

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

DOI: 10.17691/stm2021.13.2.08

УДК 616.8:612.818.91:577.151/.152

Поступила 19.09.2020 г.

**А.С. Куракина**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики¹;**Т.Н. Семенова**, ассистент кафедры нервных болезней²;**Е.В. Гузанова**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней²;**В.Н. Нестерова**, к.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра №2³;
зав. отделением для больных с ОНМК³;**Н.А. Щелчкова**, к.б.н., зав. ЦНИЛ²; доцент кафедры нормальной физиологии
им. Н.Ю. Беленкова²;**И.В. Мухина**, д.б.н., профессор, директор Института фундаментальной медицины,
зав. кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова²;**В.Н. Григорьева**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней²¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,
ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614990;²Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;³Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ул. Родионова, 190,
Н. Новгород, 603126

Цель исследования — оценить прогностическую значимость плазменного уровня нейронспецифической енолазы (NSE) как предиктора функционального исхода и восстановления двигательной функции в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с ИИ. При поступлении в стационар и на 12–14-е сутки от развития инсульта проводили клиничко-неврологический осмотр с дополнительной количественной оценкой тяжести неврологического дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), функционального исхода по Модифицированной шкале Рэнкина, индекса мобильности Ривермид. В острейшем периоде заболевания определяли концентрацию NSE в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень NSE в плазме крови пациентов в первые 48 ч от возникновения инсульта положительно коррелирует с объемом очага ишемии ($r=0,49$; $p=0,003$) и с тяжестью неврологической симптоматики (по NIHSS) ($r=0,33$; $p=0,02$).

Предиктором благоприятного функционального исхода через 12–14 сут от развития заболевания (ОШ=12,4; $p=0,006$) является содержание NSE менее 2 нг/мл в острейшем периоде заболевания. Уровень NSE выше 2,6 нг/мл ассоциирован с высокой вероятностью летального исхода.

Выраженность неврологического дефицита по NIHSS менее 15 баллов, а также уровень NSE менее 2 нг/мл в острейшем периоде ИИ определены как прогностические факторы значимого восстановления двигательной функции через две недели от развития заболевания (ОШ=5,8; $p=0,02$).

Заключение. Определение NSE в плазме крови позволяет прогнозировать функциональный исход развития заболевания и восстановление двигательной функции у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нейронспецифическая енолаза; предикторы функционального исхода.

Как цитировать: Kurakina A.S., Semenova T.N., Guzanova E.V., Nesterova V.N., Schelchkova N.A., Mukhina I.V., Grigoryeva V.N. Prognostic value of investigating neuron-specific enolase in patients with ischemic stroke. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(2): 68–73, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.08>

Для контактов: Куракина Анастасия Сергеевна, e-mail: nansy.trifonova@mail.ru

English

Prognostic Value of Investigating Neuron-Specific Enolase in Patients with Ischemic Stroke

A.S. Kurakina, MD, PhD, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics¹;

T.N. Semenova, Assistant, Department of Neurological Diseases²;

E.V. Guzanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurological Diseases²;

V.N. Nesterov, MD, PhD, Chief of Regional Vascular Center No.2³; Head of the Unit for Patients with Acute Disorder of Cerebral Circulation³;

N.A. Schelchkova, PhD, Head of the Central Scientific Research Laboratory²; Associate Professor, Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov²;

I.V. Mukhina, DSc, Professor, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Head of the Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov²;

V.N. Grigoryeva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurological Diseases²

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

The aim of the study was to assess the prognostic value of the plasma neuron-specific enolase (NSE) level as a predictor of functional outcome and motor function recovery in the acute period of ischemic stroke (IS).

Materials and Methods. Fifty patients with IS have been examined. On admission to the hospital and at 12–14 days after stroke onset, a clinical and neurological examination have been carried out with the supplementary quantitative assessment of neurological deficit severity according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), functional outcome according to the Modified Rankin Scale, and Rivermead Mobility Index. Enzyme immunoassay was used to determine NSE concentration in blood plasma in the acute period of the disease.

