

УДК 616.831-005.4-074:577.1



СКОРОМЕЦ А.А., ДАМБИНОВА С.А., ДЬЯКОНОВ М.М., ГРАНСТРЕМ О.К., БИЛЕЦКИЙ П.С., СЕДОВА О.А., СКОРОМЕЦ А.П., СКОРОМЕЦ Т.А., СМОЛКО Д.Г., ХУНТЕЕВ Г.В., ШИКУЕВ А.В., ШУМИЛИНА М.В. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, академическая группа академика РАМН А.А. Скоромца (Санкт-Петербург, Россия; Университет Эмори, Атланта, США; Сумы, Винница, Украина)

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. В последние годы особое внимание неврологов привлекают новые биохимические маркеры (биомаркеры) для лабораторной диагностики ишемии головного мозга, особенно в острой фазе. Определение специфических биомаркеров в крови у пациентов на ранних стадиях нарушения мозгового кровообращения (хроническая недостаточность мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки) может помочь врачу выявлять пациентов, которые имеют высокий риск развития инсульта в краткосрочном периоде. Методы лабораторной экспресс-диагностики обладают огромным потенциалом и могут внести существенный вклад в улучшение качества медицинской помощи в различных клинических ситуациях. Сочетание биохимического экспресс-теста и методов нейровизуализации позволяет повысить точность диагностики при дифференциации ишемии и геморрагии. Приведен обзор литературы и анализ собственных исследований (более 200 больных с хроническими и острыми нарушениями мозгового кровообращения, а также контрольная группа — 40 пациентов) по возможному применению мозговых биомаркеров в клинической практике. Диагностическое значение NR2-антител при ишемическом инсульте с объемом ишемии 5–70 см³ приближается к 95,9%, а при ТИА — к 98%. Целесообразно внедрение методов определения биомаркера NR2 в повседневную клиническую практику для оценки характера мозгового инсульта и его риска при ТИА.

Ключевые слова: биомаркеры ишемии мозга, NR2-антитела, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, осложнения кардиохирургии.

Введение

Хорошо известна нарастающая частота сосудисто-мозговой патологии, которая имеет тенденцию к омоложению и нередко является причиной инвалидизации в трудоспособном возрасте. Среди причин смертности по частоте церебральный инсульт конкурирует с ишемической болезнью сердца и злокачественными новообразованиями. Ишемический инсульт находится на первом месте среди причин инвалидизации взрослого населения во всем мире. В 2005 году, по приблизительным оценкам ВОЗ, в мире насчитывалось 62 миллиона людей, перенесших инсульт. Каждый год около 15 миллионов человек переносят первичный инсульт; из них у 5 миллионов болезнь имеет летальный исход и в 5 миллионах случаях отмечается

стойкая инвалидизация [20]. Неврологи и ученые пытаются изменить эту печальную статистику.

Для решения проблемы ранней диагностики инсульта были обозначены следующие направления [2]. Во-первых, важная роль отводится определению целевой популяции, которая требует более тщательного наблюдения и обследования. Необходимо уже на уровне первичного звена (участковый или семейный врач) проводить оценку риска нарушений мозгового кровообращения, в частности ТИА, в группе пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что случаи транзиторных ишемических атак трудно диагностировать, так как нередко «немые» события, когда пациент не замечает симптомов, принимая их за усталость

или временное недомогание. Поэтому многие случаи ТИА не фиксируются, не регистрируются в медицинской документации, а пациенты не получают необходимого лечения. Вместе с тем известно, что после первой транзиторной ишемической атаки у 10–20 % пациентов развивается инсульт в течение следующих 90 дней, а 50 % из них инсульт переносят в течение 2 дней после ТИА [7]. До 25 % пациентов умирают в течение года после ТИА [16].

Во-вторых, необходимо внедрение биохимических тестов для диагностики ТИА и ишемического инсульта на догоспитальном этапе службами экстренной медицинской помощи. При отсутствии патологических изменений на компьютерной томографии (КТ), а также при наличии противопоказаний для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) или в случае недоступности оборудования именно данные анализа крови могут стать решающими для определения тактики лечения пациента. Простой и быстрый лабораторный тест, определяющий мозговые биомаркеры, незаменим, учитывая необходимость проведения тромболизиса в пределах терапевтического окна. Безусловно, этот экспресс-тест мог бы использоваться и в условиях скорой помощи, когда так необходимо выяснить, есть ли у пациента острое нарушение мозгового кровообращения или нет.

