DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-19

УДК: [616.714+616.831]-001-036.17

ДИНАМІКА НЕЙРОСПЕЦИФІЧНОЇ ЕНОЛАЗИ ЯК ПРОВІДНОГО МАРКЕРА У ВИЗНАЧЕННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНОЮ КОМОЮ

Дейнеко М. О.

Харківський національний медичний університет (просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022)

Відповідальний за листування:
e-mail: madx2189@gmail.com

Статтю отримано 21 вересня 2020 р.; прийнято до друку 28 жовтня 2020 р.

Анотація. Визначення патогенетичного механізму порушення свідомості (коми) на етапі надходження пацієнта у відділення інтенсивної терапії є важливим моментом у визначенні особливостей алгоритму лікування таких хворих. Метою даного дослідження було визначення механізмів первинної причини втрати свідомості (коми) у гострому періоді її перебігу й оцінка ефективності призначення патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії з моменту надходження пацієнта у клініку. Було обстежено 60 пацієнтів з комою нейротропного метаболічного (вторинного) походження, яким в алгоритмі інтенсивної терапії додатково було призначено речовини з антиоксидантною, вазопротекторною та енергопротекторною дією. Середні нормальні значення рівня нейроспецифічної енолази були отримані у 20 добровольців. Визначали функціональний стан гематоенцефалічного бар'єру на 1-у, 3-ю та 10-у добу лікування. Було визначено, що розчин церулоплазміну та D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату є патогенетично значущими у визначенні ефектів лікування у пацієнтів з комою метаболічного походження.

Ключові слова: метаболічна кома, нейроспецифічна енолаза, церулоплазмін, D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат.

Вступ

Одним із найбільш вдалих визначень діагнозу "кома" на сьогодні є наступне: кома - це стан церебральної недостатності, що характеризується порушенням діяльності центральної нервової системи (ЦНС), яка координує автономне функціонування окремих систем, що втрачають здатність до саморегуляції і підтримання гомеостазу на рівні цілісного організму, що клінічно проявляється втратою свідомості, порушенням рухових, чутливих і соматичних функцій, у тому числі життєво важливих [1]. Сьогодні важливим є зауваження, що більшість визначень стану "кома" вказує на загальну недостатність функції головного мозку без визначення патогенетичних механізмів її розвитку. Потреба на етапі встановлення попереднього діагнозу у визначенні патогенетично обґрунтованих порушень втрати свідомості - органічних або функціональних - є важливою складовою у виборі стартової інтенсивної терапії.

На даний час виділяють декілька типів патології, яка призводить до порушення свідомості: об'ємні процеси, що вторинно впливають на глибокі діенцефальні структури, здавлюють і пошкоджують фізіологічні системи, що знаходяться у взаємодії з обома півкулями мозку; об'ємні і деструктивні процеси, які безпосередньо пошкоджують системи, що розташовані в центральних ядрах верхніх відділів стовбуру; метаболічні порушення, що призводять до розповсюдженого пригнічення або припинення функції мозкових структур [2, 6, 9, 14]. Важливим є зауваження, що спроба уніфікувати всі можливі причини виникнення коми привела до масивного об'єднання їх за локалізацією дії, що спричиняє ушкоджен-

ня, що ускладнює визначення пріоритетного патогенетичного напрямку в інтенсивній терапії [3].

Клінічна класифікація коми залежно від причин визначає первинно церебральні (мозкова кома) і кома в результаті вторинного ушкодження ЦНС [11].

Тактика ведення пацієнта повинна бути зумовлена знанням патологічної природи захворювань, що викликають кому. Нормальний рівень свідомості (неспання) залежить від активуючої дії на півкулі головного мозку з груп нейронів, розташованих у ретикулярній формації стовбура мозку. Для забезпечення нормального рівня свідомості необхідна цілісність півкуль головного мозку, ретикулярна формація та їх зв'язки [4, 5]. Отже, основними причинами коми є двосторонні ураження півкуль головного мозку або пригнічення їх активності наркотиками та іншими лікарськими засобами або токсинами; ураження стовбура мозку або порушення обміну речовин, які пошкоджують або гальмують ретикулярну формацію [12].