Results. The NSE level in patients' blood plasma in the first 48 h after stroke onset positively correlates with the ischemic focus volume ($r=0.49$; $p=0.003$) and the severity of neurological symptoms (according to NIHSS) ($r=0.33$; $p=0.02$). NSE less than 2 ng/ml in the acute disease period is a predictor of good functional outcome 12–14 days after stroke onset ($OR=12.4$; $p=0.006$). The NSE level >2.6 ng/ml is associated with a high likelihood of lethal outcome.

Neurological deficit below 15 according to NIHSS as well as the NSE level <2 ng/ml in the acute IS period are estimated as prognostic factors of significant recovery of motor function at 2 weeks after disease onset ($OR=5.8$; $p=0.02$).

Conclusion. Determination of NSE in blood plasma makes it possible to predict functional outcome of the disease development and the recovery of motor function in patients with IS.

Key words: ischemic stroke; neuron-specific enolase; functional outcome predictors.

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности населения [1]. В большинстве случаев это связано с развитием двигательного дефицита у данной категории больных [2].

Совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с инсультом способствует поиск лабораторных маркеров, позволяющих определить тяжесть повреждения мозгового вещества вследствие развития острой ишемии и оценить прогноз функционального восстановления больных.

Одним из таких маркеров может являться нейрон-специфическая енолаза (neuron-specific enolase — NSE). Она представляет собой внутриклеточный фермент нейронов и нейроэндокринных клеток [3].

Развитие ишемического инсульта (ИИ) приводит к гибели нейронов, нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и повышению концентрации NSE в крови [4]. Однако исследователи до сих пор не пришли к единому мнению о диагностической и прогностической значимости уровня NSE в крови у больных с инсультом [5–10].

Цель исследования — оценить прогностическую значимость плазменного уровня NSE как предиктора функционального исхода и восстановления двигательной функции в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы

Обследуемые пациенты первично поступали на лечение в отделение реанимации Регионального

сосудистого центра №2 с последующим переводом в неврологическое отделение для больных с ОНМК Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в 2019–2020 гг.

Отбор пациентов проводили методом сплошной выборки. Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет, добровольное согласие на участие, достоверный диагноз впервые возникшего ИИ, первые 48 ч с момента развития симптоматики. Критерии исключения: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, хронической болезни почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), гипертермии воспалительного генеза; наличие онкопатологии внецеребральной и церебральной локализации; перенесенные на протяжении предшествующих трех месяцев черепно-мозговая травма, нейрохирургическое вмешательство, геморрагический инсульт или ИИ с геморрагической трансформацией, повторный инсульт.

Диагноз «ишемический инсульт» устанавливали на основании жалоб больного, данных анамнеза, результатов неврологического осмотра, заключения КТ или МРТ. Объем очага ишемии оценивали по формуле $0,52 \cdot ABC$, где *A*, *B*, *C* — основные максимальные размеры очага ишемии, измеренные в трех проекциях.

В исследовании участвовали 50 пациентов с ИИ (27 (54±7%) женщин и 23 (46±7%) мужчины) в возрасте от 37 до 80 лет (средний возраст — 66,5±10,4 года).

Всем пациентам при поступлении в стационар (T_0) проводили клиничко-неврологический осмотр с дополнительной количественной оценкой степени нарушения сознания по Шкале комы Глазго (ШКГ), тяжести неврологического дефицита по Шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), функционального исхода по Модифицированной шкале Рэнкина (МШР), индекса мобильности Ривермид и определяли концентрацию NSE в плазме крови методом иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия).

На 12–14-е сутки от развития инсульта (T_1) повторно оценивали тяжесть неврологического дефицита по NIHSS, функциональный исход по МШР, индекс мобильности Ривермид.

Функциональный исход считали благоприятным при оценке 0–2 балла, неблагоприятным — 3–6 баллов по МШР [11].

Значимое восстановление двигательной функции диагностировали при увеличении индекса мобильности Ривермид более чем на 2 балла, незначимое восстановление/отсутствие восстановления — при его увеличении на 0–2 балла, значимое ухудшение — при снижении индекса более чем на 2 балла [12].