Третьим направлением является прогнозирование и предупреждение развития церебральных сосудистых катастроф во время и после серьезных хирургических вмешательств. Любое оперативное вмешательство, осложняющееся системной гипотензией, несет риск развития инсульта в постоперационном периоде. А сосудистая хирургия и операции на открытом сердце рассматриваются как один из факторов риска инсульта наряду с возрастом, полом, наличием в анамнезе сахарного диабета, артериальной гипертензии и предшествующих церебральных инсультов [8, 9].

Информирование врача различного профиля еще до осмотра пациента о новых возможностях в лабораторной диагностике инсульта позволит выделять среди обращающихся за медицинской помощью группы низкого, умеренного и высокого риска. Пациенты последней группы должны быть срочно направлены к специалисту-неврологу, а также пройти необходимые обследования, включая нейровизуализацию (КТ/МРТ). Это поможет предотвратить развитие мозговых катастроф на самых ранних стадиях развития заболевания.

Ряд биохимических маркеров для экспресс-диагностики уже разработан и апробирован в клиниках, занимающихся лечением пациентов с ОНМК в России, США и Европе. В настоящем кратком обзоре приводятся примеры использования лабораторных тестов в условиях отделения интенсивной терапии инсульта, неврологического стационара и в кардиохирургической клинике. Данные тесты основаны на определении новых биомаркеров инсульта — пептидных фрагментов NMDA-рецепторов и антител к ним в крови пациента.

Известные биохимические маркеры васкулярно-церебральной патологии

Инсульт — это сосудисто-мозговая катастрофа полиэтиологической природы. В основе ОНМК лежат тромботические (эмболические) и нейротоксические механизмы. Диагностика инсульта связана с двумя

основными проблемами: своевременная достоверная диагностика ТИА и необходимость дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического характера инсульта. Нередко инсульт можно предотвратить, а его последствия свести к минимуму при условии адекватной и своевременной терапии. Для этого необходима диагностика характера инсульта в первые 2–3 часа (в период терапевтического окна). Известно, что головной мозг — энергетически самый емкий орган, имеющий резерв метаболитов на 5–8 минут. Не зря говорят: «Time is brain». Объективные лабораторные тесты могут помочь клиницисту в этом. В настоящее время такие диагностические экспресс-тесты уже разработаны и проходят испытания. В нескольких исследованиях подтверждена динамика аутоантител к глутаматным рецепторам NMDA-типа при острых нарушениях мозгового кровообращения [1–4], при острой черепно-мозговой травме с ишемией мозга [6], при нейроинфекциях [5].

Whiteley и соавт. провели систематический обзор литературы, посвященной церебральным маркерам ишемического инсульта [23]. Согласно приведенным ими данным, в 21 исследовании тестировались 58 различных биомаркеров, а также 7 панелей из нескольких маркеров. Было показано в данных исследованиях, что большинство предлагаемых маркеров демонстрируют высокий уровень диагностической специфичности и чувствительности. Однако в связи с недостатками в дизайне исследований (небольшие группы пациентов, отсутствие групп заболеваний, имитирующих инсульт и т.п.) пока ни одна из панелей предложенных биомаркеров не может быть рекомендована для повседневной клинической практики. При поступлении пациента в клинику необходимо срочно ответить на следующие вопросы: действительно ли данный больной переживает острое нарушение мозгового кровообращения, если ответ положителен, то по какому типу — ишемическому или геморрагическому? Требуется ли проводить дополнительные исследования для исключения другой неврологической патологии или необходимо срочно начинать тромболитическую терапию?

За прошедшие пять лет ряд молекулярных и иммунохимических лабораторных тестов прошли клинические испытания. Среди них тесты на определение белка S-100 (S-100B), нейронспецифической энolahзы, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), натрийуретического пептида мозга (BNP), D-димера, матриксной металлопротеиназы (MMP-9), моноцитарного хемотаксического белка 1. Однако только тест PLAC (diaDexis, Inc., South San Francisco, CA, USA), основанный на определении липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), получил разрешение FDA (US Food and Drug Administration) для определения риска развития ишемической болезни сердца и инсульта в долгосрочном периоде (риск инсульта увеличивается в 2 раза при повышенных концентрациях PLAC в течение нескольких лет) [18]. Таким образом, лабораторный тест, определяющий в крови маркеры ТИА и инсульта на ранней стадии заболевания, мог бы заполнить свободную нишу и помочь в решении этой острой проблемы.

