevumiem pētījuma rezultātā ir iegūti sistematizēti un statistiski apstrādāti pacientu demogrāfiskie, epidemioloģiskie, klīniskie un laboratoriskie dati.

2.1. Pētījuma populācijas demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Pētījuma pacientiem ar CI ($n = 336$) tika analizēti demogrāfiskie raksturlielumi, kas attēloti 2.1. tabulā.

Kontroles grupā ($n = 168$) bija 81 (48%) sievietes un 87 (52%) vīrieši. Vidējais kontroles grupas pacientu vecums bija $62,3 \pm 6,3$ gadi.

Pēc dzimuma un vecuma sadalījuma kontroles un pētījuma pacientu grupas var uzskatīt par līdzvērtīgām. Abos gadījumos testējot pēc dzimuma un vecuma $p < 0,05$ (K-S tests).

2.1.tabula

Pacientu ar cerebrālu infarktu demogrāfiskais raksturojums

<i>Raksturlielums</i>	<i>Mērvienība, prezentācijas veids</i>	<i>Vērtība</i>
Dzimums	sievietes, n (%)	169 (50,3%)
	vīrieši, n (%)	167 (49,7%)
Vecums	gados, vidējais ($\pm$ SD)	65,5 ($\pm$ 9,3)

Novērtējot neiroloģiskā stāvokļa dinamiku, pacientu funkcionālais stāvoklis, iestājoties un izrakstoties, tika vērtēts pēc mRS un NIHSS skalām (skat. 2.2. tabulu). Abu skalu vērtības salīdzinātas, iestājoties un izrakstoties. Pētījuma rezultāti parādīja pacientu funkcionālā stāvokļa uzlabošanos ārstēšanās laikā – izvērtējot pēc mRS, vidēji par 1 punktu, bet pēc NIHSS vidēji par 6 punktiem, kā arī demonstrē to, ka izrakstoties no stacionāra 92% pacientu, pastāv invaliditāte. Lielākai daļai pētījumā iekļauto pacientu ar CI līdz stacionēšanai nebija nopietni funkcionāli traucējumi, par ko norādīja mRS mediāna, kuras vērtība bija 0.

2.2. tabula

Funkcionālā stāvokļa raksturojums pacientiem ar cerebrālu infarktu

<i>Funkcionālās skalas</i>	<i>Mērvienība, prezentācijas veids</i>	<i>Vērtība</i>	<i>P vērtība</i>	<i>Statistikas metode</i>
NIHSS _{iestājoties}	NIHSS punktu mediāna vērtība (IQR)*	14 (11-16)	p<0,001	K–S tests
NIHSS _{izrakstoties}	NIHSS punktu mediāna vērtība (IQR)*	8 (5–13)	p<0,001	K–S tests
mRS _{līdz stacionēšanai}	mRS punktu mediāna vērtība (IQR)*	0	p<0,001	K–S tests
mRS _{iestājoties}	mRS punktu mediāna vērtība (IQR)*	2 (2–4)	p<0,001	K–S tests
mRS _{izrakstoties}	mRS punktu mediāna vērtība (IQR)*	1 (1–2)	p<0,001	K–S tests

*IQR – starpkvartiļu intervāls (25./75. procentīles)

Pētījuma pacientiem ar CI ārstēšanās ilgums stacionārā parādīts 2.3. tabulā.

2.3. tabula

Ārstēšanās ilgums stacionārā pacientiem ar cerebrālu infarktu

<i>Ārstēšanās stacionārā</i>	<i>Mērvienība, prezentācijas veids</i>	<i>Vērtība</i>	<i>P vērtība</i>	<i>Statistikas metode</i>
Neiroloģijas klīnikā	dienas, mediāna vērtība (IQR)*	10 (8– 13)	p<0,001	K–S tests
Insulta vienībā	dienas, mediāna vērtība (IQR)*	5 (3–5)	p<0,001	K–S tests

*IQR – starpkvantiļu intervāls (25./75. procentīles)

Pētījumā pacientiem tika analizēts CI etiopatogēnēze, izmantojot TOAST kritērijus (skat. 2.4. tabulu). Daļai pacientu bija gan aterotrombotiska, gan kardioemboliska CI riska faktori, un tie atbilstoši TOAST kritērijiem tika iekļauti atsevišķā neprecizētas etioloģijas CI apakšgrupā.

2.4. tabula

Pētījuma pacientu grupas ar cerebrālu infarktu (sadalījums atbilstoši TOAST kritērijiem)

TOAST klasifikācija	Pacientu skaits	
	n	%
Kardioemboliskas ģenēzes cerebrāls infarkts	113	33,6
Aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāls infarkts	102	30,4
Sīko asinsvadu patoloģijas izraisīts cerebrāls infarkts	23	6,8
Cīts cēlonis	8	2,4
Neprecizēta etioloģija	90	26,8
Kopā	336	100

Novērtējot pacientiem CI plašumu, tika pielietots vizuālās radioloģiskās attēlu diagnostikas izmeklējums, iestājoties stacionārā un ārstēšanās laikā – pacienti tika iedalīti apakšgrupās. Iestājoties stacionārā, vienai trešdaļai pacientu pielietotā radioloģiskā diagnostika bija bez atrades, kas norāda, ka par potenciālu smadzeņu bojājuma plašumu varēja spriest pēc pacienta funkcionālā stāvokļa vērtējuma. Pacientu sadalījums pēc vizuālās diagnostikas rezultātiem attēlots 2.5. tabulā.

2.5. tabula

Pacientu sadalījums pēc vizuālās diagnostikas rezultātiem

<i>Radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupas</i>	<i>Vizuālā attēldiagnostika, iestājoties stacionārā</i>		<i>Pēc atkārtota vizuālās attēldiagnostikas izmeklējuma pacientiem ar DT negatīvu atradi</i>	
	n	%	n	%
DT negatīva atrade	93	27,7	9	2,7
Lakunārs CI	57	17,0	61	18,2
Parciāls CI	137	40,8	201	59,8
Totāls CI	49	14,6	65	19,3
Kopā	336	100	336	100

Ārstēšanās laikā stacionārā 19 pētījuma pacientiem (6%) ar CI novēroja neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos. Šai pacientu grupai atkārtoti veica DT izmeklējumu galvas smadzenēm, kurā novēroja hemorāģisku transformāciju (HT).

HT sastopamības biežums pētījuma pacientiem ar CI radioloģiskās apakšgrupās parādīts 2.6. tabulā.

2.6. tabula

**Hemorāģiskās transformācijas sastopamības biežums radioloģiskās
cerebrāla infarkta apakšgrupās (apkopoti rezultāti)**

<i>Cerebrāla infarkta radioloģiskās apakšgrupas</i>	<i>Hemorāģiskā transformācija</i>			
	nav		ir	
	n	%	n	%
DT negatīva atrade	9	2,8	0	0
Lakunārs CI	61	19,2	0	0
Parciāls CI	189	59,6	12	63,2
Totāls CI	58	18,3	7	36,8

2.2. Biomarkieru līmenis pacientiem ar cerebrālu infarktu un kontroles grupai

Pētījuma pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu S100 proteīna un NSE līmenis serumā, salīdzinot ar kontroles grupu, statistiski ticami atšķīrās. Novērotās pētāmo biomarkieru vērtības attēlotas 2.7. tabulā un 2.1. attēlā.