Данное исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Оценку распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (σ), а для данных, не имеющих нормального распределения, — медиану (*Me*) и интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей (*Me* [Q1; Q3]). Сравнение двух выборок осуществляли с применением непараметрического критерия Манна–Уитни для несвязанных групп. Взаимосвязь параметров оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения диагностически значимой точки отсечения NSE применяли ROC-анализ с построением ROC-кривой и указанием площади под кривой (AUC). Выбор порога отсечения осуществляли в точке графика с максимальной суммарной чувствительностью и специфичностью. Для оценки отдельных факторов, влияющих на функциональный исход у пациентов после развития ИИ, рассчитывали отношение шансов (ОШ).

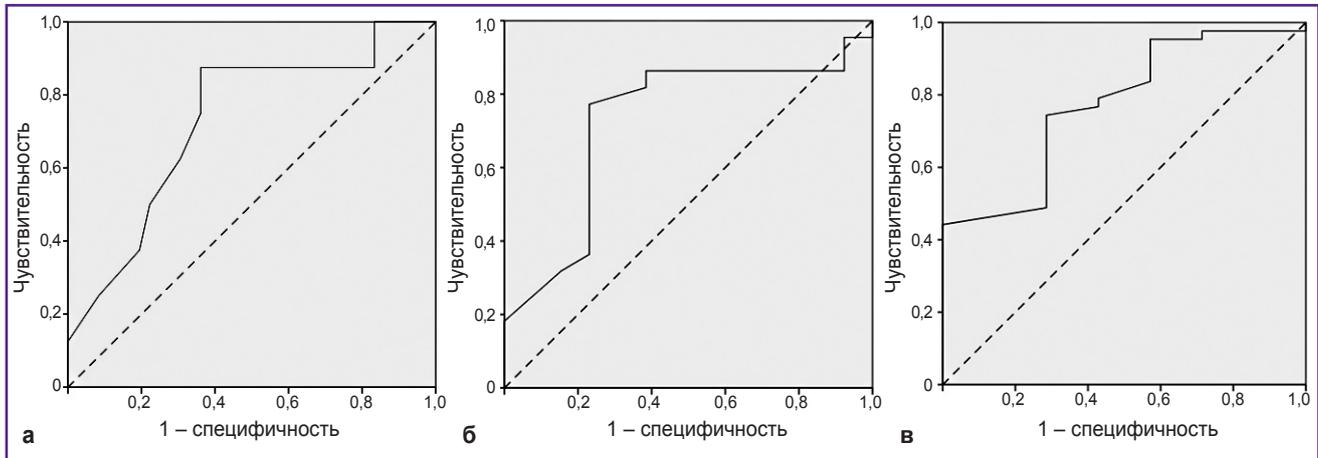
Результаты

Острейший период ИИ (T_0) характеризовался следующими клиничко-неврологическими показателями: ШКГ — 13,9±2,1 балла; NIHSS — 10,2±7,3 балла; оценка по шкале Ривермид — 3,0 [0,0; 5,5] балла; МШР — 4,2±0,7 балла; объем очага ИИ — 9,3 [0,8; 36,0] см³; локализация очага: супратенториальная ($n=40$) — 80,0±5,7%, субтенториальная ($n=10$) — 20±5,7%; гипертоническая болезнь ($n=46$) — 92,0±2,8%; дислипидемия ($n=18$) — 36,0±6,8%; сахарный диабет ($n=10$) — 20,0±5,7%; фибрилляция предсердий ($n=10$) — 20,0±5,7%; уровень NSE — 2,0 [1,5; 3,0] нг/мл.

Уровень NSE в плазме крови пациентов в первые 48 ч от возникновения инсульта положительно коррелировал как с объемом очага ишемии ($r=0,49$; $p=0,003$), так и с тяжестью неврологической симптоматики (по NIHSS) ($r=0,33$; $p=0,02$). В свою очередь выраженность неврологического дефицита по NIHSS была статистически значимо положительно связана с объемом очага ишемии ($r=0,53$; $p=0,001$).

