

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ИНСУЛЬТА.

Мельник А.А., к.б.н.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет инсульт как клинический синдром, характеризующийся быстро развивающимися признаками очаговых (двигательных, речевых, координатных, зрительных) или общемозговых (изменение сознания, головная боль, рвота и др.) нарушений функции головного мозга, которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного за более короткий промежуток времени вследствие причин цереброваскулярного происхождения. По данным ВОЗ от инсульта в мире ежегодно умирает около 6,3 миллиона человек (10,8% от общего числа смертей). Летальность при этой патологии занимает второе место, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы и составляет 8% среди мужчин, 16% среди женщин и показателем инвалидизации 3,2 на 1 тыс. населения из которых 1/3 являются лицами трудоспособного возраста (1,2). При этом отмечается «омоложение» инсульта с увеличением его распространенности среди людей трудоспособного возраста. Последствия инсульта носят не только медико-социальный, но и экономический характер. Например, в Англии на лечение и реабилитацию больного, перенесшего инсульт, расходуется в среднем 22 000 фунтов стерлингов в год (3).

Слово «инсульт» связано с древнегреческим словом «апоплексия» или смертельный удар. Однако не существует параллели между современной концепцией инсульта и апоплексией, так как апоплексия во времена Гиппократ (460-370 гг. до н.э.) и Галена (130-201 гг. н.э.) была общим термином, которая описывала состояние, при котором у пациента внезапно прекращалась мозговая деятельность с сохранением пульса и дыхания (4,5). Считается, что слово «инсульт» произошло от позднелатинского *insultus* (приступ, нападение, удар). Этот термин объединяет различные по этиологии и патогенезу состояния, основным звеном которых является острая сосудисто-мозговая катастрофа. Инсульты классифицируют на два основных типа: ишемический (вызванный образованием сгустка в кровеносном русле мозга) и геморрагический (внутричерепные кровоизлияния), которые разделяются по подтипам (рис.1).



Рис.1. Классификация инсультов.

Ишемический инсульт определяется как эпизод неврологической дисфункции, обусловленный очаговым инфарктом мозга с симптомами, сохраняющимися более 24 часов, тогда как транзиторная ишемическая атака (ТИА) определяется как «транзиторный эпизод неврологической дисфункции, которая относится к преходящим нарушениям мозгового кровообращения вследствие очаговой ишемии без острого инфаркта» (6). ТИА обычно

называют мини-инсультом с продолжительностью от нескольких минут до часов, но менее 24 часа. На долю ишемических инсультов приходится около 80% всех видов острых нарушений мозгового кровообращения. К геморрагическим вариантам инсульта относятся субарахноидальное и внутричерепное кровоизлияния, которые составляют соответственно приблизительно 5% и 10%.

Факторы риска инсульта.

Факторы риска развития инсульта классифицируют на модифицируемые и немодифицируемые. Модифицируемые факторы риска, среди которых гипертония, диабет, табакокурение считаются не специфичными, однако являются более распространенными. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст (риск инсульта удваивается с каждым десятилетием жизни после 55 лет), пол (у мужчин инсульт встречается на 30% чаще, но у женщин смертность выше) и др. (7) (табл.1) .

Факторы риска развития инсульта	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт
Модифицируемые факторы	Заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий)	Антикоагулянты
	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия
	Сахарный диабет	Злоупотребление спиртными напитками
	Гиперхолестеринемия	Употребление наркотиков
	Тромбофилические состояния, повышение агрегации тромбоцитов, угнетение локального фибринолиза	Тромболитическая терапия
	Курение сигарет	
	Гипергомоцистеинемия	
	Митральный стеноз	
	Ожирение и низкая физическая активность	
Немодифицируемые факторы	Возраст (на каждые 10 лет жизни риск развития инсульта увеличивается в 3 раза)	Возраст
	Пол (мужчины > 55 лет, женщины > 65 лет)	Раса/этническая принадлежность
	Наследственные/семейные факторы	Церебральная амилоидная ангиопатия
	Раса/этническая принадлежность	
	Географическое местоположение	

Табл.1. Факторы риска ишемического и геморрагического инсультов.