2.7. tabula

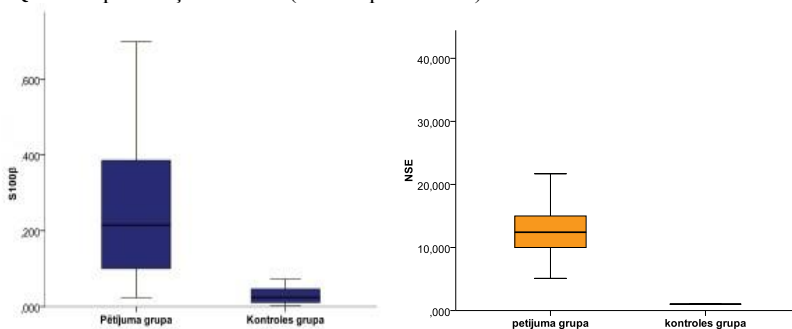
Biomarkieru līmenis pētāmā populācijā

	<i>Pacienti ar cerebrālu infarktu (n=336)</i>	<i>Kontroles grupa (n=168)</i>	<i>P vērtība</i>	<i>Statistikas metode</i>
S100 proteīns, mediāna (IQR)*, µg/L	0,215 [0,100– 0,386]	0,024 [0,011– 0,046]	p <0,001	<i>Mann– Whitney U tests</i>

2.7.tabulas turpinājums

	<i>Pacienti ar cerebrālu infarktu (n=336)</i>	<i>Kontroles grupa (n=168)</i>	<i>P vērtība</i>	<i>Statistikas metode</i>
NSE, mediāna (IQR)*, µg/L	11,95 [9,63– 15,08]	1 [1–1]	p <0,001	<i>Mann– WhitneyU tests</i>

*IQR – starpkvantiļu intervāls (25./75. procentīles)



2.1.attēls. S100 proteīna (µg/L) un NSE līmenis (µg/L) pacientiem ar CI un kontroles grupai

2.3. Biomarķieru korelācija ar funkcionālo stāvokli pacientiem ar cerebrālu infarktu

Pacientiem ar CI tika analizēta biomarķieru līmeņa asociācija ar pacientu funkcionālo stāvokli (NIHSS skalu), iestājoties un izrakstoties no stacionāra.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka augstāka S100 proteīna un NSE koncentrācija serumā pacientiem ar cerebrālu infarktu ir saistīta ar sliktāku klīnisko funkcionālo prognozi. Novērtējot abu biomarķieru asociāciju ar funkcionālo stāvokli, tika novēroti līdzīgi korelācijas koeficienti, iestājoties un izrakstoties no stacionāra, kas parādīts 2.8. tabulā.

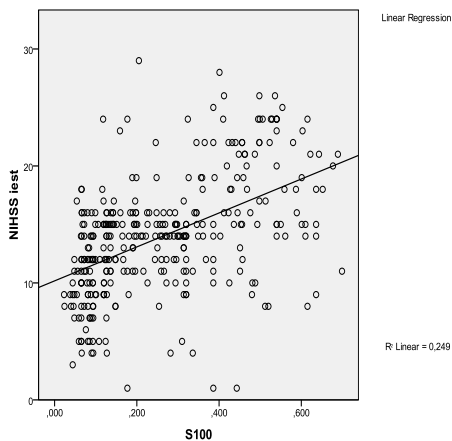
Pētījumā, salīdzinot savstarpēji S100 proteīnu ar NSE līmeņu korelāciju ar pacienta funkcionālo stāvokli, var secināt, ka serumā tie statistiski ticami pozitīvi korelēja ar pacienta neiroloģiskā stāvokļa smagumu, iestājoties un izrakstoties, tomēr S100 proteīns ar pacienta funkcionālo stāvokli korelēja labāk, nekā NSE iestājoties, kas attēlots 2.2. un 2.3. attēlā.

2.8. tabula

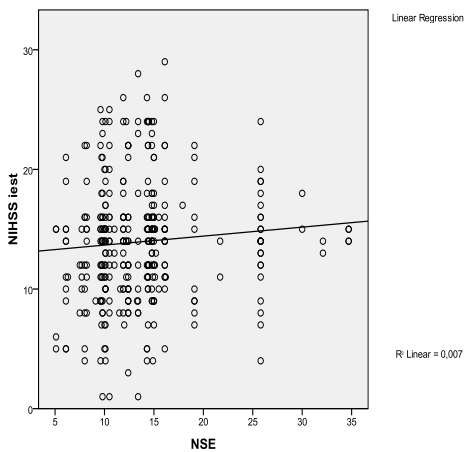
S100 proteīna un NSE līmeņu korelācijas ar funkcionālo stāvokli

<i>Funkcionālais stāvoklis</i>	<i>r_s *</i>	
	S100 proteīns	NSE
NIHSS iestājoties	0,514 (p <0,001)	0,112 (p = 0,04)
NIHSS izrakstoties	0,501 (p <0,001)	0,122 (p = 0,026)

* r_s- Spearman 's rank korelācijas koeficients



2.2. attēls. S100 proteīna līmeņa korelācija ar NIHSS skalu, iestādoties stacionārā



2.3. attēls. NSE līmeņa korelācija ar NIHSS skalu, iestādoties stacionārā

2.4. Biomarkieru saistība ar cerebrāla infarkta plašumu

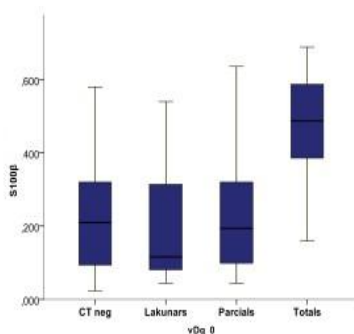
Pacientiem ar CI izvērtēja S100 proteīna līmeni serumā saistībā ar CI plašumu. Augstākā S100 proteīna koncentrācija bija pacientiem ar totālu CI, kas parādīts 2.9. tabulā un 2.4. attēlā (*Kruskal–Wallis* tests). Jāatzīmē, ka salīdzinoši augsts S100 proteīna līmenis bija pacientiem ar CI, kuriem iestāšanās laikā pēc DT veikšanas netika vizualizēts cerebrāls infarkts (DT negatīva atrade).