Разработка новых биомаркеров инсульта

Прежние неудачи в поисках биомаркеров, специфичных для острой фазы инсульта, можно объяснить тем, что большинство биомаркеров, определяющихся в крови пациентов, связано с процессами фрагментирования тромбов и переноса кислорода. Однако для выявления переходящих сосудисто-мозговых (васкулярно-церебральных) нарушений, таких как ТИА, необходимым фактором учета должны быть биомаркеры мозга, а не крови. Потенциальными претендентами на эту роль могут служить рецепторы N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы) — основные возбуждающие нейрорецепторы, которые регулируют электрическую активность нейронов. Эти рецепторы локализованы на поверхности эпителия микрососудов, формирующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и участвуют в регуляции функции микрососудов. Открытие влияний NMDA-рецепторов на функционирование церебральных сосудов значительно приблизило нас к пониманию механизмов развития инсульта.

Деградация NMDA-рецепторов в результате процессов нейротоксичности, которые лежат в основе ишемического повреждения мозга, позволяет судить о степени поражения церебральных сосудов [10]. Уже на ранних стадиях ишемии эмболические процессы в мелких мозговых сосудах активируют сериновые протеазы, которые «режут» мембранные «петли» NMDA-рецепторов, расположенные на поверхности синаптической мембраны [11]. Образовавшиеся пептидные фрагменты рецептора (NR2-пептид) попадают в кровоток [12] через поврежденный гематоэнцефалический барьер и вызывают реакцию иммунной системы с образованием специфических NR2-антител [13]. На основе проведенных нами молекулярных исследований было предложено использовать NR2-пептид и NR2-антитела в качестве маркеров инсульта и ТИА [14]. Разработано два лабораторных теста, один из которых (Gold Dot NR2 Peptide test, CIS Biotech, Inc., Атланта, США) служит для определения пептидных фрагментов NMDA-рецепторов, являющихся индикатором острых нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт и ТИА). Тест для определения NR2-антител в крови пациента (Gold Dot NR2 Antibody test, CIS Biotech, Inc., Атланта, США) предназначен для диагностики ранее перенесенных единичных или множественных ОНМК (ТИА и церебральный инсульт). Оба теста уже получили CE-маркировку Европейского Союза, проходят клинические испытания в США и находятся на стадии рассмотрения FDA.

Возможности клинического применения теста для определения NR2-пептида

Проведен ряд исследований, посвященных оценке клинической значимости определения NR2-пептида в крови для диагностики ОНМК. Для изучения возможности дифференциальной диагностики ишемического инсульта с помощью теста на NR2-пептид было выполнено клиническое исследование в группе пациентов с клиникой ОНМК, поступающих в отделение

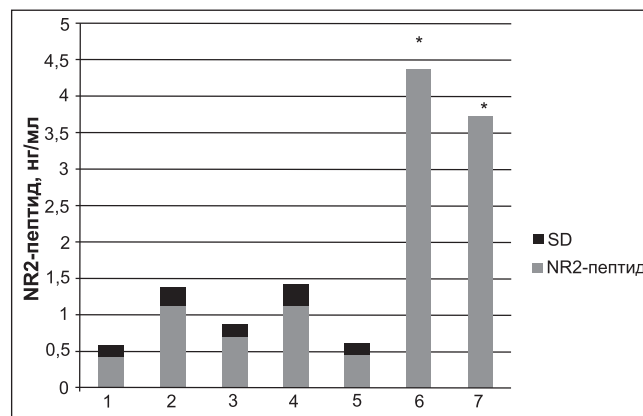


Рисунок 1. Концентрация NR2-пептида в плазме при различных состояниях

Примечания: 1 — параличи и парезы, не обусловленные ОНМК; 2 — менингиты; 3 — декомпенсация хронического нарушения мозгового кровообращения; 4 — субарахноидальное кровоизлияние; 5 — внутримозговое кровоизлияние; 6 — ТИА; 7 — ишемический инсульт.