Врачу-клиницисту в остром периоде инсульта необходимо максимально быстро провести дифференциальную диагностику ишемического и геморрагического инсультов, так как правильно поставленный диагноз позволит определить дальнейшую стратегию лечения. На сегодняшний день единственным высокочувствительным и специфичным инструментом для этого являются методы визуализации (магнитно-резонансная томография - МРТ и компьютерная томография - КТ) головного мозга, которые позволяют диагностировать ха-

рактер инсульта в первые 2-3 часа, т.е. в период «терапевтического окна». Однако эти методы оказываются малоинформативными в случае функциональных и метаболических изменений, имитирующих инсульт. Так, среди случаев, казалось бы, очевидного клинического диагноза инсульта в 20-25% этим оказываются инсультоподобные состояния. Более того, такое высокотехнологическое оборудование как МРТ и КТ имеется только в крупных медицинских учреждениях, поэтому в остром периоде инсульта на ранних стадиях не всегда возможно применить этот метод диагностики. Поэтому сейчас одним из наиболее приоритетных направлений исследований в области диагностики инсульта является разработка и внедрение дополнительных методов к которым относится лабораторная дифференциальная диагностика с использованием биомаркеров сыворотки крови. Основанием для этого является то, что инсульт сопровождается повреждением и гибелью нервных клеток с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера в результате чего нейроспецифические белки попадают в кровоток. Обнаружение этих белков в сыворотке крови или спинномозговой жидкости может указывать на повреждение нервной ткани и прижизненно оценить состояние нервных клеток. В последние годы проводится активный поиск и изучение маркеров для лабораторной диагностики инсульта. Сложность этого процесса состоит в том, что инсульт - это гетерогенное заболевание, связанное с различными патофизиологическими изменениями, которые вызывают различные биохимические изменения в организме (8). Биомаркеры инсульта включают белковые, генетические и метаболические маркеры, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Удобным способом категоризации биомаркеров инсульта считается разделение их по происхождению на группы: маркеры повреждения мозговой ткани, воспалительные, гемостатические, липидного метаболизма и другие маркеры (табл.2).

Индивидуальные маркеры инсульта				
Маркеры повреждения мозговой ткани	Воспалительные маркеры	Гемостатические маркеры	Биомаркеры липидного метаболизма	Другие маркеры
Белок S100β (кальций-связывающий белок бета), GFAP (глиофибрилярный кислый белок), NSE (нейронспецифическая енолаза), NMDA-R (N-метил-D-аспаратат рецептор), MBP (основной белок миелина), NF-L (легкий белок нейтрофиламентов), TAU protein (Тау-белок)	CRP (С-реактивный белок), IL-1,6,8 (интерлейкины-1,6,8), TNF-α (фактор некроза опухоли- альфа), cFn (клеточный фибриноектин), VCAM 1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа), MMP 9 (матриксная металлопротеиназа тип 9), CHN2 (химерин2)	D-dimer (Д-димер), vWF (фактор фон Виллебранда), Fibrinogen (фибриноген), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1 типа)	Lp-PLA-2 (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2), ApoC-III (Аполипопротеин CIII), Lp(a) (липопротеин A)	BNP (мозговой натрий-уретический пептид), PARK 7 (белок митохондриальной дисфункции при болезни Паркинсона), NDKA (нуклеозид дифосфат киназа A), IMA (модифицированный ишемией альбумин), caspase-3 (каспаса-3), гомоцистеин

Табл. 2. Индивидуальные биомаркеры для диагностики инсульта.

В настоящее время наиболее хорошо изучены и используются для диагностики инсульта следующие биомаркеры: GFAP, белок S100-β, MBP, NSE, NR2 пептид, NR2 аутоантитела, Тау белок, CRP, MMP-9, PARK 7, Lp-PLA2, microRNA.

I. Белковые биомаркеры, связанные с глиальными и нейрональными клетками.

1. Глиофибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP).

Глиофибриллярный кислый белок (GFAP) является специфическим для клеточного скелета дифференцированных астроцитов внутрицитоплазматическим филаментозным белком, содержащий в своем составе большое количество дикарбоновых кислот, который впервые был выделен в 1971 году Eng L. et al. из астроцитов (9). GFAP – это полипептид, состоящий из 432 аминокислот с м.в. 50 кДа и служит маркером для скрининга астроглиального повреждения. В многочисленных исследованиях было показано, что GFAP имеет клиническую значимость при инсульте и может предоставить уникальную информацию не только о тяжести заболевания, но и дифференцировать различные виды инсульта (10,11). Так, в исследовании Foerch C. et al. (12) GFAP определен как маркер дифференциации внутричерепного геморрагического инсульта от ишемического в течение 6 часов после появления симптомов с cut-off 2,9 нг/л (чувствительность 79%, специфичность 98%). Эти данные были подтверждены в других многоцентровых клинических исследованиях (13-15).