Патофізіологічними основами коми є або механічне руйнування життєво важливих частин стовбура мозку або кори головного мозку (органічна кома), або глобальне порушення обмінних процесів мозку (метаболічна кома). Кома метаболічного походження може виникнути внаслідок припинення доставки енергетичних речовин (гіпоксія, ішемія, гіпоглікемія) або пошкодження нейрофізіологічних реакцій мембран нейронів (наркотична або алкогольна інтоксикація, епілепсія або гостра черепно-мозкова травма) [8]. Таким чином, можна зробити висновок, що існуючі етіологічні класифікації

коми не зручні для використання в умовах інтенсивної терапії і лише ускладнюють вибір оптимальної тактики проведення інтенсивної терапії.

Враховуючи той факт, що зміни активності головного мозку тісно пов'язані з його метаболізмом, що без постійного інтенсивного надходження АТФ сповільнюється клітинний синтез, пригнічуються функції нейронів і, що для забезпечення енергетичних потреб головного мозку процес тканинного дихання, що потребує кисень, є більш ефективним, ніж гліколіз [13]. Важливим є своєчасне призначення патогенетично обґрунтованих речовин у складі інтенсивної терапії (ІТ), які б з першої хвилини впливали на провідний механізм втрати свідомості.

Оскільки порушення метаболізму, що виникає при гіпоксії, призводить до підвищення рівня вільних радикалів і сприяє накопиченню речовин, що каталізують перекисне окислення ліпідів, важливим також є своєчасний патогенетично обґрунтований вплив й на окислювальний стрес одночасно з відновленням кровотоку в ішемізованому мозку з подальшим сприянням умовам нормоксії після гіпоксії [7].

Метою дослідження було визначення механізмів первинної причини втрати свідомості (коми) у гострому періоді її перебігу й оцінка ефективності призначення патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії з моменту надходження пацієнта у клініку.

Матеріали та методи

У період з 2017 по 2020 роки на базі відділення інтенсивної терапії КНП "МКЛШНМД імені проф. О.І. Мещанінова ХМР" було обстежено 60 пацієнтів, які надійшли до стаціонару у гострому періоді коми з нейротропним етіологічним чинником і які перебували у клініці більш ніж 10 днів, і вижили. Так званий нейротропний етіологічний фактор з первинним токсичним ураженням клітин центральної нервової системи з хімічним інгібуючим впливом супроводжувався глобальними метаболічними порушеннями в мозку з пригніченням метаболічної та електричної активності клітинних мембран. Серед них 15 пацієнтів, які складали І групу, були проліковані за класичним алгоритмом інтенсивної терапії (КАІТ), склад якого у гострому періоді коми у всіх пацієнтів був ідентичний.

У групу Іа увійшли 15 пацієнтів, які додатково у комплексі інтенсивної терапії отримували антиоксидант (церулоплазмін, ЦП) у добовому дозуванні 5 мг/кг, розведеному у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду із швидкістю 30 крапель за хвилину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів.

У групу Іб увійшли 15 пацієнтів, які додатково у комплексі інтенсивної терапії отримували протектор судинних стінок - препарат L-лізіна есцинат (ЛЕ) в добовому дозуванні 0,25 мг/кг, розведеному у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду із швидкістю 30 крапель за хвилину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів.

У групу Ів увійшли 15 пацієнтів, які додатково у комплексі інтенсивної терапії отримували розчин D-фрукто-

зо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (Ф1,6Д) 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів.

Додатково перед початком дослідження для встановлення референтного рівня нейроспецифічних білків, які характеризують функціональний стан гематоенцефалічного бар'єру, було обстежено 20 добровольців, віком 20-50 років, які не мали в анамнезі соматичних захворювань та інших причин, які б могли вплинути на рівень нейроспецифічної енолази (НСЕ).

Визначали рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ), динамічне вивчення в крові концентрації біохімічного маркера ушкодження гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) - НСЕ (метод електрохемилюмінесцентного імуноаналізу). Усі інші методи обстеження були додатковими і були необхідні для оцінки критеріїв включення і виключення пацієнтів.