экстренной помощи Ingham Regional Medical Center (г. Ланзинг, США) [18], инсультный блок клиники неврологии СПбГМУ им. И.П. Павлова и Городского ангионеврологического центра в Санкт-Петербурге, а также в ангионеврологические отделения г. Сумы и Винницы. Пациенты были включены в исследование на основе добровольного согласия. Из 167 пациентов (возраст обследуемых 53 ± 11 лет), участвовавших в исследовании, у 29 были диагностированы ТИА, у 47 — ухудшение течения дисциркуляторной энцефалопатии, 96 обследованных доставлены с ухудшением на фоне ранее перенесенного инсульта (по данным анамнеза, выписок из историй болезни и результатов КТ/МРТ). Контрольная группа включала 20 человек соответствующего возраста и пола, не имевших ОНМК (из них 12 больных страдали менингитом). Исследователи анализировали истории болезни пациентов и результаты всех проведенных диагностических процедур (включая данные нейровизуализации и ЭЭГ).

Диагноз инсульта или ТИА устанавливали либо по данным МРТ/КТ, либо на основе заключения невролога и диагноза при выписке. Сравнительный анализ содержания NR2-пептида в различных группах пациентов приведен на рис. 1. У больных, перенесших ухудшение течения дисциркуляторной энцефалопатии, внутримозговое кровоизлияние и парезы, не обусловленные инсультом, определялись низкие уровни NR2-пептида (< 0,7 нг/мл). Более высокие значения для пептида были получены в группах больных с менингитом ($1,118 \pm 0,263$ нг/мл) и субарахноидальным кровоизлиянием ($1,105 \pm 0,304$ нг/мл). И, наконец, статистически значимое по сравнению с другими группами повышение NR2-пептида отмечается в группе ТИА/ишемического инсульта. Лучшее пороговое значение для диагностики ТИА в этом исследовании было определено при 1,0 нг/мл (чувствительность 83 %). При этом значении положительная прогностическая ценность теста достигает 73 %.

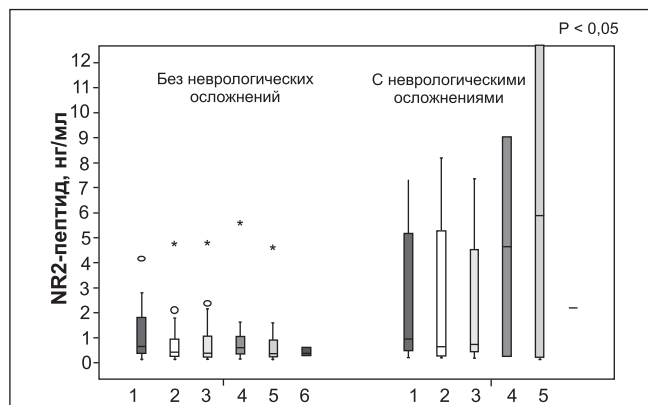


Рисунок 2. Уровень NR2-пептида у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию или стентирование сонных артерий: с неврологическими осложнениями (n = 7) и без неврологических осложнений (n = 37)

Примечания: 1 — до операции; 2 — в периоперационном периоде; 3 — через 6 часов после операции; 4 — через 12 часов после операции; 5 — через 24 часа после операции; 6 — контроль.

В период с января 2006 по январь 2007 года в DeKalb Medical Center (г. Декейтор, США) проводилось проспективное клиническое исследование [22]. Основной целью этой работы был ответ на вопрос: можно ли определять ОНМК по уровню NR2-пептида? В исследование включались пациенты, поступавшие с клинической картиной инсульта и выписанные из стационара с таким же диагнозом. Всего было обследовано 89 человек (45 мужчин и 44 женщины) с первичным инсультом в остром периоде и с ранее перенесенными ОНМК. Из них 50 больных (26 женщин и 24 мужчины) с острым ишемическим инсультом, подтвержденным по данным неврологического осмотра и КТ/МРТ. Были проанализированы анамнестические данные и данные нейровизуализации при повторном ОНМК, их сравнивали с результатами теста на NR2-пептид в крови больных в первые 72 часа развития инсульта. Группа контроля состояла из 30 человек соответствующего возраста и пола, не имевших ОНМК.