2. Белок S100-β.

Белок S100-β – это низкомолекулярный глиальный белок с м.в. 10 кДа. Принадлежит к мультигенному семейству Ca^{2+} -связывающих белков (как минимум 25 белков относится к этому семейству) и участвует в регуляции внутриклеточного уровня кальция (16). S100-β, состоящий из форм-бета-бета и альфа-бета высокоспецифичен для нервной ткани и находится в цитоплазме астроцитов и клетках Шванна, участвуя в регуляторных функциях цитоскелетной структуры и пролиферации клеток (17). Кроме этого, белок обнаружен в клетках костного мозга, хондроцитах, лимфоцитах, адипоцитах и меланоцитах. Из организма элиминируется почечной экскрецией (18). Играет ключевую роль в разнообразных клеточных процессах, состоящих в связывании синаптических белков путем ингибирования их фосфорилирования. Внеклеточная форма S100-β физиологически участвует в поддержании гомеостаза центральной нервной системы. При структурных повреждениях нейронов S100-β высвобождается в спинномозговую жидкость (СМЖ), где его концентрация в 40 раз выше по сравнению с сывороткой. В исследованиях было показано, что уровень S100-β значительно повышается при инсульте (19,20). Установлено, что уровень данного белка в сыворотке увеличивается при ишемическом инсульте от 10 часов до 2-3 дней от начала инсульта, а пиковые значения отмечаются на 3-4-й день (21). Уровень S100-β, измеренный в образцах сыворотки, взятых более чем через 24 часа после начала инсульта, имеет сильную корреляцию со степенью неврологического повреждения и конечным объемом инфаркта. При ишемическом и геморрагическом инсульте S100-β выделяется в кровь. При субарахноидальном кровоизлиянии уровни белка могут оказать помощь врачам для определения тяжести кровотечения (22,23). Тем не менее необходимо отметить, что концентрация белка S100-β не является специфичной для дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсультов, а его диагностическое и прогностическое значение как единичного биомаркера ограничено (применение находит в панели биомаркеров инсульта) (24,25).

3. Основной белок миелина (MBP).

Основной белок миелина – это гидрофильный белок, определяющий правильную структуру миелиновых оболочек. Повышенные уровни MBP встречаются при различных неврологических патологиях. Например, уровни этого белка в спинномозговой жидкости используются в качестве показателя активности заболевания при рассеянном склерозе. Также было обнаружено, что MBP незначительно повышен в СМЖ у пациентов в течение 1 недели после инсульта с возвратом к нормальному уровню через 3 недели (26,27). Лимитирующим фактором при использовании этого маркера является его латентное увеличение.

4. Нейрон-специфическая енолаза (NSE).

Нейрон-специфическая енолаза – это гликолитический изофермент нейронов и нейро-эндокринных клеток. Аналогично белку S100 β , концентрация NSE повышается после ишемического инсульта, а также других повреждений мозговой ткани, таких как субарахноидальное кровоизлияние, травма головы и определяется между 4 и 8 часами после начала инсульта. Содержания NSE в СМЖ пропорционально травме головного мозга в отличие от ее уровней в сыворотке, которые очень широко варьируют в нормальной популяции (28,29).

5. Легкий белок нейрофиламентов (NF-L).

Легкий белок нейрофиламентов является частью структурного каркаса нейронов и представляет собой субъединицу, которая формирует ядро филамента. Повышенные уровни NF-L наблюдаются при различных нейродегенеративных заболеваниях, в том числе у пациентов с ишемическим инсультом (30).

