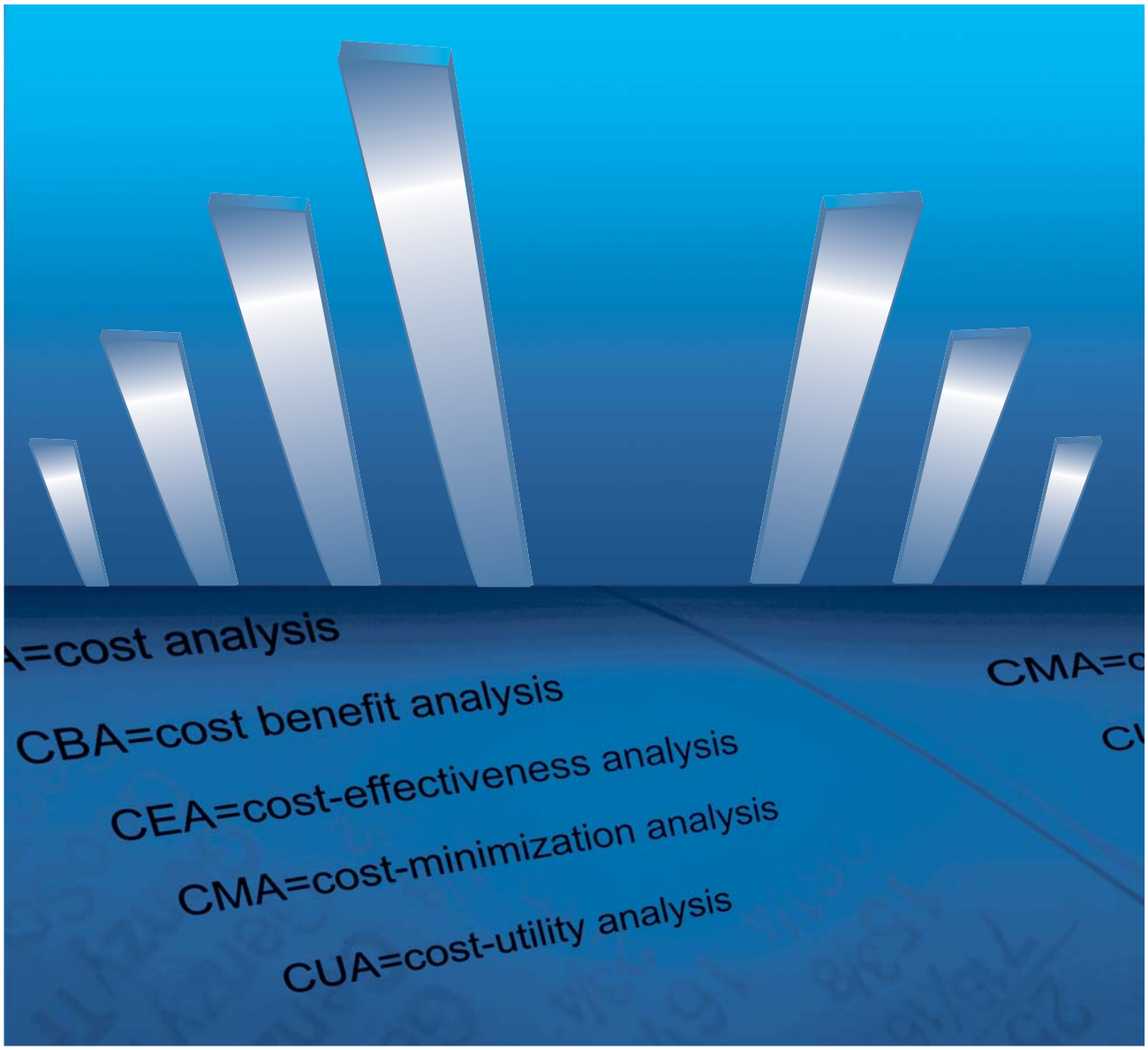
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- **Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении**
- **ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента**
- **Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей**

№1 Том 7
2014

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме: *все большее распространение получает оценка резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в целях прогнозирования тяжести и исходов эпилепсии, инсульта, черепно-мозговых травм (ЧМТ) и других неврологических расстройств путем анализа содержания нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях. В данной работе определены возможности прогнозирования этим методом тяжести и исхода перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, что может быть примером прямого влияния на затраты для лечения и реабилитации пациентов с неврологическими расстройствами. Цель – проведена оценка динамики концентрации нейроспецифической енолазы, NSE (neuron specific enolase, NSE) и глиофибриллярного кислого протеина (glial fibrillary acid protein, GFAP) в сыворотке крови в течение 6 месяцев жизни у детей с церебральной ишемией. Материалы и методы. На 1-24-й неделях жизни было обследовано 49 детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС со сроком гестации 32-41 неделя. Контрольную группу составили 28 здоровых доношенных детей. Были сформированы группы сравнения: дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 1-3 балла (группа А 1-3), 4-6 баллов (группа А 4-6) и 7-9 баллов (группа А 7-9); дети с гестационным возрастом (ГВ) ГВ 32-33 недели, ГВ 34-36 недель и ГВ 37-40 недель; дети с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (группа ВЖК) и перивентрикулярными лейкомаляциями (группа ПВЛ). Количественный анализ НСБ в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты. В группах А 1-3, А 4-6, А 7-9 зарегистрировано достоверное увеличение содержания NSE и GFAP на 1-й неделе по сравнению с контрольной группой. Как на 1-й неделе жизни, так и в дальнейшем содержание обоих НСБ в группе ГВ 32-33 существенно превышало таковое в группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41, а также содержание в группе контроля. Уровень NSE в группе ПВЛ начиная с 1-й недели достоверно меньше, чем в группе ВЖК. Зафиксировано отсроченное повышение сывороточного уровня GFAP на 3-й неделе, а NSE – на 4-й неделе. Заключение. Полученные данные подтверждают наличие продолжающегося в течение длительного периода нарушения проницаемости ГЭБ для НСБ, отражающего хронизацию патологического процесса, что прямо влияет на затраты на ведение таких пациентов. Вместе с тем не идентифицировано публикаций с оценкой методом ИФА НСБ при неврологических расстройствах, с точки зрения фармакоэкономики и оценки медицинских технологий. Результаты такого анализа стоимости диагностики и затрат на лечение могли бы оказаться полезными для внедрения данного метода в практику ведения пациентов с неврологическими расстройствами.*