Для обробки отриманих даних використовувались методи параметричної статистики. Проведено статистичну обробку даних, які були введені в електронні таблиці Excel. Значимість отриманих даних перевіряли за допомогою t-критерію Ст'юдента (при $p < 100$) при заданому рівні надійності $p = 0,95$. Щоб мати можливість використовувати тест Ст'юдента, був розрахований тест Фішера-Снедекора - відношення більшої дисперсії до меншої. Усі математичні операції та графічні побудови виконувались із використанням програмних пакетів "Microsoft Office XP": "Microsoft XP Home" та "Microsoft Excel XP" на персональному комп'ютері. Була проведена статистична обробка даних на персональному комп'ютері. Перевірку значущості отриманих даних, які були попередньо внесені в електронні таблиці Excel, здійснювали за допомогою t-критерія Ст'юдента (для $p < 100$) при заданому рівні надійності $p = 0,95$. Усі математичні операції і графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів "Microsoft Office XP": "Microsoft XP Home" і "Microsoft Excel XP" на персональному комп'ютері.

Результати

При проведенні статистичного аналізу впливу додатково впроваджених речовин в алгоритм інтенсивної терапії порушення свідомості у досліджуваних пацієнтів було обрано 3 контрольні точки: день надходження до стаціонару, 3-й і 10-й дні лікування. Критеріями оцінки перебігу захворювання були динаміка рівня в крові у пацієнтів НСЕ (табл. 1).

При проведенні встановлення референтних значень нейроспецифічного маркера у залучених у дослідження добровольців були встановлені наступні середні його значення, які й були прийняті як основні для порівняння відхилення досліджуваних маркерів при визначенні ступеня тяжкості перебігу захворювання, яке викликало порушення відомості (кому): НСЕ - $11,2 \pm 2,6$ нг/мл.

При проведенні статистичного аналізу динаміки рівня НСЕ у крові у пацієнтів, які отримували ІТ за кла-

Таблиця 1. Динаміка рівня НСЕ, нг/мл, у крові та рівня свідомості за ШКГ, бали, у досліджуваних хворих.

Групи хворих	Показники	Дні лікування			
		1-й день	3-й день	10-й день	
Група І (n=15)	Рівень НСЕ у крові, нг/мл	30,1±1,7	32,4±2,1	28,1±2,2	-
	Відхилення від середніх значень, отриманих у добровольців, %	268%	289%	250%	-
	ШКГ, бали	4,2±1,1	5,2±0,8	10,2±2,6	*1,10;*3,10
Група Іа (n=15) (КАІТ+ЦП)	Рівень НСЕ в крові, нг/мл	28,9±1,7	25,2±2,1	20,6±1,4	*1,10;*3,10
	Відхилення від середніх значень, отриманих у добровольців, %	258%	225%	184%	-
	ШКГ, бали	4,1±0,9	6,7±1,4	12,9±1,2	*1,3;*1,10;*3,10
Група Іб (n=15) (КАІТ+ЛЕ)	Рівень НСЕ у крові, нг/мл	30,7±1,4	28,1±2,6	25,4±1,2	*1,10
	Відхилення від середніх значень, отриманих у добровольців, %	274%	250%	212%	-
	ШКГ, бали	4,4±1,2	6,9±1,6	11,6±0,8	*1,10;*3,10
Група Ів (n=15) (КАІТ+Ф1,6Д)	Рівень НСЕ у крові, нг/мл	28,2±1,6	23,1±2,4	16,9±1,1	*1,3;*1,10;*3,10
	Відхилення від середніх значень, отриманих у добровольців, %	250%	192%	150%	-
	ШКГ, бали	4,2±0,7	8,6±0,7	13,4±0,8	*1,3;*1,10;*3,10

Примітки: *1,3 - $p < 0,05$ - вірогідна різниця показника рівня НСЕ у крові між 1 і 3 днями лікування; *1,10 - $p < 0,05$ - вірогідна різниця показника рівня НСЕ у крові між 1 і 10 днями лікування; *3,10 - $p < 0,05$ - вірогідна різниця показника рівня НСЕ у крові між 3 і 10 днями лікування.