6. NR2 пептид и NR2 аутоантитела.

Рецептор N-метил-D-аспартат (NMDA) является субтипом ионотропного глутаматного рецептора, который играет важную роль в обучении и памяти. NMDA-рецептор представляет собой тетрамер, включающий две глицин-связывающих NR1 и две глутамат-связывающие NR2 субъединицы (31). NMDA-рецепторы экспрессируются преимущественно в нейронах ЦНС, а также в церебральных эпителиальных клетках, олигодендроцитах и нейронах энтеральной нервной системы. При некоторых неврологических расстройствах происходит изменение экспрессии субъединиц рецептора NMDA (при церебральной ишемии NR2 повышается, а NR1 снижается) (32,33). Механизм этого процесса состоит в том, что на ранних стадиях ишемии активируются сериновые протеазы, которые расщепляют NMDA-рецепторы, расположенные на поверхности синаптической мембраны, в результате чего образовавшиеся пептидные фрагменты рецептора (NR2-пептид), попадают в кровоток и вызывают реакцию иммунной системы с образованием специфических NR2-антител. Таким образом, пептиды NR2 являются диагностическими биомаркерами при остром инсульте, а антитела NR2 могут быть одними из маркеров инсульта, которые позволяют достоверно дифференцировать геморрагический и ишемический инсульты наряду с уровнями Apo C1/CII (34).

7. Тау-белок (TAU-protein).

Тау-белок является растворимым структурным белком, который относится к нейрон-специфическому семейству белков, связанных с микротрубочками типа II. В ЦНС Тау-белок преимущественно экспрессируется в нейронах и в меньшей степени в астроцитах и олигодендроцитах. Играет важную роль в структурной стабилизации микротрубочек путем взаимодействия с тубулином. При патологических состояниях Тау-белок образует нерастворимые агрегаты, известные как таупатии, которые наблюдаются при патофизиологии многих нейродегенеративных заболеваний. Впервые агрегаты Тау-белка были описаны при болезни Альцгеймера. В дальнейшем исследования показали, что Тау-белок также повышается в СМЖ после острой травмы головного мозга, включая инсульт (35). При ишемическом инсульте уровни Тау-белка увеличиваются через 2-3 дня после появления симптомов, достигают пика через 7 дней и возвращаются к исходному уровню через 3-5 месяцев (36). Наряду с GFAP и MBP уровни Тау-белка коррелируют с клинической тяжестью инсульта (37).

II. Маркеры воспаления и тканевой деструкции.

У пациентов с ишемическим инсультом наблюдается повышение многих цитокиновых маркеров включая IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α , а также ICAM-1, VCAM-1, E-селектина и L-селектина (38).

1. С-реактивный белок (CRP).

C-реактивный белок является белком острой фазы, связанный с воспалением. Вырабатывается в печени, связывает и агрегирует различные растворимые лиганды и активирует классический путь комплемента. Вследствие воспалительного характера атеросклероза, умеренно повышенные уровни CRP связаны с повышенным риском развития инсульта независимо от сердечно-сосудистых факторов риска (39). Как и в случае многих других воспалительных биомаркеров, уровни CRP коррелируют с объемом инфаркта и тяжестью инсульта (40). Концентрация CRP вместе с таким показателем острой фазы воспаления как скорость оседания эритроцитов, остается высокой до 3-х месяцев после инсульта (41).

2. Матриксная металлопротеиназа (ММР-9).

Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, участвуют в воспалительном ответе, стимулируя высвобождение протеаз, которые разрушают внеклеточный матрикс. Семейство ММР состоит из 14 ферментов, обнаруженных в тканях мозга. Матриксные металлопротеиназы функционируют как стромелизины, желатиназы, коллагеназы, протеиназы мембранного типа. Проявляя активность, ММР принимают участие в повреждении капилляров и воспалении, способствуя тем самым прогрессированию ишемии и геморрагии (42). Уровни ММР-9 повышаются при ишемическом и геморрагическом инсультах и коррелируют с экспрессией провоспалительных цитокинов (43-45). Быстрое повышение ММР-9 связано с размером инфаркта и неблагоприятным исходом, что может использоваться как прогностический фактор при госпитализации пациентов (46).

3. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК).

Циркулирующие уровни ДНК, измеренные в плазме, повышаются в ответ на различные патологические состояния, в том числе при инсульте. Концентрация ДНК увеличивается в течение 3-х часов от начала геморрагического или ишемического инсультов в отличие от пациентов у которых нет инсульта. Уровень ДНК также коррелирует с объемом гематомы при геморрагическом инсульте (47). Одновременное определение уровней ДНК и S100 β предложено в качестве дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсультов (48).