2.9. tabula

S100 proteīna līmenis radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupās

<i>Radioloģiskās CI apakšgrupas</i>	<i>S100 proteīna mediāna, (IQR) * (μg/L) p <0,05</i>
DT negatīvā atrade	0,210 [0,094–0,320]
Lakunārs CI	0,116 [0,081–0,314]
Parciāls CI	0,194 [0,099–0,320]
Totāls CI	0,487 [0,386–0,587]

*IQR – starpkvartīļu intervāls (25./75. procentīles), *Kruskal–Wallis* tests



2.4. attēls. S100 proteīna līmenis (μg/L), iestājoties stacionārā, cerebrāla infarkta apakšgrupās, $p < 0,05$ (*Kruskal–Wallis* tests)

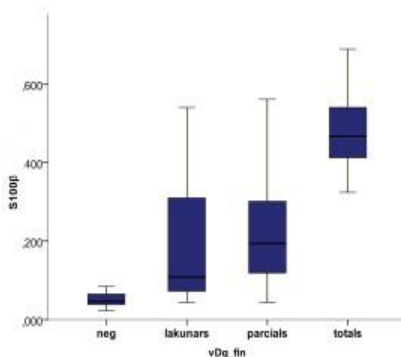
Pētījumā, lai pilnveidotu pacientu grupu atlasī, atkārtoti dinamiskā veica DT izmeklējumu pacientiem ar negatīvu DT atradi iestājos. Pēc atkārtota DT izmeklējuma lielākai daļai pacientu bija noformējies kāds no CI radioloģiskiem apakštipiem, tādējādi papildinot radioloģiski sadalītās CI apakšgrupas, izmainot S100 proteīna mediānas vērtības sadalījumu, kas parādīts 2.10. tabulā un 2.5. attēlā, kurā salīdzinātas visas 4 radioloģiskās apakšgrupas (*Kruskal–Wallis* tests). Novērtējot S100 proteīna līmeni pēc atkārtota izmeklējuma DT negatīvai grupai, pētījuma rezultāti parādīja būtiski augstāku S100 proteīna līmeni pacientiem ar totālu CI.

2.10. tabula

S100 proteīna līmenis radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupās pēc atkārtota izmeklējuma

<i>Radioloģiskās CI apakšgrupas</i>	<i>S100 proteīna mediāna, (IQR) * (μg/L) p <0,05</i>
DT negatīva atrade	0,046 [0,038–0,065]
Lakunārs CI	0,108 [0,072–0,310]
Parciāls CI	0,194 [0,119–0,301]
Totāls CI	0,467 [0,412–0,540]

*IQR – starpkvartīļu intervāls (25./75. procentīles), *Kruskal Wallis* tests



2.5. attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) cerebrāla infarkta apakšgrupās pēc atkārtota izmeklējuma, $p < 0,05$ (Kruskal–Wallis tests)

Pētījumā pacientiem ar cerebrālu infarktu NSE līmeņa mediāna, iestājoties stacionārā, starp CI radioloģiskām apakšgrupām būtiski neatšķīrās, $p > 0,05$, kas attēlots 2.11. tabulā un 2.6. attēlā (Kruskal–Wallis tests).

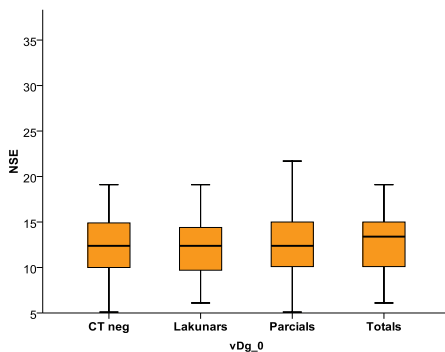
Pēc atkārtota DT izmeklējuma pacientiem ar DT negatīvo atradi nenovēroja būtiskas izmaiņas NSE mediānas vērtības sadalījumā.

2.11. tabula

NSE līmenis radioloģiskās cerebrāla infarkta apakšgrupās

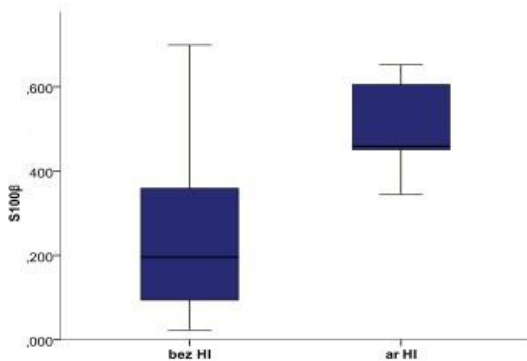
<i>Radioloģiskās CI apakšgrupas</i>	<i>NSE mediāna, (IQR) * (µg/L) $p > 0,05$</i>
DT negatīva atrade	12 [10–15]
Lakunārs CI	12 [10–14]
Parciāls CI	12 [10–15]
Totāls CI	13 [10–15]

*IQR – starpkvartiļu intervāls (25./75. procentīles), Kruskal–Wallis tests



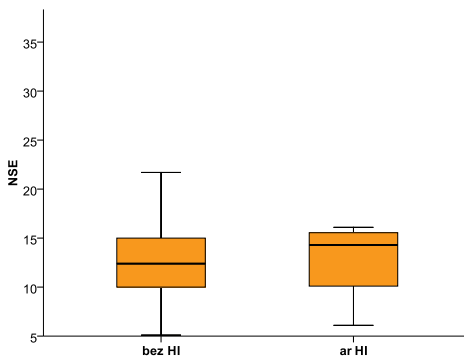
2.6. attēls. NSE līmenis (µg/L), iestājoties stacionārā, dažādām cerebrāla infarkta radioloģiskām apakšgrupām, $p > 0,05$ (Kruskal–Wallis tests)

Salīdzinot pētījumā S100 proteīna līmeni, pacientu grupā, kurā attīstījās hemorāģiska transformācija, ar pacientu grupu, kurā tā neattīstījās, novēroja statistiski ticamas atšķirības, $p < 0,05$, (Mann–Whitney *U* tests), kas attēlots 2.7. attēlā.



2.7. attēls. S100 proteīna līmenis (µg/L) saistībā ar hemorāģisko transformāciju, $p < 0,05$ (Mann–Whitney *U* tests)

Salīdzinot NSE līmeni, pacientiem, kuriem dinamikā attīstījās HT, ar pacientu grupu, kurā tā dinamikā neattīstījās, nenovēroja NSE līmeņa statistiski ticamas atšķirības, kas attēlots 2.8. attēlā, $p > 0,05$, (*Mann–Whitney U tests*).



2.8. attēls. NSE līmenis (µg/L) saistībā ar hemorāģisko transformāciju, $p > 0,05$ (*Mann–Whitney U tests*)

2.5. Biomarkieru līmeņu saistība ar trombolīzes efektivitāti un hemorāģisko komplikāciju attīstību

Pētījumā no kopējās pacientu grupas ar cerebrālu infarktu 49 pacientiem (14,6 %) veica intravenozo trombolīzi ar rtPA (IVT).

Trombolīzes terapija bija efektīva 55,1% pacientu, 44,9% trombolītiskā terapija bija neefektīva. Par efektīvu IVT uzskatīja, ja pacienta funkcionālais stāvoklis uzlabojās par 2 punktiem pēc funkcionālās novērtējuma skalas (NIHSS).

Pētījuma rezultāti parādīja, ka, nosakot S100 proteīna līmeni pacientiem ar CI, ir iespējams prognozēt IVT efektivitāti. S100 proteīna līmeņa atšķirības starp efektīvo un neefektīvo IVT grupu attēlota 2.12. tabulā un 2.9. attēlā.