сичним алгоритмом та при додаванні принципово різних за механізмом дії речовин протягом 10 днів спостереження, було визначено, що на першу добу рівень підвищення НСЕ у крові в порівнянні з отриманими при обстеженні добровольців значеннями не мав вірогідної різниці, незважаючи на те, що кров для дослідження нейроспецифічного маркера брали після проведення інфузії розчинів, які були додатковими до класичного алгоритму інтенсивної терапії. При цьому рівень НСЕ у крові досліджуваних хворих відповідно становив 30,1±1,7 нг/мл, 28,9±1,7 нг/мл, 30,7±1,4 нг/мл і 28,2±1,6 нг/мл відповідно в групах І, Іа, Іб і Ів. Рівень глибини порушення свідомості при надходженні на 1-у добу перебування у відділенні ІТ становив 4,2±1,1 балів, 4,1±0,9 балів, 4,4±1,2 балів і 4,2±0,7 балів у групах І, Іа, Іб і Ів відповідно, тобто тяжкість метаболічних порушень у ЦНС не мала вірогідної різниці у хворих груп порівняння.

У подальшому у пацієнтів групи І рівень НСЕ у крові становив на 3-й день лікування 32,4±2,1 нг/мл, на 10-й день - 28,1±2,2 нг/мл, що клінічно співпадало з рівнем порушення свідомості за ШКГ 5,2±0,8 балів та 10,2±2,6 балів відповідно. Рівень відновлення свідомості у пацієнтів, які були проліковані за КАІТ вірогідно ($p < 0,05$) збільшувався на 10-у добу в порівнянні з 1-м та 3-м днями лікування, незважаючи на відсутність статистично вірогідних відмінностей між рівнем НСЕ у крові у зазначених хворих. Таке повільне зниження цифр НСЕ може сприяти в подальшому виникненню ускладнень функціонального стану ЦНС.

У пацієнтів групи Іа, які додатково отримували антиоксидантний розчин церулоплазміну, було визначено вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня НСЕ у крові на 10-й день лікування в порівнянні з його цифрами при над-

ходженні та на 3-й день спостереження, 20,6±1,4 нг/мл, 28,9±1,7 нг/мл і 25,2±2,1 нг/мл відповідно. При цьому при визначенні рівня свідомості за ШКГ вірогідне ($p < 0,05$) його зниження спостерігалось на 3-ю добу в порівнянні з 1-ю, 6,7±1,4 балів і 4,1±0,9 балів відповідно, на 10-у добу в порівнянні з 1-ю та 3-ю - 12,9±1,2 балів, 4,1±0,9 балів і 6,6±1,4 балів відповідно.

У пацієнтів групи Іб, які додатково отримували розчин ЛЕ, вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня НСЕ у крові було визначено на 10-у добу лікування в порівнянні з цифрами цього маркера при надходженні, 25,4±1,2 нг/мл і 30,7±1,4 нг/мл відповідно. Відновлення свідомості при цьому мало вірогідні ($p < 0,05$) значення за ШКГ на 10-у добу, 11,6±0,8 балів, в порівнянні з 1-м днем лікування, 4,4±1,2 балів, і 3-м днем проведення ІТ, 6,9±1,6 балів.

У пацієнтів групи Ів спостерігалось максимально прискорене та стійке відновлення свідомості на фоні максимального зниження рівня у крові НСЕ. Так вірогідне ($p < 0,05$) зниження цього нейроспецифічного маркера визначалось на 3-й день лікування в порівнянні з 1-м днем, 23,1±2,4 нг/мл і 28,2±1,6 нг/мл відповідно, на 10-й день, 16,9±1,1 нг/мл, в порівнянні з 1-м та 3-м днями перебування у відділенні ІТ. При цьому, саме у хворих, яким до КАІТ було додано розчин Ф1,6Д, спостерігалось максимально прискорене відновлення свідомості, яке мало вірогідне ($p < 0,05$) значення на 3-й день, 8,6±0,7 балів за ШКГ, у порівнянні з 1-м днем, 4,2±0,7 балів за ШКГ, і на 10-й день, 13,4±0,8 балів за ШКГ, в порівнянні з 1-м та 3-м днями спостереження. Слід відмітити, що на 10-й день проведення ІТ у пацієнтів групи Ів майже у всіх з них рівень свідомості була розцінений як "ясний".