III. Гемостатические маркеры.

Ограничением в использовании маркеров коагуляции заключается в том, что они имеют неспецифический характер. Тем не менее показано, что увеличение уровня фибриногена наблюдается после ишемического инсульта и связано с размером инфаркта (49). Высокие уровни Д-димера отмечены при прогрессировании ишемического инсульта и неблагоприятном прогнозе при геморрагическом инсульте (50-52). Уровень Д-димера очень чувствительный к инсульту биомаркер, который может дифференцировать этиологию инсульта, выступая сильным прогностическим показателем ухудшения или рецидива в течение подострого периода. Аналогичные повышения концентрации наблюдаются в отношении фибринопептида А, β -тромбомодулина, фрагментов протромбина 1 и 2, тромбин-антитромбинового комплекса, фактора 4 тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, что в дальнейшем связано с неблагоприятным клиническим течением при ишемическом инсульте и повышенной смертности (53). В острой фазе инсульта повышены активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ) и активатор ингибитора плазминогена (РАИ-1), которые указывают на прогрессирование внутричерепного атеросклероза наряду с другими маркерами (54,55). Пациенты с высоким уровнем РАИ-1 имеют меньшую вероятность достижения реканализации после лечения с использованием тканевого активатора плазминогена (tPA) и худшие результаты (56). Исходные уровни ТАФИ и РАИ-1 предсказывают симптоматическое кровотечение после лечения tPA (57). Поэтому измерение активностей этих ингибиторов фибринолиза может позволить корректировать дозу тромболитического препарата и, тем самым, увеличить его эффективность путем снижения вероятности кровотечения.

IV. Биомаркеры липидного метаболизма.

1. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2).

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, также известная как тромбоцит-активирующий фактор ацетил-гидролазы (PAF-AH), имеет м.в. 50 кДа и является членом суперсемейства фосфолипаз A2. Продуцируется в основном макрофагами и моноцитами, которые связаны с атерогенными липопротеинами в циркуляции крови (58). Lp-PLA2 гидролизует фосфолипиды на поверхности окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальном пространстве. При этом высвобождаются провоспалительные и проатерогенные метаболиты. Гидролизу подвергается центральная эфирная связь фосфолипидов, в результате чего образуются окисленные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором. Лизофосфатидилхолин увеличивает экспрессию молекул сосудистой адгезии, активирует цитокины, лиганд CD40 и стимулирует пролиферацию макрофагов. Таким образом, повышенный уровень Lp-PLA2 играет роль в развитии атеросклероза и способствует разрыву атеросклеротической бляшки, что связано с риском возникновения ишемической болезни сердца и инсульта (59). В 2005 г. FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США) утвердил тест Lp-PLA2 для оценки пациентов с риском развития ишемического инсульта, что связано с повышением ее уровня в 2 раза (60). Существуют два метода определения Lp-PLA2 в плазме и сыворотки человека, которые включают определение концентрации (по массе) и ферментативную активность. Для стратификации риска метод измерения Lp-PLA2 по массе оказался менее точным, по сравнению с оценкой ферментативной активности (61).

2. Аполипопротеин (ApoC-III).

Аполипопротеин C-III является членом семейства аполипопротеинов, экспрессируемых печенью. В небольшом исследовании «случай-контроль» измеряли уровень ApoC-III у пациентов с инсультом в течение 6 часов от начала клинических симптомов. Было обнаружено относительная избыточная экспрессия ApoC-III у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с геморрагическим, что позволило их дифференцировать с чувствительностью 94% и специфичностью 87% (62).

3. Липопротеин (a).

Липопротеин (a) относится к липопротеинам низкой плотности, синтезируется в печени и состоит из ApoB 100, ковалентно связанного с очень большим гликопротеином, известным как Apo(a). Повышенные уровни Lp(a) способствуют тромбогенному потенциалу и антифибринолитической активности. Было показано, что высокий уровень Lp(a) и низкий уровень Apo(a)-I являются независимыми факторами риска ишемического инсульта (63).

IV. Другие биомаркеры.

1. Белок митохондриальной дисфункции при болезни Паркинсона (PARK 7).

Белок PARK7, известный также как DJ-1, участвует в восстановительной функции при неврологических нарушениях, вызванных окислительным стрессом. Отмечено значимое повышение в плазме крови PARK7 у пациентов с инсультом в течение от 30 мин до 3-х часов после начала клинических симптомов (64). Однако увеличение концентрации PARK7 не позволяет дифференцировать тип инсульта.