Ключевые слова: *центральная нервная система, ЦНС, гематоэнцефалический барьер, ГЭБ, нейроспецифические белки, НСБ, нейроспецифическая енолаза, NSE, глиофибриллярный кислый протеин, GFAP.*

Введение

В последние годы неуклонно растет интерес как исследователей, так и практикующих специалистов к изучению роли нейроспецифических белков (НСБ) в диагностике нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), сопутствующего эпилепсии, инсульту, черепно-мозговой травме, гипоксически-ишемическому поражению центральной нервной системы и другим распространенным неврологическим расстройствам. НСБ – это «забарьерные» белки, которые в норме присутствуют в нервной ткани, но при разрушении мембран нервных клеток и повышении проницаемости ГЭБ могут выходить в периферический кровоток. Определение содержания НСБ в сыворотке крови существенно расширяет возможности оперативной диагностики и дает возможность своевременно прогнозировать тяжесть и развитие патологического процесса [1,10,11,13,15]. Превентивная нейропротекция при верифицированной угрозе расширения зоны поражения нервной ткани, отсроченной гибели нейронов и/или хронизации процесса может в значительной мере определить исход, сократить срок и затраты на реабилитацию.

Среди НСБ наибольшим потенциалом практического применения обладают нейроспецифическая енолаза (neuron specific enolase, NSE) и глиофибриллярный кислый протеин (glial fibrillary acid protein, GFAP). NSE содержится в большинстве нейронов. Повреждение нейронов, в т.ч. на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС, приводит к высвобождению данного антигена в периферический кровоток [9,14]. GFAP является одним из наиболее изученных нейроспецифических белков – маркеров состояния астроглиальных клеток. GFAP содержится в глиальных филаментах дифференцированных астроцитов ЦНС. Не меньшее значение придают семейству протеинов S100 и сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) [3,5,6]. В качестве примера влияния определения содержания НСБ на прогноз и исход неврологических расстройств, требующего оценки медицинских технологий с учетом затрат на данный метод диагностики, можно рассматривать иммуноферментный анализ

Блинов Д.В. – тел.: (916) 140-91-64 – e-mail: nevrologia@mail.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

NSE и GFAP как маркеров состояния, соответственно, нейронов и астроглии при гипоксическом поражении нервной системы.

Мы провели оценку содержания NSE и GFAP в периферической крови новорожденных после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [1,2,7]. Целью данной работы явилось исследование динамики концентрации НСБ в сыворотке крови в течение 24 недель жизни у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с ретроспективным пересчетом результатов, включая стратификацию по гестационному возрасту.

Материалы и методы

Клинические группы наблюдения. Всего было обследовано 77 детей, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в реанимационном и детском отделениях родильного дома № 17 г. Москвы, отделениях патологии новорожденных и катамнеза детской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова и психоневрологического отделения детской городской больницы № 6 г. Москвы.

В группу с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС вошли 49 детей со сроком гестации 32-41 нед. При рождении состояние было оценено как тяжелое у 23 новорожденных (46,9%), среднетяжелое – у 18 детей (36,7%), удовлетворительное – у 8 детей (16,3%). Тяжесть состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде была обусловлена как отдельными синдромами дезадаптации, так и их сочетаниями: у всех детей наблюдались проявления перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС различной степеней тяжести. При этом поражение I степени отмечалось у 10 новорожденных (20,4%), II степени – у 32 (65,3%), а III степени – у 7 (14,3%) детей [4]. У части детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС были диагностированы синдром дыхательных расстройств (СДР), внутриутробная пневмония, конъюгационная гипербилирубинемия I-II степени, общий отечный синдром I-II степени, а также проявления внутриутробной гипотрофии I-II степени.

На основании оценки по шкале Апгар 47 детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС были разделены на следующие группы: 1) дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 1-3 балла (группа А 1-3) – 6 новорожденных; 4-6 баллов (группа А 4-6) – 22 новорожденных и 7-9 баллов (группа А 7-9) – 19 пациентов.