Результаты исследования подтвердили, что уровень NR2-пептида в группе больных с ОНМК ($4,91 \pm 3,34$ нг/мл) значительно отличался от уровня пептида в группе контроля ($0,86 \pm 0,12$ нг/мл). Таким образом, чувствительность теста для определения NR2-пептида при диагностике ишемического инсульта составила 98 %, риска заболевания увеличивается в 16 раз при величине порогового значения $> 1,0$ нг/мл. Более того, нами было отмечено наличие значительной корреляционной связи между концентрацией NR2-пептида и объемом инфаркта в пределах от 2 до 250 см³.

В Региональном сосудистом центре госпиталя St. Mary (Лондон, Англия) [14] проведено изучение уровня NR2-пептида у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию (27 пациентов) или стентирование сонных артерий (24 пациента). Основной целью исследования было оценить возможность применения теста для определения NR2-пептида в крови у пациентов с неврологическими осложнениями в результате интраоперационной гипо-

перфузии. Всем пациентам проводилась МР-ангиография сосудов шеи и интрацеребральных сосудов. До операции оценивалось состояние каротидных бляшек с помощью компьютерной томографии. Также у всех пациентов оценивали состояние мозгового кровотока с помощью перфузионной КТ.

Данные исследования показали, что у пациентов с неврологическими осложнениями (n = 7) уровень NR2-пептида оказался значительно выше, чем в группе пациентов без каких-либо неврологических осложнений (n = 37, рис. 2). Причем наличие неврологических симптомов коррелировало с концентрацией NR2-пептида до оперативного вмешательства, во время и после (рис. 2). Также необходимо отметить, что в постоперационном периоде у пациентов с неврологическими осложнениями выявлены значительно более высокие показатели NR2-пептида, чем до операции (p = 0,006 для операции каротидного стентирования и p = 0,005 для эндартерэктомии) (рис. 2). Таким образом, тест для определения NR2-пептида показал высокую диагностическую значимость для оценки неврологических осложнений в ходе подобного рода операций, чувствительность метода составила 99 %.

Клинические испытания теста для определения NR2-антител

В клинические исследования были включены пациенты с симптомами ТИА и ОНМК, поступившие в DeKalb Medical Center (г. Декейтор, США) и в консультный блок клиники неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия) в период с января 2006 по январь 2007 года и выписанные из стационаров с подтвержденным диагнозом инсульта (данные нейровизуализации). Из 46 больных (мужчины) 43 имели ОНМК, первичные или ранее перенесенные, двое пациентов поступили с ТИА, у одного пациента был геморрагический инсульт [15]. В контрольную группу вошли 24 пациента, сопоставимые по возрасту и полу, не имевшие инсульта в анамнезе. Среди них было 7 пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и 2 пациента с сахарным диабетом. Как видно из данных рис. 3, более высокий уровень NR2-антител определялся в группе больных, перенесших в недавнем прошлом повторные инсульты, по сравнению с теми пациентами, которые перенесли однократное ОНМК, а также с группой контроля. Детальный анализ различных пороговых диагностических значений для NR2-антител показал, что данный метод обладает наибольшей чувствительностью (95,9 %) при пороговом значении 2,0 нг/мл (у пациентов с объемом инфаркта 5–70 см³). При этом вероятность (отношение рисков) инсульта в краткосрочном периоде составила 3,45 при пороговом значении 2,0 нг/мл. Для диагностики транзиторных ишемических атак чувствительность метода определена как 98 %, отношение рисков составило 32,9.