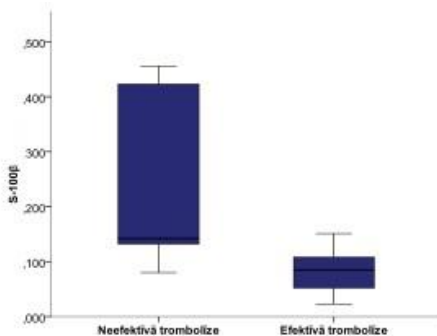
Salīdzinot NSE līmeni starp pacientu grupām ar efektīvo un neefektīvo IVT, netika novērota statistiski ticama atšķirība starp tām, kā parādīts 2.12. tabulā.

2.12. tabula

Biomarkieru līmenis un intravenozās trombolītiskās terapijas efektivitāte

<i>IVT efektivitāte</i>	<i>S100 proteīna mediāna, (IQR)* (μg/L) $p < 0,05$</i>	<i>NSE mediāna, (IQR)* (μg/L) $p > 0,05$</i>
Neefektīva	0,142 [0, 132–0,423]	13 [11–15]
Efektīva	0,085 [0,048–0,122]	12 [10–14]

*IQR – starpkvantiļu intervāls (25./75. procentīles), *Mann–Whitney U tests*



2.9. attēls. S100 proteīna līmenis (μg/L) saistībā ar intravenozās trombolīzes efektivitāti, $p < 0,05$ (*Mann–Whitney U tests*)

Analizējot hemorāģisko komplikāciju attīstību pēc IVT terapijas (skat. 2.8. tab.), pētījuma rezultāti parādīja, ka no 49 pacientiem, kuriem veica IVT, 37 pacientiem pēc IVT terapijas netika novērotas hemorāģiskas komplikācijas, savukārt 9 pacientiem no pētījuma grupas attīstījās intracerebrālas hemorāģiskas komplikācijas, 3 pacientiem novēroja ekstrakraniālu asiņošanu.

2.13. tabula

Komplikāciju attīstība pēc intravenozās trombolīzes terapijas

<i>Komplikācijas pēc intravenozās trombolītiskās terapijas</i>	<i>Hemorāģisko komplikāciju skaits</i>	
	n	%
Bez komplikācijām	37	80,5
Simptomātiska intracerebrāla hemorāģija	3	6,5
Asimptomātiska intracerebrāla hemorāģija	6	13

*3 pacientiem asiņošana no citiem orgāniem

Pētījuma rezultāti parādīja, ka augstāka S100 proteīna koncentrācija tika novērota grupā ar simptomātisku intracerebrālu hemorāģiju. Tas norāda uz to, ka pacientiem ar augstāku S100 proteīna līmeni iestāšanās laikā stacionārā pastāv lielāks intracerebrālas hemorāģijas attīstības risks pēc IVT terapijas (skat. 2.10. att.). NSE līmenis starp grupām būtiski neatšķīrās. Biomarkieru līmenis starp pacientu grupām ar ICH un bez tās parādīts 2.9. tabulā.

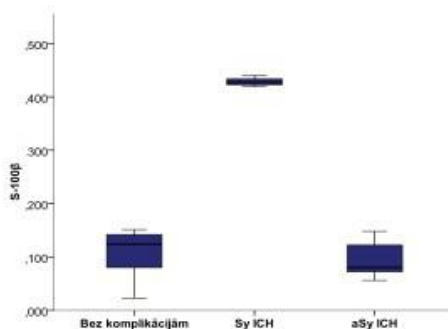
2.14. tabula

Biomarkĕru lĕmenis saistĭbā ar intravenozās trombolĭzes terapijas komplikācijām

<i>IVT komplikācijas</i>	<i>S100 proteĭna mediāna,(IQR) * (μg/L) p <0,05</i>	<i>NSE mediāna,(IQR)* (μg/L) p >0,05</i>
Nav komplikāciju (N=37)	0,124 [0,080–0,142]	12 [10–15]
Simptomātiska ICH** (N=3)	0,42 [0,419–0,440]	14 [10–15]
Asimptomātiska ICH** (N=6)	0,080 [0,072–0,122]	10 [10–12]

*IQR – starpkvantiļu intervāls (25./75. procentĭles), *Kruskal– Wallis* tests

**ICH- intracerebrāla hemorāģĭja



2.10. attēls. **S100 proteĭna lĕmenis (μg/L) saistĭbā ar intracerebrālām hemorāģiskām komplikācijām, p<0,05 (*Kruskal–Wallis* tests)**

2.6. Biomarkķieru līmeņu saistība ar iznākumu pēc trombektomijas

Līdz šim literatūrā nav aprakstīti biomarkķieru nozīme saistībā ar trombektomiju. Mūsu pētījumā pirmo reizi tiek demonstrēti darba rezultāti, kuros novēroja statistiski ticamu S100 proteīna līmeņa atšķirību pacientiem ar pozitīvu dinamiku pēc trombektomijas.

Pētījumā 68 pacientiem ar CI veica trombektomijas procedūru. Pacientu funkcionālais stāvoklis pirms un pēc procedūras tika vērtēts pēc NIHSS skalas, vidējais punktu skaits, vērtējot pēc NIHSS skalas, pirms trombektomijas bija 16 punkti, savukārt pēc procedūras 10 punkti. Par pozitīvu dinamiku pēc trombektomijas, vērtējot pēc NIHSS skalas, tika uzskatīta pacienta funkcionālā stāvokļa uzlabošanās par 2 punktiem.

Pēc trombektomijas procedūras 45 pacienti (66%) no 68 pacientu grupas tika izrakstīti ar funkcionāla stāvokļa uzlabošanos, savukārt 20 pacientiem (30%) izrakstīšanās laikā funkcionālais neiroloģiskais stāvoklis bija bez būtiskas dinamikas, 3 pacientiem (4%) novēroja stāvokļa pasliktināšanos.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka pacientiem ar efektīvu trombektomiju S100 proteīna mediānas vērtība, salīdzinot ar neefektīvās trombektomijas pacientu grupu, statistiski ticami atšķīrās ($p < 0,05$, *Mann-Whitney U tests*).

Mūsu pētījuma rezultāti ļauj secināt, ka klīniskajā praksē, nosakot pacientiem pirms invazīvās trombektomijas maniplulācijas S100 proteīna līmeni serumā, ir iespējams prognozēt tās iznākumu. Savukārt, NSE koncentrācija serumā pirms manipulācijas, nedemonstrēja statistiski ticamu atšķirību pacientiem ar pozitīvu dinamiku ($p > 0,05$, *Mann-Whitney U tests*). Klīniskais iznākums saistībā ar biomarkķieru līmeni pacientiem pēc trombektomijas procedūras attēlots 2.10. tabulā.

2.15. tabula.