По массе тела и гестационному возрасту (ГВ) дети были разделены на следующие группы: 12 детей (24,5%) имели ГВ 32-33 нед., средний вес при рождении 1468,3±36,6 г, диапазон составил от 1300 до 1650 г (группа ГВ 32-33); 15 детей (30,6%) имели ГВ от 34 до 36 нед. и среднюю массу 2541,3±106,2 г, диапазон – от 1800 до 3180 г (группа ГВ 34-36); 22 новорожденных (44,9%) имели ГВ 38-40 нед. и среднюю массу 3329,4±136,9 г, диапазон составил от 2080 до 4600 г (группа ГВ 38-40). Средняя оценка по шкале Апгар, отражающая тяжесть состояния, была сходна во всех этих группах и составила на 1-й минуте 5,5-6,7 баллов, на 5-й минуте – 6,8-7,4 балла.

Всем детям проводилась комплексная посиндромная терапия в условиях родильного дома. Все дети, родившиеся в тяжелом состоянии, нуждались в проведении интенсивной терапии в условиях отделения реанимации, включавшей в себя искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а также инфузионную, антибактериальную терапию, поддерживающую или заместительную терапию глюкокортикоидными гормонами.

Лечение осуществлялось под постоянным контролем кислотно-щелочного и электролитного состава сыворотки крови. Проводился динамический мониторинг уровней гематокрита, гемоглобина, общего белка, билирубина, глюкозы, мочевины.

Интравентрикулярные кровоизлияния (внутрижелудочковые кровоизлияния, ВЖК) и перивентрикулярные лейкомаляции (ПВЛ) были выявлены и подтверждены у 21 ребенка с помощью чрезродничковой нейросонографии (НСГ), общего анализа крови и исследований люмбального ликвора. На основании полученных данных были сформированы соответствующие группы: группу с преимущественно геморрагическими поражениями ЦНС (группа ВЖК) составили 14 детей, группу с преимущественно ишемическими поражениями ЦНС (группа ПВЛ) – 7 детей.

Контрольная группа была представлена 28 здоровыми доношенными детьми, рожденными в условиях физиологического родильного дома. Дети родились от здоровых матерей с физиологически протекающей беременностью и родами. Срок гестации у детей этой группы составил 38-41 нед. Средняя масса при рождении равнялась 3510,4±140,2 г, средняя длина тела – 49,4±0,4 см. У всех детей состояние при рождении расценено как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 8-10 баллов. Период ранней постнатальной адаптации у всех детей этой группы протекал удовлетворительно. Выписка домой происходила на 4-5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Количественный иммуноферментный анализ НСБ. Количественный анализ NSE и GFAP в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом [9], с помощью специфических тест-систем, разработанных на основе соответствующих моноклональных антител в лаборатории иммунохимии ГНЦССП им. В.П. Сербского. Регистрацию результатов иммуноферментного анализа проводили на одноканальном фотометре Bio-Teck Instruments (США) при длине волны 450 нм.

Статистические методы. Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия с использованием функции Фишера и коэффициента корреляции Пирсона. Расчеты проводили с помощью программного пакета для работы с электронными таблицами Excel 2013 (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение

Во всех исследуемых группах была изучена динамика уровня NSE в сравнении с изменением концентраций данного антигена в сыворотке крови детей контрольной группы.

У детей из группы контроля колебания уровня обоих нейроспецифических антигенов были незначительными: максимальные значения NSE не превышали 2,7±0,5 нг/мл, GFAP – 4,1±0,8 нг/мл.

Динамическая оценка уровня НСБ. Различия в содержании NSE с контрольной группой у пациентов групп А 1-3, А 4-6 и А 7-9 в течение всего исследования были статистически значимыми ($p<0,05$), за исключением группы А 7-9 на последнем сроке наблюдения – 24 нед. Достоверные различия между группами А 1-3 и А 4-6 наблюдались на 2-й и 3-й неделях исследования (см. рис. 1). Различия в содержании GFAP в опытных группах А 1-3, А 4-6 и А 7-9 были статистически значимыми ($p<0,05$) (см. рис. 2). Различия между группами А 1-3 и А 4-6 оказались статистически недостоверными в течение всего исследования.

Рисунок 1. Динамика уровней NSE у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с различной оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

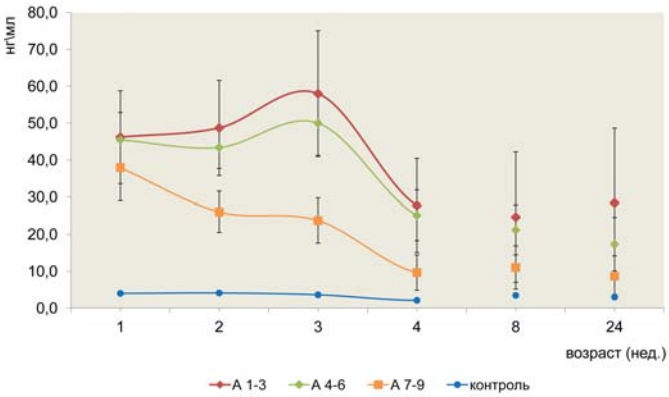


Рисунок 2. Динамика уровней GFAP у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с различной оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения.