Статистически значимых корреляций между уровнем NSE и тяжестью функциональных нарушений (по шкалам Рэнкин и Ривермид), а также тяжестью состояния больного по ШКГ у пациентов в острейшем периоде ИИ не выявлено ($r=0,07$, $p=0,58$; $r=-0,23$, $p=0,12$ и $r=-0,22$, $p=0,15$).

При сравнительном анализе уровня NSE у пациентов с супра- и субтенториально расположенным очагом ишемии статистически значимых различий не получено ($p=0,4$).



ROC-кривые плазменного уровня NSE (T_0) для прогнозирования функционального исхода (а), восстановления двигательной функции (б) и летального исхода (в) у пациентов на 12–14-е сутки от возникновения ишемического инсульта

На 12–14-е сутки от развития инсульта благоприятный функциональный исход (0–2 балла по МШР) наблюдался у 12 пациентов (24±6%), а неблагоприятный (3–6 баллов по МШР) — у 38 больных (76±6%). Для пациентов с благоприятным функциональным исходом был характерен меньший средний уровень NSE (1,7 [1,4; 1,8] нг/мл), измеренный в острейшем периоде заболевания, чем для пациентов с неблагоприятным исходом (2,1 [1,7; 3,0] нг/мл), $p=0,04$.

Методом ROC-анализа определена диагностически значимая «точка разделения» уровня NSE в плазме крови в острейшем периоде инсульта, позволяющая различить пациентов с благоприятным/неблагоприятным функциональным исходом. Площадь под полученной ROC-кривой (AUC) составила 0,73 (95% CI 0,54–0,92; $p=0,04$) (см. рисунок, а).

Максимальное значение суммы чувствительности и специфичности, равное 1,51, соответствовало концентрации NSE 2 нг/мл (чувствительность метода — 87,5%, специфичность — 63,9%).

Определение ОШ благоприятного функционального исхода у пациентов через 12–14 сут от развития ИИ при разных градациях изучавшихся нами количественных признаков показало, что для прогноза имел значение уровень NSE в острейшем периоде заболевания (табл. 1).

На 12–14-е сутки от развития ИИ у 25 больных (50,0±7,1%) наблюдалось значимое восстановление двигательной функции, у 15 пациентов (30,0±6,5%) — незначимое или отсутствие восстановления, у 3 больных (6,0±3,4%) — значимое ухудшение двигательной функции. В первые две недели ИИ летальный исход наблюдался у 7 пациентов (14,0±4,9%).

ROC-анализ показал, что уровень NSE (T_0), равный 2 нг/мл, позволяет с чувствительностью 77,3% и специфичностью 76,9% различить пациентов с

Т а б л и ц а 1

Значения отношений шансов развития благоприятного/неблагоприятного функционального исхода инсульта (n=50)

Показатель	Категории показателя	ОШ	95% CI		p
			нижний предел	верхний предел	
Возраст пациентов, лет	Менее 61 (n=12) 61 и более (n=38)	2,3	0,2	23,1	0,42
Объем очага ишемии, см ³	Менее 9,3 (n=22) 9,3 и более (n=28)	1,6	0,2	12,2	0,63
Локализация инсульта	Супратенториальная (n=40) Субтенториальная (n=10)	0,8	0,1	9,3	0,88
Тромболизис	Проводился (n=12) Не проводился (n=38)	0,9	0,1	5,3	0,87
Оценка по NIHSS, баллов (T_0)	Менее 15 (n=36) 15 и более (n=14)	3,9	0,4	38,2	0,17
Оценка по Ривермид, баллов (T_0)	Менее 4 (n=30) 4 и более (n=20)	2,2	0,4	10,9	0,33
Концентрация NSE, нг/мл (T_0)	Менее 2 (n=26) 2 и более (n=24)	12,4	1,3	119,7	0,006

значимым/незначимым восстановлением двигательной функции (AUC составила 0,73; 95% CI 0,54–0,91; $p=0,03$) (см. рисунок, б).