S-100 proteīna un NSE līmenis (µg/L) trombektomijas slimnieku grupās

<i>Klīniskais iznākums pēc trombektomijas</i>	<i>S100 proteīna mediāna, (IQR)* (µg/L), p < 0,05</i>	<i>NSE mediāna, (IQR)* (µg/L), p > 0,05</i>
Negatīva dinamika/bez dinamikas	0,346 [0,281–0,402]	12 [10–13]
Pozitīva dinamika	0,148 [0,081–0,192]	11 [10–14]

*IQR – starpkvantiļu intervāls (25./75. procentīles), *Mann-Whitney U* tests

DISKUSIJA

Darbā analizēta S100 proteīna un NSE diagnostiskā nozīme pacientiem ar cerebrālu infarktu saistībā ar smadzeņu bojājuma plašumu, pacienta funkcionālo stāvokli, radioloģisko atradi un mūsdienīgu cerebrāla infarkta terapiju efektivitāti, precizējot to prognostisko lietderīgumu kā papildus diagnostisko iespēju cerebrāla infarkta gadījumā.

Pētījumā pacientu populācija saistībā ar vecumu un dzimumu bija viendabīga. Pētījuma pacientu grupā ar CI un kontroles grupā nenovēroja būtisku demogrāfisko raksturlielumu atšķirības, kas izslēdz vecuma un dzimuma ietekmi uz analizējamiem parametriem. Šobrīd nav pierādīta un skaidri definēta biomarkieru koncentrācijas saistība ar indivīda dzimumu un vecumu. (38)

Salīdzinot mūsu pētījumā iegūtos demogrāfiskos raksturlielumus un kritērijus ar literatūrā aprakstītajiem, būtiskas atšķirības netika novērotas, kas liecina par zināmo pētāmās populācijas, un terapijas metožu līdzību un dod iespēju salīdzināt pētījumā iegūtos datus ar citu autoru publikācijām. (5; 13; 23; 38; 41)

S100 proteīna un NSE līmenis var pieaugt dažādu blakus slimību gadījumos, tādēļ kopējās pētījuma populācijas atlasē neiekļāvām pacientus ar neirodeģeneratīvām un onkoloģiskām slimībām anamnēzē. Citu autoru pētījumos tiek aprakstīti līdzīgi iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji kā mūsu pētījumā. (1; 23; 41; 42)

Pacientu iedalījums pēc CI etiopatogēnētiskā tipa bija viendabīgs, neizceļot kādu konkrētu apakšgrupu. Pētījuma grupas pacienti ar CI, galvenokārt, tika sadalīti 3 lielākās pēc TOAST apakšgrupās. 33,6% pacienti ar kardioemboliskas ģenēzes CI tipu, 30,4 % pacientu ar aterotrombotiskas ģenēzes CI tipu un 26,8% neprecizētas ģenēzes CI tipu, kurā iekļāva pacientus ar aterotrombotiska un kardioemboliska CI riska faktoriem.

Analizējot ārstēto pacientu funkcionālo stāvokli pirms un pēc CI, var secināt, ka pacientu funkcionālais stāvoklis ārstēšanās laikā uzlabojās (vērtējot pēc NIHSS, vidēji par 5 punktiem, pēc mRS vidēji par 1 punktu), tomēr izrakstīšanās laikā no stacionāra daļai pacientu bija paliekoša funkcionāla nespēja. Šie pētījuma rezultāti apstiprina, ka CI ir nopietna invalidizējoša slimība, kas dezintegrē pacientu no sabiedrības un liek meklēt jaunas iespējas, pilnveidojot esošās CI diagnostikas un ārstēšanas iespējas.

Pacientiem ar CI, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, novēroja statistiski nozīmīgas atšķirības pētāmo biomarkieru koncentrācijā, līdzīgi kā līdzšinējās autoru publikācijās. (13; 19; 23; 26; 41)

Analizējot marķieru līmeņa asociāciju ar NIHSS skalu, pētījuma rezultāti parādīja pozitīvo abu marķieru līmeņa korelāciju ar pacientu funkcionālo stāvokli iestāšanās un izrakstīšanās laikos, salīdzinot tos savā starpā, S100 proteīns korelēja labāk nekā NSE, tomēr jāatzīmē, ka, izvērtējot šīs korelācijas, – tās ir salīdzinoši vājas, par ko norāda rezultātos demonstrētie korelācijas koeficienti. Līdzšinējo autoru pētījumos tiek aprakstīts, ka, nosakot S100 proteīna un NSE līmeni pacientiem vēlākos laika periodos (pēc 24 h), novēro labāku biomarkieru korelāciju ar funkcionālo stāvokli, vislabākā korelācija novērojama tieši izrakstoties no stacionāra. (5; 23; 41; 42) Savukārt, skaidrojot no smadzeņu audu anatomiski topogrāfiskās teorijas, marķieriem būtu jākorelē ar bojāto audu plašumu, nevis ar funkcionālo stāvokli, t.i., neliels smadzeņu bojājums var izraisīt izteikti smagus klīniskos sindromus ar augsti pastāvošu funkcionālās nespējas risku (piemēram, infratentoriāli lokalizēts CI smadzeņu stumbrā). Smadzenes ir strukturāli sarežģītākas nekā sirds, jo tajās ir multipli neironu un glijas šūnu tipi. Smadzeņu struktūra nav viendabīga, smadzeņu šūnām piemīt dažāda līmeņa heterogenitāte un funkcionalitāte, tām atkarībā no to lokalizācijas ir atšķirīga jutība uz išēmisko bojājumu, kā arī dažāda bojājuma mehānisma panesamība, tādēļ jāatceras, ka biomarkiera kvantitatīvie rādītāji ne vienmēr raksturo pacienta funkcionālo nespēju.

Iepazīstoties ar literatūrā aprakstītiem dažādiem pētījumu rezultātiem un autoru skaidrotiem biomarkieru patofizioloģiskiem mehānismiem išēmijas gadījumā, nav viena vienota viedokļa, atzīmējot, ka ir nepieciešami turpmāki pētījumi. (3; 9)

Pētījumos autori pielieto dažādas pacienta neiroloģiskā stāvokļa funkcionālās novērtējuma skalas, tomēr visplašāk pielietotās ir NIHSS un mRS. (5; 41; 42) Mūsu pētījumā precīzākai datu analīzei, izvērtējot funkcionālā stāvokļa asociāciju ar CI plašumu, izmantojām NIHSS skalu, jo tā ir detalizētāka pacienta funkcionālā stāvokļa novērtējuma skala, salīdzinot ar mRS.

Analizējot pacienta funkcionālā stāvokļa asociāciju pēc NIHSS ar smadzeņu bojājuma plašumu, pētījuma dati parādīja, ka daļai pacientu funkcionālais stāvoklis ar lielāku išēmiskā bojājuma zonu DT (t.i., pacientiem ar totālu CI, parciālu CI) bija ievērojami smagāks. Tomēr jāatzīmē, ka 27,7% pacientu, iestājoties stacionārā ar akūtu CI, datortomogrāfijas izmeklējumā tā nebija vizualizējama. Šai pacientu grupai

agrīnā CI periodā par potenciālu smadzeņu audu bojājuma plašumu varēja spriest, pēc pacienta klīniskā funkcionālā stāvokļa novērtēšanas. Literatūrā autori apraksta, ka DT natīva izmeklējuma diagnostiskā jutība išēmiska CI gadījumā ir mazāka par 33%. (27; 43) Tomēr DT ir pietiekoši informatīva metode hemorāģiska infarkta diagnostikā. Iepriekš minētais pamato biomarkieru nozīmīgumu CI diagnozes apstiprināšanā, tādejādi stacionāros, pielietojot biomarkierus kā papildus diagnostisko metodi, būtu iespēja izlemēt par multimodālās neiroradioloģiskās diagnostikas pielietošanas nepieciešamību, optimizējot finansiāli dārgu izmeklējumu pielietošanu, un laicīgi uzsākt piemērotāko akūta CI terapiju, agrīni prognozējot tās iznākumu.