Обговорення

Відомо, що пригнічення функцій кори, підкірки і стовбура мозку, що характеризує розвиток коми, пов'язане з метаболічними порушеннями і структурними змінами в ЦНС, співвідношення яких при окремих видах коми різне. Є безсумнівною патогенетична роль вторинних структурних пошкоджень мозку, а також змін фізичних властивостей внутрішньочерепних утворів при комі, первинно зумовлених порушеннями метаболізму (при отруєннях, ендокринних і внутрішніх хворобах). У більшості таких випадків патологоанатомічно виявляються ознаки набухання головного мозку, набряк його оболонок, нерівномірне кровонаповнення головного мозку нерідко з ділянками просвітлення в корі, точкові крововиливи, хроматоліз, вакуолізація, пікноз клітин кори великих півкуль і мозочка [10]. Ці зміни головного мозку та його оболонок, підвищення внутрішньочерепного тиску, розлади ліквородинамики посилюють метаболічні порушення.

Патогенез ком, первинно зумовлених порушеннями метаболізму в ЦНС, багато в чому визначається особливостями основного захворювання або патологічного процесу (наприклад, токсикокінетикою і токсикодинамікою екзогенних отрут, розвитком ацидозу і гіперосмолярності крові при варіантах діабетичної коми), але виділяються і загальні для багатьох видів коми закономірності патогенезу. До них належать, перш за все, недостатнє енергетичне і пластичне забезпечення функцій нервових клітин (за рахунок дефіциту або порушень засвоєння глюкози й інших речовин, розвитку гіпоксії), розлад водно-електролітного гомеостазу нейронів і функції їх мембран з порушенням медіаторних процесів у синапсах ЦНС [15]. Враховуючи дані, отримані нами при проведенні дослідження, можна відзначити саме порушення енергетичного забезпечення, та, меншою мірою, оксидативний стрес, провідними патогенетични-

ми механізмами порушення свідомості при комі з нейротропним (метаболічним) етіологічним фактором. Додавання до КАІТ пацієнтів, які надходять у відділення ІТ з комою метаболічного, нейротропного (не вазотропного) патогенетичного механізму, розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату є обґрунтованим і статистично доведеним. Також є обґрунтованим й призначення розчину церулоплазміну у зазначеного контингенту хворих, враховуючи отримані при дослідженні дані, а також той факт, що оксидативний стрес тією або іншою мірою завжди супроводжує критичні стани.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Провідним патогенетичним механізмом порушення функції ГЕБ при порушенні свідомості (комі) нейротропного (не вазотропного) походження є порушення енергетичних механізмів у клітинах.

2. Обґрунтованим є додаткове призначення у комплекс ІТ у пацієнтів з комою нейротропного (метаболічного) походження розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату з енергопротекторним механізмом дії.

3. Обґрунтованим є додаткове призначення у комплекс ІТ у пацієнтів з комою нейротропного (метаболічного) походження розчину церулоплазміну з антиоксидантним механізмом дії.

Перспективи подальших досліджень полягають в оптимізації протоколів інтенсивної терапії у хворих у гострому періоді коми, зокрема з використанням запропонованих нами доповненнями до протоколів інтенсивної терапії таких пацієнтів. На нашу думку, застосування даної концепції, доповнених протоколів інтенсивної терапії, дозволить зменшити терміни госпіталізації та летальність.