2. Нуклеозидифосфаткиназа A (NDKA).

NDKA представляет собой киназу, которая катализирует перенос концевой фосфата от АТФ в нуклеотиды. Подобно PARK7, концентрация NDKA повышается в течение 3-х часов после появления симптомов.

Необходимо отметить, что PARK7 и NDKA участвуют в патогенезе различных нейродегенеративных нарушений, которые могут осложнить их применение для диагностики инсульта.

3. Модифицированный ишемией альбумин (ИМА).

Альбумин является наиболее распространенным белком в плазме, основная роль которого состоит в поддержании онкотического давления плазмы и объема циркулирующей крови. При ишемии происходят изменения на N-конце белка в результате воздействия активных форм кислорода (ROS). Эти изменения альбумина определяются с помощью кобальт-связывающего теста. В последнее время в ряде исследований отмечается увеличение ИМА при ишемиях миокарда, конечностей, брыжейки и тромбозе глубоких вен (65,66). Уровни ИМА повышены у пациентов с ишемической болезнью и геморрагическим инсультом (67).

4. Микро-рибонуклеиновая кислота (микро-РНК).

Микро-РНК представляют собой короткие некодирующие РНК (18-23 нуклеотида), которые приводят к регрессии экспрессии генов-мишеней путем деградации мРНК и ингибирования трансляции. Нарушение регуляции микро-РНК связано с развитием различных заболеваний. В связи с тем, что определяемые уровни микроРНК в сыворотке обладают хорошей стабильностью, они могут служить новым классом биомаркеров при ряде патологических состояний (68). У пациентов с ишемическим инсультом зарегистрировано повышение или снижение некоторых циркулирующих микро-РНК. Например, уровень микроРНК-424 снижался у пациентов с острым инсультом, а микроРНК-200с, наоборот, повышались (69-71). МикроРНК используют не только в качестве диагностического биомаркера, но и для терапии инсульта (72).

Панели мультимаркеров.

В настоящее время не существует единичных биомаркеров для предсказания, диагностики и дифференцирования инсульта. Для улучшения чувствительности и специфичности индивидуальных маркеров были разработаны соответствующие панели биомаркеров. Например, для быстрой диагностики инсульта используют следующую панель (73-75) (табл.3).

Быстрая диагностика инсульта	Биомаркеры белков, связанные с глиальными и нейрональными клетками (S100 β , GFAP, NSE, MBP), биомаркеры воспаления (CRP, MMP-9, VCAM, TNF- α , IL-6, VEGF), тромбоз (vWF, D-dimer) и другие (BNP, гомоцистеин)
-------------------------------------	--

Табл.3. Биомаркеры для быстрой диагностики инсульта.

Заключение.

Патогенез инсульта является гетерогенным и очень сложным заболеванием, который включает в себя множество механизмов. Необходимость улучшения диагностики этой патологии мотивировал исследователей для поиска соответствующих биомаркеров инсульта. В многочисленных работах было показано, что хотя многие из биомаркеров демонстрируют диагностическую и прогностическую ценность при ишемическом и геморрагическом инсультах, тем не менее полезную в практическом отношении информацию можно получить только используя панели биомаркеров, т.е. необходим комплексный подход с использованием нескольких биомаркеров. Уже на уровне первичного звена (семейный врач) необходимо проводить оценку риска нарушений мозгового кровообращения в группе пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение биомаркеров инсульта на догоспитальном этапе при отсутствии патологических изменений на КТ, наличия противопоказаний к МРТ или недоступности такого сложного оборудования позволит по данным анализа крови поставить правильный диагноз и определить тактику лечения пациента. И, наконец, во время или после серьезных хирургических вмешательств использование биомаркеров даст возможность прогнозировать и предупредить развитие церебральных сосудистых катастроф. Поэтому знание врачей-клиницистов о биомаркерах инсульта

позволит грамотно проводить диагностические и лечебные мероприятия среди этой категории пациентов.