Mūsu pētījumā, analizējot biomarkieru līmeņa, saistību ar smadzeņu bojājuma plašumu, S100 proteīna līmenis būtiski atšķīrās radioloģiskās CI apakšgrupās. Visaugstākā S100 proteīna koncentrācija bija pacientiem ar totālu CI, kad asins apgādes deficīts kādā no maģistrālām smadzeņu artērijām attīstījās visā šī asinsvada apasiņošanas teritorijā. Jāatzīmē, ka salīdzinoši augsts bija S100 proteīna līmenis pacientiem ar DT negatīvu atradi, kas pamato biomarkieru nozīmīgumu akūtā periodā. Pēc atkārtotā radioloģiskā izmeklējuma veikšanas šai pacientu grupai, salīdzinoši augstākā biomarkieru koncentrācija bija pacientiem ar plašāko smadzeņu bojājuma zonu.

Literatūrā aprakstīti dažādi pētījumu rezultāti, kuros pierādīta S100 proteīna līmeņa saistība ar CI plašumu, nosakot markieru līmeni arī vēlākos laika periodos (pēc 24 h). (5; 7; 23; 42) Mūsu pētījuma mērķis bija analizēt markieru prognostisko vērtību serumā akūta CI gadījumā līdz 24 stundām, nosakot tos vienreizēji serumā.

Novērtējot mūsu pētījumā NSE līmeņa saistību ar smadzeņu audu bojājuma plašumu pacientiem ar akūtu CI, netika iegūti statistiski ticami rezultāti. Arī literatūrā apraksta NSE līmeņa sliktu asociāciju ar CI plašumu, uzsverot, ka, nosakot NSE līmeni vēlākā periodā pēc CI sākuma, pastāv labāka tā korelācija ar CI plašumu. (2)

Mūsu pētījumā tiek demonstrēta S100 proteīna līmeņa saistība pacientiem ar CI, kuriem dinamikā attīstījās hemorāģiska transformācija (6%), kas pamato S100 proteīna prognostisko lietderību hemorāģiskas transformācijas attīstībā (HT). Savukārt NSE līmenis pētījumā pacientu grupā ar HT un bez tās būtiski neatšķīrās. Tas norāda, ka NSE nav prognostisks rādītājs HT attīstībā pacientiem ar CI.

Pētījumā tika noteikta S100 proteīna prognostiskā lietderība saistībā ar IVT efektivitāti, nosakot to pirms IVT. Efektīvās trombolīzes pacientu

grupā S100 proteīna līmenis bija statistiski ticami zemāks nekā neefektīvās trombolīzes pacientu grupā, t.i., grupā, kurā attīstījās hemorāģiskās komplikācijas. Iegūtie rezultāti parāda S100 proteīna līmeņa saistību ar HT attīstības risku pacientiem pēc trombolīzes un hemoencefaliskās barjeras bojājuma pastāvēšanas nozīmi cerebrālās išēmijas agrīnās stadijās. Literatūrā tiek aprakstīta HT attīstība pēc IVT saistība ar HEB disfunkciju, uzsverot, ka S100 proteīns ir arī HEB disfunkcijas marķieris. (6; 8; 14; 20; 21)

Mūsu pētījumā sīkāk tika analizēta arī S100 proteīna līmeņa asociācija ar posttrombolītisko hemorāģisko komplikāciju veidu, demonstrējot S100 proteīna augstāku koncentrāciju grupā ar simptomātisku intracerebrālu hemorāģiju. Tomēr jāatzīmē, ka pacientu skaits, kuriem attīstījās intracerebrālās komplikācijas, nav pietiekošs, lai varētu izdarīt secinājumus par marķiera koncentrācijas saistību ar komplikācijas veidu. Arī Forše (*Foerch*) ar līdzautoriem uzsver, ka nav būtiskas atšķirības S100 proteīna koncentrācijā starp dažādām hemorāģiskām komplikācijām, atzīmējot, ka S100 proteīns ir kvalitatīvs HEB bojājuma marķieris (8).

Pētījumā NSE līmenis efektīvās un neefektīvās trombolīzes pacientu grupās būtiski neatšķīrās. Iepazīstoties ar literatūrā publicētiem pētījumu rezultātiem, saistībā ar NSE prognostisko lietderību klīniskā praksē, autori uzsver turpmāko klīnisko pētījumu nepieciešamību.

Pēdējos gados mūsu klīnikā cerebrāla infarkta ārstēšanā tiek pielietota invazīva CI ārstēšanas iespēja – trombektomija – kas ir efektīva mehāniska revaskularizācijas terapijas metode asinsplūsmas atjaunošanā proksimāli okludētos smadzeņu artēriju segmentos, nodrošinot asinspiegādi potenciāli vēl dzīvotspējīgiem smadzeņu audiem.(33)

Pasaulē šobrīd tiek veikti prospektīva rakstura pētījumi, kuros apkopo datus par trombektomijas manipulācijas pielietojumu insulta pacientiem. Trombektomija ir jauna išēmiska insulta ārstēšanas iespēja. Pastāvīgi notiek metodes tehnisko iespēju pilnveidošana, tādejādi uzlabojot tās efektivitāti, mazinot terapeitisko komplikāciju attīstības risku. Tomēr viena no problēmām, kādēļ joprojām ir ierobežots šīs metodes pielietojums klīniskajā praksē, ir saistīta ar neprecizētu pacientu atlasī šai manipulācijai. Pareizi atlasīts pacients šai manipulācijai samazinātu iespējamo pēc procedūras komplikāciju attīstības risku. (33; 34; 35)

Mūsu pētījumā iegūtie dati, nosakot 68 pacientiem S100 proteīna un NSE līmeni serumā pirms manipulācijas, apliecina, ka pacientiem ar CI pirms trombektomijas manipulācijas ir iespējams prognozēt tās iznākumu, prognozējot iespējamo komplikāciju attīstības risku. Salīdzinot pacientu grupas ar efektīvu metodes iznākumu, ar pacientu grupu, kurai tā bija

neefektīva vai bez būtiskas dinamikas pēc tās, zemāka S100 proteīna koncentrācija bija vērojama pacientiem ar pozitīvo iznākumu pēc trombektomijas. Novērtējot pacientiem NSE līmeņa prognostisko lietderību, netika iegūta statistiski nozīmīga atšķirība starp pozitīvo un negatīvo iznākumu. Literatūrā līdz šim nav aprakstīti līdzīgi pētījumu dati, kuros S100 proteīns un NSE būtu pētīts saistībā ar trombektomiju.