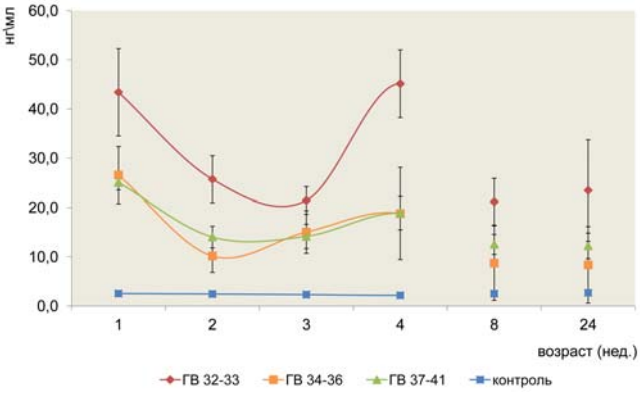


Рисунок 3. Динамика уровня NSE в сыворотке крови у детей различного гестационного возраста с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

При динамическом наблюдении концентрация NSE в сыворотке крови у детей из групп А 1-3 и А 4-6 после некоторого снижения на 4-й нед. жизни вновь возвращалась к прежним значениям и составляла 35,5±5,9 нг/мл и 32,2±4,8 нг/мл соответственно (см. рис. 1). Тенденция к повышению содержания NSE наблюдалась и у детей группы А 7-9, хотя и гораздо менее выраженно, чем в остальных опытных группах. В дальнейшем концентрация NSE в этой группе постепенно снижалась до нормальных значений, а в группах А 1-3 и А 4-6 она оставалась увеличенной, по крайней мере, до 24-й нед. жизни. Уровень GFAP в сыворотке крови у детей из групп А 1-3 и А 4-6 на 3-й нед. достоверно увеличивался до 58,0±8,7 нг/мл и 50,0±4,4 нг/мл соответственно. В дальнейшем содержание данного антигена постепенно снижалось. Тенденция к увеличению содержания GFAP в сыворотке крови у детей из группы А 1-3 отмечалась также и на 24-й нед. При этом у детей из группы А 7-9 концентрация GFAP неуклонно снижалась и к 24-й нед. приблизилась к нормальному уровню (см. рис. 2).

Содержание НСБ у детей различного гестационного возраста. Средний уровень NSE у детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС с гестационным возрастом 32-33 нед. (группа ГВ 32-33) на 1-й нед. был 43,4±45 нг/мл, у детей из группы ГВ 34-36 – 26,6±3,0 нг/мл и у детей из группы ГВ 37-41 – 25,1±1,5 нг/мл, в то время как в группе контроля он составил 2,5±0,5 нг/мл. В течение всего периода наблюдения концентрация NSE в группе ГВ 32-33 была достоверно выше, чем у детей контрольной группы, а также у детей из групп ГВ 34-36 и ГВ 37-41. В группах ГВ 34-36 и ГВ 37-40 к концу исследования (возраст – 24 нед.) различия с контрольной группой были уже статистически недостоверными. При динамическом наблюдении содержание NSE в исследуемых группах постепенно снижалось. Однако начиная с 3-й нед. в группе ГВ 32-33 и со 2-й нед. в группах ГВ 34-36 и ГВ 37-40 концентрация NSE в сыворотке крови вновь повышалась, достигая пика на 4-й нед., причем более выраженное повышение наблюдалось в группе ГВ 32-33, где среднее значение концентрации NSE даже превысило первоначальный уровень и составило 45,1±3,5 нг/мл. В дальнейшем во всех группах сравнения концентрация NSE в сыворотке крови вновь уменьшалась, однако в группе ГВ 32-33 на 24-й нед. она продолжала оставаться на достоверно повышенном уровне (см. рис. 3).

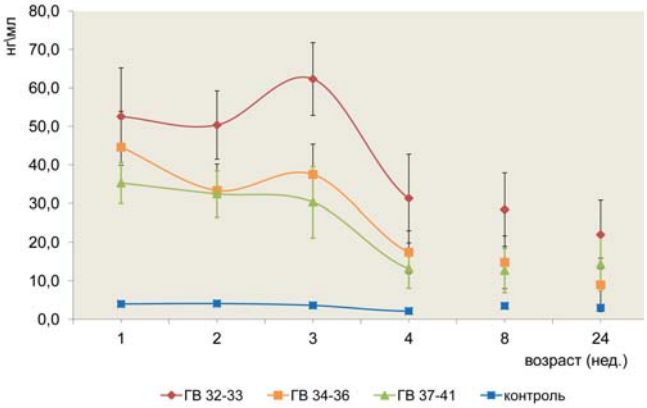


Рисунок 4. Динамика уровня GFAP в сыворотке крови у детей различного гестационного возраста с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

В группе ГВ 32-33 концентрация GFAP в сыворотке крови на первой неделе составила 52,6±6,5 нг/мл, в группе ГВ 34-36 44,6±4,8 нг/мл и в группе ГВ 37-41 35,3±2,7 нг/мл соответственно, в то время как в контрольной группе – 4,0±0,8 нг/мл.

За исключением 1-й и 24-й нед., в группе ГВ 32-33 концентрация GFAP статистически достоверно различалась с концентрацией данного антигена в группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41, а также в контрольной группе. В группах ГВ 34-36 и ГВ 37-41 различия в содержании GFAP с контрольной группой к 24-й нед. наблюдения становились статистически недостоверными, в то время как в группе ГВ 32-33 достоверность сохранялась в течение всего исследования.

При динамическом наблюдении на 3-й нед. в группах ГВ 32-33 и ГВ 34-36 наблюдалось повышение концентрации GFAP в сыворотке крови, причем в группе ГВ 32-33 она превысила значение на 1-й нед. и составила 62,3±4,8 нг/мл. В последующем концентрация GFAP в данных группах неуклонно снижалась (см. рис. 4).