Анализ ОШ значимого восстановления двигательной функции у пациентов через 12–14 сут от развития ИИ показал, что для прогноза имела значение выраженность неврологического дефицита менее 15 баллов, а также уровень NSE менее 2 нг/мл в первые 48 ч от развития заболевания (табл. 2).

Уровень NSE (T_0) оказался статистически значимо

Таблица 2

Значения отношений шансов значимого/незначимого восстановления двигательной функции (n=40)

Показатель	Категории показателя	ОШ	95% CI		p
			нижний предел	верхний предел	
Возраст пациентов, лет	Менее 61 (n=8) 61 и более (n=32)	0,7	0,1	4,3	0,72
Объем очага ишемии, см ³	Менее 9,3 (n=30) 9,3 и более (n=10)	2,4	0,4	14,7	0,32
Локализация инсульта	Супратенториальная (n=32) Субтенториальная (n=8)	0,9	0,1	6,9	0,94
Тромболизис	Проводился (n=11) Не проводился (n=29)	0,6	0,1	2,7	0,49
Оценка по NIHSS (T ₀), баллов	Менее 15 (n=30) 15 и более (n=10)	5,4	1,1	29,6	0,03
Оценка по Рэнкин (T ₀), баллов	Менее 4 (n=5) 4 и более (n=35)	0,6	0,03	11,1	0,7
Концентрация NSE (T ₀), нг/мл	Менее 2 (n=23) 2 и более (n=17)	5,8	1,2	29,3	0,02

выше у пациентов, умерших в течение 14 сут от развития ИИ (n=7), чем у выживших больных (3,0 [1,7; 6,0] и 1,9 [1,5; 2,6] нг/мл соответственно, p=0,02). Определена точка ROC, равная 2,6 нг/мл, позволяющая различить умерших и выживших больных с чувствительностью метода 74,7% и специфичностью 71,4% (AUC составила 0,77; 95% CI 0,60–0,95; p=0,02) (см. рисунок, в).

Прогностически неблагоприятным в плане вероятности летального исхода является повышение уровня NSE в острейшем периоде ИИ свыше 2,6 нг/мл (ОШ=8,3; p=0,01).

Обсуждение

NSE является маркером повреждения нейронов, поскольку их гибель приводит к выходу данного фермента во внеклеточную среду, что позволяет оценить степень структурно-функциональных нарушений биомембран в центральной нервной системе [13, 14].

По данным ряда авторов, содержание в крови NSE положительно связано с объемом инфаркта мозга [5–7, 9, 15], хотя имеются работы, в которых такого рода взаимосвязь не выявлена [16]. Неоднозначны и представления о корреляции между уровнем NSE и тяжестью неврологической симптоматики при инсульте: одни исследователи эту связь подтверждают [5–7, 15], другие — отрицают [8].

В нашей работе показана положительная статистически значимая корреляция между уровнем NSE, тяжестью неврологической симптоматики (по NIHSS) в острейшем периоде заболевания и объемом очага ишемии.

Полученные результаты можно объяснить тем, что чем больше очаг ишемии, тем массивнее гибель нейронов, что приводит к увеличению проницаемости ГЭБ. Этот процесс способствует выходу NSE в периферический кровоток [3]. Данные процессы отражаются и в выраженности неврологического дефицита у пациентов.

В ходе нашего исследования выявлено, что содержание NSE в плазме крови менее 2 нг/мл в острейшем периоде ИИ ассоциируется с благоприятным функциональным исходом и значимым восстановлением двигательной функции через 12–14 сут от развития заболевания в более чем 88% случаев.

В ряде исследований [6–8] показано, что определение уровня NSE в крови больных с острым нарушением мозгового кровообращения может использоваться для прогнозирования функционального исхода через 1–3 мес от возникновения заболевания, однако имеются работы, утверждающие обратное [5].