Promocijas darba pētījumā NSE prognostisko lietderību saistībā ar cerebrālu infarktu nenovēroja. Literatūrā līdzšinējo pētījumu rezultāti arī atzīmē, NSE prognostiskās lietderības trūkumu CI diagnostikā, pamatojot to daļēji ar NSE pusizvadīšanas perioda ilgumu, kas salīdzinot ar S100 proteīnu ir daudz garāks (līdz 48 h), tādejādi ierobežojot to pielietošanu išēmiskā procesa dinamikas izvērtēšanā, neļaujot paredzēt bojājuma izplatību primāru vai sekundāru faktoru ietekmē.

Izvirzītā pētījuma hipotēze, ka S100 proteīns un NSE līmenis korelē ar funkcionālo stāvokli pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu apstiprinājās. Abiem marķieriem izdevās demonstrēt saistību ar pacienta funkcionālā stāvokļa smagumu. Pārējās darba hipotēzes, kurās S100 proteīna līmenis korelē ar radioloģisko atradi, trombolītiskās terapijas un trombektomijas efektivitāti, un hemorāģisko komplikāciju biežumu, apstiprinājās. Tādejādi, apstiprinot darba hipotēzi, ka S100 proteīns ir pielietojams klīniskajā praksē kā cerebrāla infarkta diagnostisks un prognostisks biomarķieris, NSE prognostiskā lietderība saistībā ar radioloģisko atradi, trombolītiskās terapijas un trombektomijas efektivitāti, un hemorāģisko komplikāciju attīstību pētījumā nav apstiprinājusies.

SECINĀJUMI

S100 proteīna un NSE līmenis pacientiem ar cerebrālu infarktu, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, ir augstāks, abi marķieri korelē ar pacienta funkcionālo stāvokli.

S100 proteīna līmenis korelē ar cerebrāla infarkta plašumu un var tikt uzskatīts par hemorāģiskās transformācijas veidošanās prognostisko faktoru. NSE līmenis nav saistīts ar cerebrāla infarkta plašumu, kā arī nav prognostiski lietderīgs hemorāģiskās transformācijas riska izvērtēšanā.

Paaugstināts S100 proteīna līmenis korelē ar trombolītiskās un trombektomijas terapiju efektivitāti, hemorāģisko komplikāciju biežumu. NSE līmenis nav saistīts ar trombolītiskās un trombektomijas terapiju efektivitāti un hemorāģisko komplikāciju biežumu.

S100 proteīna līmeņa noteikšanu var rekomendēt kā papildus diagnostisko un prognostisko rādītāju. NSE līmeņa noteikšana nav pietiekoši informatīva, lai to pielietotu klīniskajā praksē.

PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Ņemot vērā pētnieciskā darbā iegūtos rezultātus, S100 proteīns ir rekomendējams klīniskajā praksē kā papildu diagnostisks rādītājs akūta cerebrāla infarkta gadījumā, uzlabojot pacientu atlasi specifiskām ārstēšanas metodēm, prognozējot to efektivitāti un mazinot iespējamo komplikāciju attīstības risku.

PUBLIKĀCIJU UN ZIŅOJUMU SARAKSTS PAR DARBA TĒMU

Publikācijas

1. **Priede Z.**, Ķēniņa V., Miglāne E., Millers A., Pūcīte E., Radziņa M. S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris. RSU zinātnisko rakstu krājums „Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas” Internās medicīnas sadaļā. 77.–86. lpp.
2. Radziņa M., Krūmiņa G., Kupčs K., Miglāne E., Dzelzīte S., Millers A., **Priede Z.** Multimodāla CT izmeklēšana agrīna insulta diagnostikā un terapijas taktikas plānošanā. RSU zinātnisko rakstu krājums „Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas” Medicīnas bāzes zinātnes sadaļā. 397.–406. lpp.
3. **Priede Z.**, Ķēniņa V., Pūcīte E., Gudreniece A., Millers A. Neironu specifiskā enolāze (NSE) kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris. RSU zinātnisko rakstu krājums „Zinātniskie raksti: 2011. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas” Internā medicīnas sadaļā. 33.–36. lpp.
4. Ķēniņa V., **Priede Z.**, Kidikas H., Kupčs K., Gudreniece A., Millers A. *Endovascular thrombectomy in treatment of patients with acute ischemic stroke- P.Stradins Clinical University Hospital experience. Acta Chirurgica Latviensis 2011(11/2): 56–57 p.*

Tēzes

1. Millers A., Miglāne E., Ķēniņa V., **Priede Z.**, Lapinska I. S-100 proteīns un NSE kā cerebrāla infarkta prognostiskie marķieri, to korelācija ar insulta riska faktoriem, išēmiskā bojājuma lielumu un trombolītiskās terapijas efektivitāti. RSU Zinātniskā konference, Rīga, 2009; 81. lpp.
2. **Priede Z.**, Sabeļņikova S., Ķēniņa V., Millers A. Cerebrāla infarkta plašuma korelācija ar biomarķieru rādītājiem insulta akūtajā periodā. RSU 2011. gada Zinātniskā konference, Rīga, 2011; 176. lpp.
3. **Priede Z.**, Sabeļņikova S., Kenina V., Pucite E., Millers A. *The association of cerebral biomarkers in acute stroke period with cerebral infarct volume. 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies, 2011.*
4. Kidikas H., Kupcs K., Kenina V., **Priede Z.**, Millers A. *Endovascular thrombotectomy in treatment of patients with acute iscemic stroke – single*

center experience. 16th Nordic Congress on Cerebrovascular Diseases, 2011.

5. **Priede Z.**, Ķēniņa V., Sabeļņikova S., Gudreniece A., Miglāne E., Millers A. S100 proteīna un neironu specifiskās enolāzes asociācija ar trombolītiskās terapijas efektivitāti un hemorāģisku transformāciju pēc trombolītiskās terapijas akūta insulta gadījumā. RSU Zinātniskā konference, 2012; 122. lpp.
6. **Priede Z.**, Kenina V., Sabelnikova S., Pucite E., Miglane E., Millers A. *Association of protein S100β and NSE with Efficient Trombolytic therapy and Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. XXI European Stroke Conference, 2012.*

Darba aprobācija

1. Promocijas darba apspriešana RSU Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedras sēdē (Rīga, Latvija 25.septembrī 2012.g.)
2. „*Association of protein S100β and NSE with Efficient Trombolytic therapy and Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke.*” *XXI European Stroke Conference. Poster presentation. (Portugal, Lisbon, 2012).*
3. „S100 proteīna un neironu specifiskās enolāzes asociācija ar trombolītiskās terapijas efektivitāti un hemorāģisku transformāciju pēc trombolītiskās terapijas akūta insulta gadījumā.” Stenda referāta prezentācija RSU Zinātniskā konferencē (Rīga, Latvija, 2012. g.)
4. „*The association of cerebral biomarkers in acute stroke period with cerebral infarct volume.*” *15th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Poster presentation. (Budapest, Hungary, 2011)*
5. „Cerebrāla infarkta plašuma korelācija ar biomarkieru rādītājiem insulta akūtajā periodā.” Stenda referāta prezentācija RSU Zinātniskā konferencē. (Rīga, Latvija, 2011.g.)
6. „S-100 proteīns un NSE kā cerebrāla infarkta prognostiskie marķieri, to korelācija ar insulta riska faktoriem, išēmiskā bojājuma lielumu un trombolītiskās terapijas efektivitāti.” Stenda referāta prezentācija RSU Zinātniskā konferencē (Rīga, Latvija, 2009.g.)