Содержание НСБ у детей с ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС. Различия концентрации NSE в группе ВЖК по сравнению с группой ПВЛ, а также с контрольной группой оставались статистически значимыми в течение всего исследования ($p<0,05$). Различия в содержании NSE в группе ПВЛ по сравнению с контролем были статистически недостоверны на 2-й нед., а также в конце исследования, на 8 и 24-й нед. (см. рис. 5).

При динамическом наблюдении как в группе ВЖК, так и в группе ПВЛ после уменьшения содержания NSE ко 2-й нед. жизни, начиная с 3-й нед. уровень данного антигена в сыворотке крови вновь возрастал, достигая пика на 4-й нед. Уровень NSE в группе ВЖК при этом достиг первоначальных величин и составил 35,0±4,9 нг/мл. Пик содержания NSE в группе ПВЛ был менее выраженным, среднее значение концентрации составило 11,8±2,2 нг/мл. При дальнейшем наблюдении концентрация NSE в сыворотке крови в группе ПВЛ постепенно снижалась и к концу исследования достигла нормального уровня. В группе ВЖК при этом, напротив, сохранялись статистически значимые различия ($p<0,05$) в концентрации NSE по сравнению с контрольной группой (см. рис. 5).

Уровень GFAP у детей с ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС на 1-й нед. жизни также был повышен (см. рис. 6). У детей с ВЖК он составлял 49,1±5,0 нг/мл, у детей с ПВЛ – 38,8±9,7 нг/мл.

По сравнению с группой контроля, различия в концентрации GFAP у детей из группы ВЖК были статистически значимы ($p<0,05$) в течение всего исследования, у детей из группы ПВЛ – до 4-й нед.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

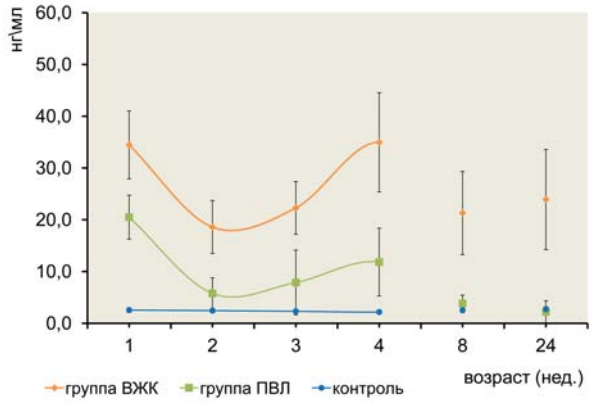


Рисунок 5. Динамика уровня NSE у детей с геморрагическими и ишемическими поражениями ЦНС.

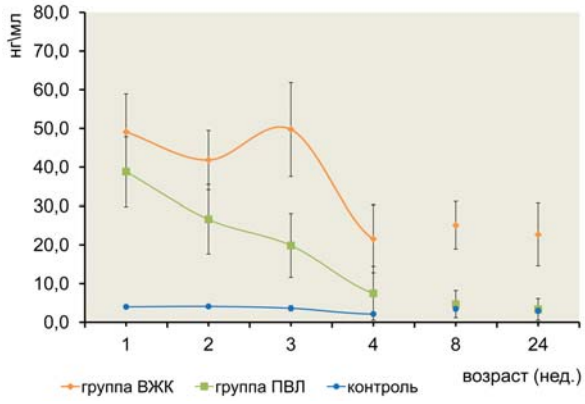


Рисунок 6. Динамика уровня GFAP у детей с геморрагическими и ишемическими поражениями ЦНС.

жизни. Различия в уровне GFAP между группами ВЖК и ПВЛ были статистически достоверны, начиная со 2-й нед. и до конца исследования ($p<0,05$).

При динамическом наблюдении концентрация GFAP в группе ВЖК после некоторого снижения на 2-й нед. вновь возвращается на прежний уровень на 3-й нед. жизни, когда этот показатель составил 49,7±6,2 нг/мл. Далее происходит снижение содержания GFAP в сыворотке крови до 21,6±4,5 нг/мл и до конца исследования его уровень сохраняется на этих значениях. В группе ПВЛ содержание GFAP в сыворотке крови неуклонно снижается и к 8-й нед. уже не отличается от такового в контроле (см. рис. 6).

Таким образом, в группах А 1-3, А 4-6, А 7-9 нами было зарегистрировано достоверное увеличение содержания NSE и GFAP в сыворотке крови на 1-й нед. после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС по сравнению с контрольной. Более того, на графиках видно, что в течение всего срока наблюдения концентрации NSE и GFAP тем выше, чем выше тяжесть перинатального гипоксически-ишемического поражения, что отражает оценка по шкале Апгар на 1-й мин. То, что на этом сроке уровень GFAP в данных группах примерно одинаков, свидетельствует в пользу процессов массивной очаговой некротической нейродегенерации, преобладающих в течение первых 5-7 сут.