Проведено изучение эффективности теста для изменения NR2-антител в крови пациентов, направляемых на кардиохирургические операции с применением аппарата искусственного кровообращения, для прогнозирования вероятности ТИА или инсульта в постоперационном периоде. В ретроспективном клиническом исследовании,

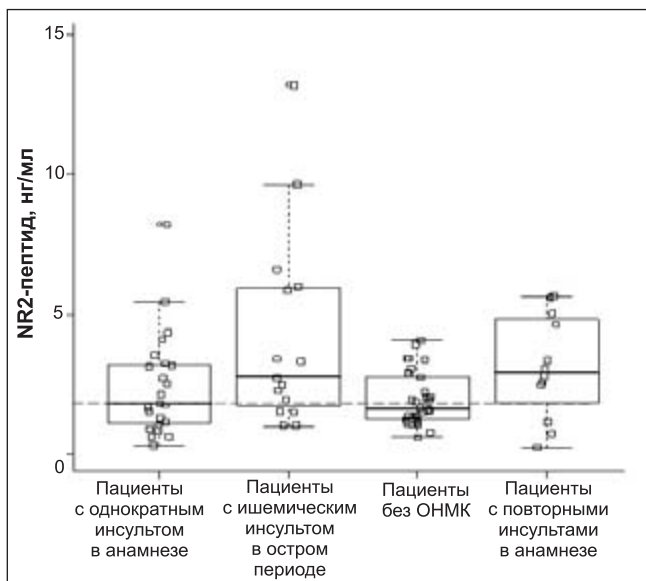


Рисунок 3. Уровень NR2-антител (нг/мл) в различных группах пациентов (общее количество пациентов — 46, пол мужской)

Примечание: - - - — пороговое значение 2,0 нг/мл.

включающем 33 медицинских центра США, определялся уровень NR2-антител в 1129 образцах сыворотки крови у 373 взрослых пациентов с высоким риском ОНМК, перенесших экстренное вмешательство на клапане или аортокоронарное шунтирование и аортокоронарное шунтирование в сочетании с операцией на клапане [8]. 211 здоровых участников исследования составили группу контроля. Возраст всех участников исследования — от 48 до 80 лет. У 26 пациентов концентрация NR2-антител $\geq 2,0$ нг/мл определялась в предоперационном периоде, у 24 из этих больных (96 %) были обнаружены неврологические осложнения в течение 48 часов после операции с искусственным кровообращением. Среди пациентов с уровнем антител $\leq 2,0$ нг/мл только у 5,4 % развились неврологические осложнения. В постоперационном периоде почти у 30 % пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, наблюдались когнитивные нарушения различной степени. На основании полученных клинических и лабораторных данных был сделан вывод, что вероятность неврологических осложнений после операции была в 17,9 раза выше (95% CI, 11,6–27,6) при уровне NR2-антител более 2,0 нг/мл, зарегистрированном в предоперационном периоде. Это позволило предсказать развитие постоперационных неврологических осложнений у 89 % пациентов.

Заключение

Ранняя и своевременная диагностика инсульта и ТИА необходима для улучшения качества медицинской помощи больным и повышения эффективности терапии. Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой степенью достоверности определять наличие васкулярно- церебральной патологии, оценивать последствия или предсказывать возможные исходы заболевания, повысить точность диагностики ОНМК и транзиторных ишемических атак.

Лабораторные тесты, определяющие в крови биомаркеры мозга, такие как NR2-пептид и NR2-антитела, могут стать ключевыми компонентами успешной стратегии лечения и мониторинга исходов заболевания. Технологические достижения в области аналитических методов диагностики позволяют создавать эффективные, в том числе с экономической точки зрения, системы экспресс-диагностики, которые способны выявлять пациентов с высоким риском сосудисто-мозговых кризов, нуждающихся в помощи специалиста-невролога.