IZMANTOTĀ LITERĀTŪRA

1. Abraha H.D., Butterworth R.J., Bath P.M., Wassif W.S., Garthwaite J., Sherwood R.A. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem.* 1997 Sep; 34 (Pt 5): 546–50.
2. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20: 213–219.
3. Azami J., Matta B.F. An overview of S-100 β as a clinically useful biomarker of brain tissue damage. *Biomarkers of Disease. An Evidence-Based Approach.* 2008; 40: 406–411.
4. Brea D., Sobrino T., Blanco M., Cristobo I. et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(12): 1513–1518.
5. Bu'ttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997; 28: 1961–1965.
6. Dijkhuizen R.M., Asahi M., Wu O, Rosen B.R., Lo E.H. Rapid breakdown of microvascular barriers and subsequent hemorrhagic transformation after delayed recombinant tissue plasminogen activator treatment in a rat embolic stroke model. *Stroke.* 2002; 33: 2100–2104.
7. Foerch C., Singer O.C, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R., Steinmetz H., Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol.* 2005; 62: 1130–1134.
8. Foerch C.; Michael T. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Stroke* 2007, 38:2491–2495.
9. Fritz G., Botelho H.M., Morozova-Roche L.A., Gomes C.M. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: structural basis of functional diversity. *FEBS Journal* 277 (2010) 4578–4590.
10. Goncalves C.A., Leite M.C., Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem* 2008; 41: 755– 63.
11. Heizmann C.W., Fritz G., Schafer B.W. S100 Proteins: Structure, Function and Pathology. *Frontiers in Bioscience* 2002; 7: 1356–1368.

12. Jain K.K., The Handbook of Biomarkers, 2010; 372–386.
13. Jauch E., Lindsell C., Broderick J., Fagan S.C., Tilley B.C. Association of Serial Biochemical Markers With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006; 37: 2508–2513.
14. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T. et al. (2003) Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 97: 2806–2813.
15. Kohrmann M., Schellinger P.D. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology* 2009; 251: 627–633.
16. Lamerz R. NSE, α -Enolase. In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, 1998; 979–981 Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 269–95.
17. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757.
18. Lovestone S. Biomarkers in Brain Disease: *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1180: 1–10(2009); 1–3.
19. Lynch J.R., Laskowitz D.T. Panel of serum markers for rapid diagnosis of acute stroke: response. *Stroke*. 2004; 35: 140–141.
20. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D. Peripheral markers of blood– brain barrier damage. *Clin Chim Acta*. 2004; 342: 1–12.
21. Marchi N., Rasmussen P., Kapural M., Fazio V., Kight K., Mayberg M.R., Kanner A., Ayumar B., Albeni B., Cavaglia M., Janigro D. Peripheral markers of brain damage and blood– brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci*. 2003; 21: 109 –121.
22. Marcovina S.M., Crea F., Davignon J. et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med*. 2007; 261: 214–34.
23. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C. & M.Kaps: S100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke// *Stroke* 28, 1997: 1956–1960.

24. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Comm* 1965;19:739–744.
25. Murray C.J.L., Lopez A.D. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study // *Lancet* 1997, 349: 1436–1442.
26. NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. Nov 1997; 28(11): 2119–25.
27. Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R., Anderberg J.M., McPherson P.H., Nakamura K.K., Laskowitz D.T., Valkirs G.E., Buechler K.F. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem*. 2003;49:1733–1739.
28. Rosenberg G.A., Estrada E.Y., Dencoff J.E. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood– brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*. 1998; 29: 2189–2195.
29. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J: International trends in mortality from Stroke, 1968–1994. 2000.- 31: 1588–1601.
30. Schmechel D., Marangos P.J., Zis A.P., Brightman M., Goodwin F.K. Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* (Wash DC) 1978; 199: 313–5.
31. Silvestri A., Vitale C., Ferretti F. et al. Plasma levels of inflammatory C-reactive protein and interleukin-6 predict outcome in elderly patients with stroke. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1586–1587.
32. Simon Lovestone. Biomarkers in Brain Disease:Ann.N.Y.Acad.Sci.1180: 1-10(2009); 15–22.
33. Smith W.S, Sung G., Starkman S. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke : Results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36: 1432–1438.
34. Steven K. Feske, Thrombolytic Therapy of Acute Stroke. *Circulation*. 2012; 125: 2662–2666.
35. Thanvi B.R., Treadwell S., Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. *Postgrad Med J* 2008;84:361-367 doi:10.1136/pgmj. 2007.067058
36. Thiruma V. Arumugam, Eitan Okun, and Mark P.Mattson. Basis of Ionic Dysregulation in Cerebral Ischemia.New strategies in stroke intervention. Ed.Lucio Annunziato 2009;1.

37. Warlow C., Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J., Sandercock P. Stroke. *The Lancet*, 2003 (362) 9391: 1211–1224.
38. Wiesmann M., Missler U., Gottmann D., Gehring S. Plasma S-100b Protein Concentration in Healthy Adults Is Age- and Sex-Independent, *Clinical Chemistry* 44, No. 5, 1998; 1056–1058.
39. Wildemann B., Oschmann P., Reiber H. Laboratory Diagnosis in Neurology 2010; 80.
40. Wright N.T., Cannon B.R., Zimmer D.B., Weber D.J. S100A1: structure, function, and therapeutic potential. *Curr Chem Biol.* 2009; 3: 138–145.
41. Wunderlich M.T., Ebert A.D., 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: 1190–5.
42. Wunderlich M.T., Wallesch C.W., 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 Dec 15; 227(1): 49–53.
43. Zimmermann-Ivol C.G., Burkhard P.R., Le Floch-Rohr J. et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics.* 2004; 3: 66–72.
44. Iedzīvotāju mirstība 2006.-2011.g. uz 100 000 iedzīvotāju. www.spkc.gov.lv/download/910/Mirstiba_2011_v3.docx; 22.10.12.

PATEICĪBAS

*Izsaku lielu pateicību darba vadīšanā docentei **Evijai Miglānei** un profesoram **Andrejam Milleram**.*

*Liels paldies par atbalstu un vērtīgiem ieteikumiem darba zinātniskai konsultantei docentei **Viktorijai Kēniņai**.*

*Pateicos profesorei **Inārai Loginai** par metodiskiem ieteikumiem un vērtīgām konsultācijām.*

*Paldies RSU zinātņu prorektorei Dr. habil. med. profesorei **Ivetai Ozolantai** un zinātniskai sekretārei **Ingrīdai Kreilei** par sniegtajām konsultācijām doktorantūras laikā.*

Pateicos P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas kolēģiem par atsaucību, atbalstu un sadarbību pētījuma materiālu iegūšanā.

*Paldies RSU Valodu centra Mag. philol., lektorei **Inārai Ābelītei** un **Ingunai Mīlgrāvei** par literārās valodas labskanību.*

Zinātniskais darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē ” finansiālu atbalstu.