Список посилань - References

1. Agrawal, D., Saini, R., Singh, P., Sinha, S., Gupta, D. K., Satyarthee, G. D., & Misra, M. C. (2016). Bedside computed tomography in traumatic brain injury: experience of 10,000 consecutive cases in neurosurgery at a level 1 trauma center in India. *Neurol India*, 64 (1), 62-65. doi: 10.4103/0028-3886.173649
2. Chelly, H., Bahloul, M., Ammar, R., Dhoubi, A., Mahfoudh, K. B., Boudawara, M. Z., ... & Chaari, A. (2019). Clinical characteristics and prognosis of traumatic head injury following road traffic accidents admitted in ICU "analysis of 694 cases". *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 45 (2), 245-253. doi: 10.1007/s00068-017-0885-4
3. Czosnyka, M., Pickard, J., & Steiner, L. (2017). Principles of intracranial pressure monitoring and treatment. *Handb. Clin. Neurol.*, 140, 67-89. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00005-2
4. Duclos, C., Dumont, M., Potvin, M., Desautels, A., Gilbert, D., Menon, D. K., ... & Gosselin, N. (2016). Evolution of severe sleep-wake cycle disturbances following traumatic brain injury: a case study in both acute and subacute phases post-injury. *BMC Neurol.*, 16 (1), 186. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0709-x
5. Ganau, M., Lavinio, A., & Prisco, L. (2018). Delirium and agitation in traumatic brain injury patients: an update on pathological hypotheses and treatment options. *Minerva Anestesiol.*, 84 (5), 632-640. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12294-2
6. Godoy, D., Tolosa, K., Lubillo-Montenegro, S., & Murillo-Cabezas, F. (2017). Cooperative sedation: an option for the management of agitation in moderate traumatic brain injury. *Med. Intensiva*, 41 (3), 193-196. DOI: 10.1016/j.medine.2017.03.002
7. Gultekin, R., Huang, S., Clavisi, O., Pattuwage, L., König, T. C., & Gruen, R. (2016). Pharmacological interventions in traumatic brain injury: Can we rely on systematic reviews for evidence? *Injury*, 47 (3), 516-524. doi: 10.1016/j.injury.2015.10.011
8. Kuroda, Y. (2016). Neurocritical care update. *J. Intensive Care*, 4, 36. https://doi.org/10.1186/s40560-016-0141-8
9. Luaute, J., Plantier, D., Wiart, L., & Tell, L. (2016). Care management of the agitation or aggressiveness crisis in patients with TBI. Systematic review of the literature and practice recommendations. *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, 59 (1), 58-67. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.11.001
10. Mikola, A., Ratsep, I., Sarkela, M., & Lipping, T. (2015). Prediction of outcome in traumatic brain injury patients using long-term qEEG features. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 10,

- 1532-1535. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318663
11. Reade, M., Eastwood, G., Bellomo, R., Bailey, M., Bersten, A., Cheung, B., ... & Young, P. (2016). Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA*, 315 (14), 1460-1468. doi: 10.1001/jama.2016.2707
 12. Sauvigny, T., Götsche, J., Czorlich, P., Vettorazzi, E., Westphal, M., & Regelsberger, J. (2017). Intracranial pressure in patients undergoing decompressive craniectomy: new perspective on thresholds. *J. Neurosurg.*, 128 (3), 819-827. doi: 10.3171/2016.11.JNS162263
 13. Smuszkiewicz, P., Wiczling, P., Ber, J., Warzybok, J., Malkiewicz, T., Matysiak, J., ... & Bienert, A. (2017). Pharmacokinetics of dexmedetomidine during analgesedation in ICU patients. *J. Pharmacokinet Pharmacodyn.*, 45 (2), 277-284. doi: 10.1007/s10928-017-9564-7
 14. Wu, Y. C., Zhao, Y. B., Lu, C. Z., Qiao, J., & Tan, Y. J. (2004). Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term functional outcome after acute cerebral infarction: prospective study. *Hong Kong Med. J.*, 10 (4), 251-254. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15299170/>
 15. Yan, K., Pang, L., Gao, H., Zhang, H., Zhen, Y., & Ruan, S. (2018). The influence of sedation level guided by bispectral index on therapeutic effects for patients with severe traumatic brain injury. *World Neurosurg.*, 1 (10), 671-683. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.079

DYNAMICS OF NEUROSPECIFIC ENOLASE AS A LEADING MARKER IN DETERMINING THE FUNCTIONAL STATE OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN PATIENTS WITH METABOLIC COMA

Deyneko M. O.

Annotation. *Determining the pathogenetic mechanism of disturbance of consciousness, coma, at the stage of admission of the patient to the intensive care unit is an important point in determining the features of the algorithm of treatment of such patients. The aim of this study was to determine the mechanisms of the primary cause of loss of consciousness (coma) in the acute period of its course and to assess the effectiveness of pathogenetically sound intensive care since the patient's admission to the clinic. We examined 60 patients with coma of neurotropic metabolic (secondary) origin, who were additionally prescribed substances with antioxidant, vasoprotective and energy-protective effects in the algorithm of intensive care. Mean normal values of neurospecific enolase levels were obtained in 20 volunteers. The functional state of the blood-brain barrier was determined on the 1st, 3rd and 10th day of treatment. Ceruloplasmin solution and D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt were found to be pathogenetically significant in determining the effects of treatment in patients with metabolic coma.*

Keywords: *metabolic coma, neurospecific enolase, ceruloplasmin, D-fructose-1,6-diphosphate sodium.*