Закономерно, что частота перинатальных поражений ЦНС обратно пропорциональна гестационному возрасту. Это обусловлено, с одной стороны, морфофункциональной незрелостью органов и систем, обеспечивающих успешность адаптации недоношенного новорожденного в постнатальном периоде, а с другой стороны – высокой частотой осложнений в течение внутриутробного периода развития. Оправданно предположить, что резистентность ГЭБ при воздействии повреждающих факторов у недоношенных детей ниже, чем у детей с нормальным сроком гестации. Как на 1-й нед. жизни, так и в дальнейшем содержание NSE в группе детей со сроком гестации 32-33 нед. существенно превышало таковое в группах со сроком гестации 34-36 и 37-41 нед., а также содержание в группе контроля. В течение всего исследования сывороточное содержание GFAP у детей со сроком гестации 32-33 нед. значительно превышало концентрацию данного антигена в группах со сроком гестации 34-36 и 37-41 нед. и в группе контроля. Это может быть обусловлено тем, что у недоношенных при тех же факторах поражения и одинаковой тяжести состояния вследствие морфофункциональной незрелости структур ГЭБ снижена его способность противостоять повреждающим факторам. Вместе с тем, с гестационным возрастом, по-видимому, связана не столько тяжесть перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, сколько частота возникновения этого осложнения. По-видимому, резистентность ГЭБ снижена вследствие морфофункциональной незрелости его структур, а также гибель части нейронов в зонах повреждения (апоптоз) выражена в большей мере, нежели у доношенных детей.

Elimian с соавт. [12], исследовавшие уровень NSE в амниотической жидкости, взятой у беременных женщин на 24-32 нед. гестации, показали, что определение данного антигена может использоваться в качестве маркера повреждения нейронов и коррелирует с развитием таких расстройств, как внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция.

Уровень NSE в группе ПВЛ начиная с 1-й нед. достоверно меньше, чем в группе ВЖК. Во многих случаях выраженной нейрональной патологии, проявляющейся в повышенных уровнях NSE в СМЖ, функциональная целостность ГЭБ (хотя бы неполная) все-таки сохраняется [9]. Кроме этого, вследствие апоптоза процесс высвобождения NSE может быть пролонгирован по времени. Различия же в уровне GFAP на первой неделе напротив, статистически недостоверны, хотя средние значения содержания данного антигена при ПВЛ и несколько меньше, чем при ВЖК. Астроциты, как известно, формируя структуру ГЭБ, непосредственно взаимодействуют с эндотелиоцитами сосудов, вследствие чего GFAP, в отличие от NSE, из поврежденной клетки может сразу элиминировать в кровеносное русло. Содержание GFAP при ПВЛ неуклонно снижается и начиная с 4-й недели также достоверно не отличается от контрольных значений, в то время как при ВЖК статистически значимые различия сохранены в течение всего периода наблюдения.

Значимая элиминация в периферический кровоток GFAP на 1-й нед., по-видимому, является следствием первичного повреждения ГЭБ. Повторное повышение проницаемости ГЭБ для GFAP имело место в более позднем периоде наблюдения. Примечательно, что повышение содержания GFAP опережало увеличение концентрации NSE. В клинических группах увеличения концентрации GFAP и NSE регистрировались на 3 и 4-й нед. соответственно. Это подтверждает теорию о том, что каскад последовательно развивающихся патологических процессов, запущенный во время перинатального гипоксически-ишемического повреждения, продолжает в дальнейшем воздействовать на клетки нервной ткани. Данный феномен можно объяснить проникновением аутоантител к NSE через поврежденный ГЭБ к нейронам и поддержанием хронически протекающего нейродегенеративного процесса.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии продолжающегося в течение достаточно длительного периода после перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для НСБ. Данный метод может быть использован для дополнительной верификации тяжести и типа поражения, а также в качестве критерия оценки действия различных методов терапии в постишемический период, в частности нейропротективных лекарственных средств. Необходима оценка с позиции фармакоэкономики и оценки медицинских технологий, поскольку очевидно, что применение иммуноферментного определения содержания НСБ в сыворотке крови оказывает прямое влияние на затраты на ведение таких пациентов.

Возрастающий научный и практический интерес к роли НСБ отражает рост количества научных публикаций. Так, в текстовой