Литература

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M. and Sachdev S. Stroke: a global response is needed. Bulletin of the World Health Organization. 2016; 94:634-634A.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747-1757.
3. Royal College of Physicians Sentinel Stroke National Audit Programme (SSNAP). Stroke health economics: cost and cost-effectiveness analysis 2016.
4. Schutta HS and Howe HM. Seventeenth century concepts of “apoplexy” as reflected in Bonet’s “Sepulchretum”. J Hist Neurosci 2006; 15: 250–268.
5. Schutta HS. Morgagni on apoplexy in De Sedibus: a historical perspective. J Hist Neurosci 2009; 18: 1–24.
6. Sacco R, Kasner S, Broderick J et al. An updated definition of stroke for the 21st Century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:2064–2089.
7. Allen C & Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. Int J Stroke 2008;3(2):105-116.
8. Jickling G. C. Biomarker Panels in Ischemic Stroke / G. C. Jickling, F. R. Sharp // Stroke.- 2015. — Vol. 46. — P. 915–920.
9. Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, Gerstl B. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. Brain Res 1971;28:351–354.
10. Schiff L, Hadker N, Weiser S, Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. Mol Diagn Ther 2012;16:79-92.
11. Foerch C, Pfeilschifter W, Zeiner P, Brunkhorst R. Glial fibrillary acidic protein in patients with symptoms of acute stroke: Diagnostic marker of cerebral hemorrhage. Nervenarzt 2014;85:982-9.
12. Foerch C, Curdt I, Yan B, Dvorak F, Hermans M, Berkefeld J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:181-4.
13. Unden J, Strandberg K, Malm J, Campbell E, Rosengren L, Stenflo J, et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. J Neurol 2009;256:72-7.
14. Ehrenreich H, Kästner A, Weissenborn K, Streeter J, Sperling S, Wang KK, et al. Circulating damage marker profiles support a neuroprotective effect of erythropoietin in ischemic stroke patients. Mol Med 2011;17:1306-10.
15. Dvorak F, Haberer I, Sitzler M, Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis 2009;27:37–41.
16. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. Nat Rev Neurol 2013; 9(4): 201-10.
17. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int J Biochem Cell Biol 2001; 33: 637—68.
18. Lam V, Albrecht MA, Takechi R, Giles C, James AP, Foster JK, et al. The serum concentration of the calcium binding protein s100b is positively associated with cognitive performance in older adults. Front Aging Neurosci 2013; 5: 61.
19. Elting J. W., de Jager A. E., Teelken A. W. et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. J Neurol Sci 2000; 181: 104-10.
20. Kapural M., Krizanac-Bengez L., Barnett G. et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. Brain Res 2002; 94C: 102-4.

21. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: A systematic review. *Neurocrit Care* 2008; 8(2): 301-7.
22. Chong ZZ. S100B raises the alert in subarachnoid hemorrhage. *Rev Neurosci* 2016; 27(7): 745-59.
23. Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, Buchfelder M, Brandner S. Early CSF and serum S100B concentrations for outcome prediction in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 145: 79-83.
24. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation / J.Und n, K.Strandberg, J.Malm [et al.] // *J. Neurol.* — 2009. — V.256, N.1. — P.72–77.
25. Montaner J, Mendioroz M, Delgado P, García-Berrocso T, Giralt D, Merino C, et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: The S100B/RAGE pathway. *J Proteomics* 2012;75:4758-65.
26. Matias-Guiu J, Martinez-Vazquez J, Ruibal A, Colomer R, Boada M, Codina A. Myelin basic protein and creatine kinase BB isoenzyme as CSF markers of intracranial tumors and stroke. *Acta Neurol. Scand* 1986;73(5):461–465.
27. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991;22(10):1254–1258.
28. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis* 2005;20(4):213–219.
29. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, et al. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur. J. Neurol* 2005;12(5):369–374.
30. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelsø C. Patients with myotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J. Neurochem* 1996;67(5):2013–2018.
31. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 2005;438:185-92.
32. Gappoeva MU, Izykenova GA, Granstrem OK, Dambinova SA. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc)* 2003;68:696-702.
33. Gascon S, Deogracias R, Sobrado M, Roda JM, Renart J, Rodríguez-Peña A, et al. Transcription of the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2005;280:35018-27.
34. Allard L, Lescuyer P, Burgess J, et al. ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke. *Proteomics* 2004;4(8):2242–2251.
35. Bielewicz J, Kurzepa J, Czekajska-Chehab E, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Does serum Tau protein predict the outcome of patients with ischemic stroke? *J Mol Neurosci* 2011;43:241-5.
36. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001;297:187-90.
37. Hjalmarsson C, Bjerke M, Andersson B, Blennow K, Zetterberg H, Aberg ND, et al. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014;6:51-8.
38. Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, et al. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur. J. Neurol* 2006;13(5):505–513.
39. Kuhlmann CR, Librizzi L, Closhen D, et al. Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption. *Stroke* 2009;40(4):1458–1466.
40. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol* 2004;4:2.

41. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J. Neuroimmunol* 2003;139 (1–2):93–101.
42. Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 1998;18(11):1163–1172.
43. Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabán J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006;37(6):1399–1406.
44. Abilleira S, Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Castillo J, Alvarez-Sabán J. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg* 2003;99(1):65–70.
45. Vukasovic I, Tesija-Kuna A, Topic E, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 428–34.
46. Montaner J., Molina C. A., Monasterio J. et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003;107: 598—603.
47. Rainer TH, Wong LK, Lam W, et al. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin. Chem* 2003;49(4):562–569.
48. Rainer TH, Wong KS, Lam W, Lam NY, Graham CA, Lo YM. Comparison of plasma β -globin DNA and S-100 protein concentrations in acute stroke. *Clin. Chim. Acta* 2007;376(1–2):190–196.
49. Di Napoli M, Singh P. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients?. why, how, and when. *Stroke* 2009;40(5):1549–1552.
50. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. d-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. *Stroke* 2006;37(4):1113–1115.
51. Delgado P, Alvarez-Sabán J, Abilleira S, et al. Plasma d-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;67(1):94–98.
52. Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis* 2009;27(3): 247–253.
53. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38(6):1873–1880.
54. Montaner J, Ribó M, Monasterio J, Molina CA, Alvarez-Sabán J. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(4):1038–1040.
55. Arenillas JF, Alvarez-Sabán J, Molina CA, et al. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis. *Stroke* 2008;39 (5):1456–1463.
56. Ribó M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabán J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb. Haemost* 2004;91(6):1146–1151.
57. Fernandez-Cadenas I, Alvarez-Sabán J, Ribo M, et al. Influence of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in ischemic stroke patients. *J. Thromb. Haemost* 2007;5(9):1862–1868.
58. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem.* 2006;52(9):1645e1650.
59. Zalewski A. and Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: Biology, epidemiology, and possible therapeutic target, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 25, no. 5, pp. 923–931, 2005.

60. Gorelick P. B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *Am J Cardiol* 2008; 101: 34F—40F.
61. A. De Stefano, L. Mannucci, F. Tamburi et al., “Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases,” *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, Article ID 205873841982715, 2019.
62. Allard L, Lescuyer P, Burgess J, Leung KY, Ward M, Walter N, Burkhard PR, Corthals G, Hochstrasser DF, Sanchez JC: ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke. *Proteomics* 2004; 4: 2242–2251.
63. Millionis HJ, Filippatos TD, Loukas T, et al. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Atherosclerosis*. 2006 Jul;187(1):170-6. Epub 2005 Sep 28.
64. Allard L, Burkhard P. R., Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005; 51: 2043—51.
65. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107(19): 2403–2405.
66. Gunduz A, Mentese A, Turedi S, et al. Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emerg. Med. J* 2008;25(6):351–353.
67. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(2–3):216–220.
68. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18:997-1006.
69. Zhao H, Wang J, Gao L, Wang R, Liu X, Gao Z, et al. MiRNA-424 protects against permanent focal cerebral ischemia injury in mice involving suppressing microglia activation. *Stroke* 2013;44:1706-13.
70. Sepramaniam S, Tan JR, Tan KS, DeSilva DA, Tavintharan S, Woon FP, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of acute stroke. *Int J Mol Sci* 2014;15:1418-32.
71. Sary CM, Xu L, Sun X, Ouyang YB, White RE, Leong J, et al. MicroRNA-200c contributes to injury from transient focal cerebral ischemia by targeting Reelin. *Stroke* 2015; 46:551-6.
72. van Rooij E, Olson EN. MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:860-72.
73. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003;49:1733-9.
74. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR, et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37:2508-13.
75. Montaner J, Rovira A, Molina CA, Arenillas JF, Ribo M, Chacon P, et al. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23: 1403-7.