Прогностическое значение NSE для восстановления двигательной функции у пациентов с ИИ ранее не изучалось.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что повышение уровня NSE выше 2,6 нг/мл в острейшем периоде ИИ является предиктором летального исхода. В связи с этим следует отметить, что О. Ahmad и соавт. [15] и Е. Thelin с соавт. [17] обнаружили, что высокий уровень NSE у пациентов с нейротравмой ассоциировался с летальным исходом, однако у больных с ИИ такого рода корреляций ранее выявлено не было.

Заключение

Выраженность неврологической симптоматики у пациентов с ишемическим инсультом, а также объем очага ишемии статистически значимо коррелируют с уровнем нейронспецифической енолазы в плазме крови, что может быть использовано для объективизации состояния больных.

Содержание NSE менее 2 нг/мл в крови пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта позволяет прогнозировать благоприятный функциональный исход через 12–14 сут от развития заболевания и наряду с тяжестью неврологической симптоматики менее 15 баллов по NIHSS является предиктором значимого восстановления двигательной функции.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Algin A., Erdogan M.O., Aydin I., Poyraz M.K., Sirik M. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor

and visinin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. *J Emerg Med* 2019; 37(11): 2051–2054, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.037>.

2. Ястребцева И.П., Белова В.В., Фокичева С.О., Карманова А.С. Результаты механизированной кинезотерапии при сочетании двигательных и речевых нарушений у пациентов с инсультом. *Вестник восстановительной медицины* 2018; 2: 53–58.

Yastrebtsseva I.P., Belova V.V., Fokicheva S.O., Karmanova A.S. Results of the mechanized kinezoterapiya at the combination motive and speech violations at patients with the stroke. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny* 2018; 2: 53–58.

3. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 — биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2016; 4: 16–25.

Skipchenko N.V., Shirokova A.S. Neuron-specific enolase and S100 protein as biomarkers of brain damage. Review and clinical application. *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta* 2016; 4: 16–25.

4. Isgro M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 125–143, https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9.

5. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28(10): 1956–1960, <https://doi.org/10.1161/01.str.28.10.1956>.

6. Oh S.H., Lee J.G., Na S.J., Park J.H., Choi Y.C., Kim W.J. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level. *Arch Neurol* 2003; 60(1): 37–41, <https://doi.org/10.1001/archneur.60.1.37>.

7. Wunderlich M.T., Lins H., Skalej M., Wallesch C.W., Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(6): 558–563, <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.12.006>.

8. González-García S., González-Quevedo A., Fernández-Concepción O., Peña-Sánchez M., Menéndez-Saiz C., Hernández-Díaz Z., Arteché-Prior M., Pando-Cabrera A., Fernández-Novales C. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45(16–17): 1302–1307, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094>.

9. Zaheer S., Beg M., Rizv I., Islam N., Ullah E., Akhtar N.

Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16(4): 504–508.

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

11. Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand K., Andreasson U., Blennow K., Zetterberg H., Isgard J., Svensson J., Jern C. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2016; 47(7): 1943–1945, <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012383>.

12. Green J., Forster A., Young J. A test-retest reliability study of the Barthel Index, the Rivermead Mobility Index, the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale and the Frenchay Activities Index in stroke patients. *Disabil Rehabil* 2001; 23(15): 670–676, <https://doi.org/10.1080/09638280110045382>.

13. Блинов Д.В. Оценка проницаемости ГЭБ для нейроспецифической енолазы при перинатальном гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2013; 7(4): 15–19.

Blinov D.V. Evaluation of brain-blood barrier permeability for neuron-specific enolase during perinatal hypoxic-ischemic lesion of the CNS. *Akuserstvo, ginekologija i reprodukcija* 2013; 7(4): 15–19.

14. Cheng F., Yuan Q., Yang J., Wang W., Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9): e106680, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106680>.

15. Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(1): 47–54, <https://doi.org/10.1159/000332810>.

16. Brouns R., De Vil B., Cras P., De Surgeloose D., Mariën P., De Deyn P.P. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem* 2010; 56(3): 451–458, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.134122>.

17. Thelin E., Jeppsson E., Frostell A., Svensson M., Mondello S., Bellander B.M., Nelson D.W. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit Care* 2016; 20: 285, <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1450-y>.