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

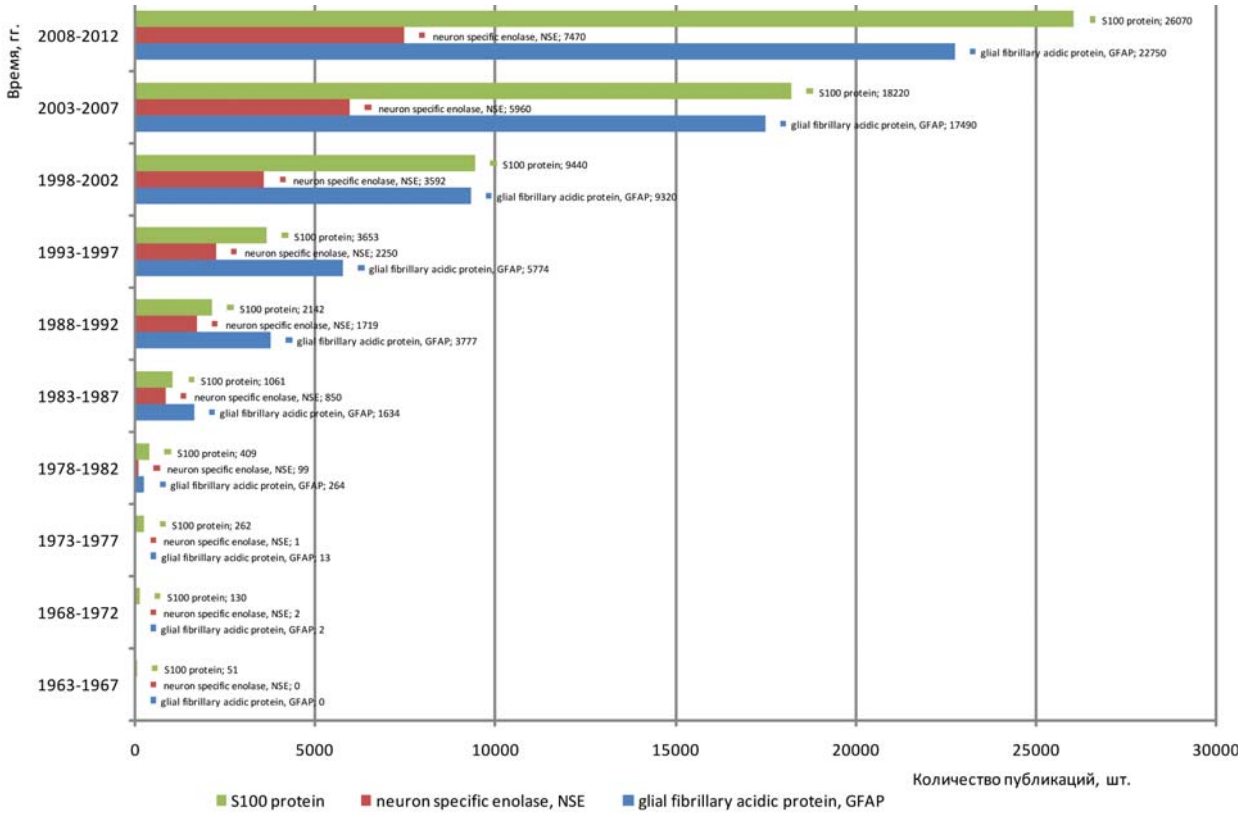


Рисунок 7. Анализ количества упоминаний в онлайн-базе данных научной литературы Google Scholar при поиске по ключевым поисковым запросам "Glial fibrillary acidic protein, GFAP", "Neuron specific enolase, NSE", "S100 protein".

базе данных медицинских и биологических публикаций на английском языке Национальной медицинской библиотеки США Pubmed/MEDLINE, консолидирующей научные публикации авторитетных рецензируемых специализированных изданий, количество упоминаний при поиске по ключевым поисковым запросам "Glial fibrillary acidic protein", или "GFAP" прогрессивно возрастает (см. табл. 1).

Годы	Glial fibrillary acidic protein	GFAP
2010-2013	3451	2733
2005-2009	4098	2660
2000-2004	3255	1870
1995-1999	2690	1610
1990-1994	2392	1362
1985-1989	1526	791
1980-1984	823	214
1975-1979	78	15

Таблица 1. Количество упоминаний в базе данных Medline при поиске по ключевым поисковым запросам "Glial fibrillary acidic protein", или "GFAP".

Анализ количества упоминаний в онлайн-базе данных научной литературы Google Scholar при поиске по ключевым поисковым запросам "Glial fibrillary acidic protein, GFAP", "Neuron specific enolase, NSE", "S100 protein" также показывает прогрессивный рост публикаций для всех трех НСБ (см. рис. 7).

Как за рубежом, так и в России для определения содержания НСБ в биологических жидкостях уже используются коммерчески доступные тест-системы [6,8]. С большой долей уверенности можно говорить о том, что данный метод мониторинга состояния гематоэнцефалического барьера при эпилепсии, инсульте, гипоксически-ишемическом поражении ЦНС скоро будет широко использоваться в рутинной практике.

Однако в доступных для анализа источниках, включая Pubmed и Google Scholar, не идентифицировано ни одной российской или зарубежной публикации, в которой бы давалась оценка иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при различных неврологических расстройствах, с точки зрения фармакоэкономики и оценки медицинских технологий.

Между тем, полученные результаты ясно свидетельствуют о том, что данный анализ способен достаточно точно устанавливать степень поражения ЦНС и прогнозировать исход, а также быть полезным в определении тактики ведения пациентов. Поэтому выполнение оценки экономической обоснованности использования определения НСБ в клинической практике представляется оправданным и необходимым. Результаты такого анализа стоимости диагностики и затрат на лечение могли бы оказаться полезными для принятия решения о внедрении данного метода в клиническую практику неврологических стационаров.

Литература:

1. Блинов Д.В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енолазы при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 4: 15-19.

2. Блинов Д.В. Показатели содержания глиофибриллярного кислого протеина в сыворотке крови после церебральной ишемии в перинатальном периоде. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 6-11.

3. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 2: 29-33.

4. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. М. 2000; 40 с.

5. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20-27.

6. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 15-18.

7. Рогаткин С.О, Блинов Д.В., Володин Н.Н., Гурина О.И., Семенова А.В., Лебедев С.В., Петров С.В., Чехонин В.П. Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

антигенов в перинатальной неврологии (клинико-экспериментальное исследование). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2 (4); 8-15.

8. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Никитина Н.А., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 29-32.

9. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000.

10. Berger R., Garnier Y., Pathophysiology of perinatal brain damage. Brain Res Rew. 1999; 30: 107-134.

11. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta Paediatr. 2001; 90: 1171-1175.

12. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P, Tejani N. Amniotic fluid neuron-specific enolase: a role in predicting neonatal neurologic injury? Obst Gynecol. 1998; 92 (1): 546-550.

13. Herrmann M., Curio N., Jost S., Wunderlich M.T., Synowitz H., Wallesch C.W. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobio-chemical markers of the severity of traumatic brain injury. Restor Neurol Neurosci. 1999; 14: 109-114.

14. 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.

15. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Birth Asphyxia. Pediatric Research. 2001; 49 (4): 502-6.

References:

1. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2013; 4: 15-19.

2. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2014; 1: 6-11.

3. Volkova E.V., Kopylova Yu.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2013; 2: 29-33.

4. Classification of perinatal lesions of the nervous system in newborns. Methodical recommendations [*Klassifikatsiya perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u novorozhdennykh. Metodicheskie rekomendatsii*]. M. 2000; 40 s.

5. Lipatova L.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2010; 3: 20-27.

6. Madzhidova E.N., Rakhimbaeva G.S., Azizova R.B. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 1: 15-18.

7. Rogatkin S.O, Blinov D.V., Volodin N.N., Gurina O.I., Semenova A.V., Lebedev S.V., Petrov S.V., Chekhonin V.P. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003; 2 (4); 8-15.

8. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Nikitina N.A., Rzaeva A.A., Kinyakin V.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2012; 4: 29-32.

9. Chekhonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A. Immunochemical analysis neurospecific antigens [*Immunokhimicheskii analiz neirospetsificheskikh antigenov*]. Moscow. 2000.

10. Berger R., Garnier Y. *Brain Res Rew*. 1999; 30: 107-134.

11. Blennow M., Savman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 1171-1175.

12. Elimian A., Figueroa R., Verma U., Visintainer P., Sehgal P, Tejani N. Amniotic fluid neuron-specific enolase: a role in predicting neonatal neurologic injury? *Obst Gynecol*. 1998; 92 (1): 546-550.

13. Herrmann M., Curio N., Jost S., Wunderlich M.T., Synowitz H., Wallesch C.W. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobio-chemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*. 1999; 14: 109-114.

14. 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.

15. Nagdyman N., Kömen W., Ko H., Muller C., Obladen M. Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Birth Asphyxia. *Pediatric Research*. 2001; 49 (4): 502-6.

PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES: RATIONALE FOR PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF COST OPTIMIZATION FOR MANAGEMENT WITH NEURON-SPECIFIC PROTEINS ASSESSMENT AS MARKERS OF INCREASED BLOOD-BRAIN-BARRIER PERMEABILITY

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: becoming increasingly widespread evaluation of the blood-brain barrier (BBB) resistance to predict severity and outcome of epilepsy, stroke, traumatic brain injury (TBI) and other neurological disorders by assessment of neuron-specific proteins (NSP) concentration in biological fluids. In this work possibility to predict the severity and outcome of perinatal hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system by this method were determined. It could be an example of a direct impact on the cost of treatment and rehabilitation for patients with neurological disorders. Objective: to evaluate the dynamics of serum neuron- specific enolase (NSE) and glial fibrillary acid protein (GFAP) concentration over a 6-month period of life in infants with cerebral ischemia. Materials and Methods. 49 infants with the perinatal hypoxic ischemic lesion of the CNS and gestational age between 32 and 41 weeks have been examined. 28 healthy term babies comprised the control group. For comparison patients were divided into the following groups: based on the 1-minute Apgar score: 1-3 scores (group A, 1-3), 4-6 scores (group A, 4-6) and 7-9 scores (group A, 7-9); based on their gestational age (GA): GA of 32-33 weeks, GA of 34-36 weeks and GA of 37-40 weeks; babies with the intra-ventricular hemorrhages (IVH group) and periventricular leukomalacia (PVL). Serum NSP levels were measured quantitatively using the enzyme immunoassay (EIA). Results. A significant increase of serum NSE and GFAP levels was found in groups A 1-3, A 4-6 and A 7-9 one week postpartum as compared to the control group. Over the whole observation period serum of both NSP concentration showed strong correlation with the severity of perinatal hypoxic-ischemic lesion of the CNS which was reflected in the Apgar score. Both during postpartum week one and further on the serum NSE levels were significantly higher in group GA 32-33 as compared to groups GA 34-36 and GA 37-41, as well as the control group. Starting from postpartum week one, serum NSE levels in the PVL group were significantly lower than in the IVH group. There was a delayed increase of serum GFAP levels at postpartum week 3 and NSE levels at postpartum week 4. Conclusion. The obtained results confirm the ongoing long-term abnormal BBB permeability for NSP after the perinatal hypoxic-ischemic lesion of the CNS which reflects the chronic course of a given pathology, that directly affects the cost of management for such patients. These changes are more pronounced in babies of lower gestational age. At the same time, publications of NSP IFA pharmacoeconomic evaluation and health technology assessment in management of patients with neurological diseases are not identified. evaluation is not identified with the evaluation of publications IFA NBF in neurological disorders in terms of pharmacoeconomics and health technology assessment. The results of this analysis the cost of diagnosis and treatment costs could be useful for the implementation of this method in the practice of the management of patients with neurological disorders. The results of such analysis could be useful for the implementation in the practice.

Key words: CNS, BBB, neuron-specific proteins, NSP, neuron-specific enolase, NSE, glial fibrillary acid protein, GFAP.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.