Успех в борьбе с васкулярно-церебральными заболеваниями, безусловно, зависит также от информированности врачей общего профиля и специалистов других областей (кардиологии, анестезиологии и реаниматологии, эндокринологии, сосудистой хирургии) о новых возможностях лабораторной диагностики инсульта. Простой и быстрый анализ крови позволит своевременно направить пациента на консультацию к специалисту-неврологу. Таким образом, в руках врачей появляется еще один инструмент, позволяющий спасти жизнь, сохранять трудоспособность и самообслуживание пациента. Как следствие — это также возможность сократить финансовые потери, связанные с госпитализацией, лечением и реабилитацией таких пациентов.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
2. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Громова Л.Г., Илюхина А.Ю. Уровень аутоантител к фрагменту глутаматного рецептора NMDA-типа у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Нейрохимия. — 1998. — Т. 14, вып. 4. — С. 420-422.
3. Илюхина А.Ю. Динамика накопления аутоантител к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови больных в остром периоде церебрального инсульта: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 23 с.
4. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Илюхина А.Ю., Сорокоумов В.А. Аутоантитела к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови пациентов с острым ишемическим и геморрагическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — Т. 97, № 6. — С. 53-58.
5. Скоромец А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2001. — 70 с.
6. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 42 с.
7. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D., Fayad P.B., Mohr J.P., Saver J.L., Sherman D.G. Transient ischemic attack — proposal for a new definition // N. Engl. J. Med. — 2002. — 347 (21). — P. 1713-1716.
8. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B., Easley K.A., Dambinova S.A. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients // Stroke. — 2006. — 37. — P. 1432-1436.
9. Brightwell R.E., Sherwood R.A., Athanasiou T., Hamady M., Cheshire N.J.W. The neurological morbidity of carotid revascularisation: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2007. — 34. — P. 552-560.
10. Dambinova S.A., Izykenova G., Gappoeva M., Wang Y., Hoffer B. NMDA receptors expression and immunoreactivity in experimental cerebral ischemia and hemorrhage // J. Neurochem. — 2003. — 87. — P. 144.

11. Gingrich M.D., Traynelis S.F. Serine proteases and brain damage — is there a link? // *Trends Neurosci.* — 2000. — 23. — P. 399-407.
12. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Izykenova G.A., Zavalov I.G., Ilyukhina A.Y., Skoromets A.A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // *Clin. Chem.* — 2003. — 49. — P. 1752-1762.
13. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of markers for TIA/stroke evaluation [Letter] // *Stroke.* — 2002. — 33. — P. 1181-1182.
14. Dambinova S.A. Brain Biomarkers for Cerebral Ischemia: NMDA Receptor Degradation and Blood Assay Development. AAC Press. Forthcoming.
15. Dambinova S.A., Brightwell R.E., Khunteev G.A., Cheshire N.J. NR2 peptide correlates with acute cerebrovascular events after carotid revascularization. Submitted to *Stroke*.
16. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Olson D.A., Izykenova G.A., Heath R., Fedanov A.V., Weissman J.D. NR2 peptide indicates transient ischemic attack and acute ischemic stroke // *Int. J. Stroke.* — 2008. — 3. — P. 153-154. Abstract PO01-246.
17. Hill M.D., Yiannakoulis N., Jeerakathil T., Tu J.V., Svenson L.W., Schopflocher D.P. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population based study // *Neurology.* — 2004. — 62. — P. 2015-2020.
18. Glynn T., Tews M., Izykenova G., Hughes M., Khunteev G., Dambinova S. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events // *Ann. Emerg. Med.* — 2007. — 50. — P. 35. Abstract 107.
19. Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — 101 (12A). — 34F-40F.
20. Mackay J., Mensah G. *The Atlas of Heart Disease and Stroke* / World Health Organization, 2004. — P. 50-51.
21. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H., Houghton J., Warren A., Nanda A. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors // *BMC Neurosci.* — 2003. — 4. — P. 28.
22. Weissman J.D., Khunteev G.A., Olson D., Izykenova G., Dambinova S. NR2 peptide levels correlate with acute cortical stroke volume and may detect reversible ischemia // *Stroke.* — 2007. — 38. — P. 494. Abstract P39.
23. Whiteley W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review // *Stroke.* — 2008. — 39. — P. 2902-2909.

Получено 24.02.09 □

Скоромець А.А., Дамбінова С.А., Дьяконов М.М., Гранстрем О.К., Білецький П.С., Сєдова О.А., Скоромець А.П., Скоромець Т.А., Смолко Д.Г., Хунтеєв Г.В., Шикиєв А.В., Шуміліна М.В.
 Санкт-Петербурзький державний медичний університет ім. акад. І.П. Павлова, академічна група академіка РАМН А.А. Скоромця (Санкт-Петербург, Росія; Університет Еморі, Атланта, США; Суми, Вінниця, Україна)

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ В ДІАГНОСТИЦІ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Резюме. В останні роки особливо увагу неврологів привертають нові біохімічні маркери (біомаркери) для лабораторної діагностики ішемії головного мозку, особливо в гострій фазі. Визначення специфічних біомаркерів у крові в пацієнтів на ранніх стадіях порушення мозкового кровообігу (хронічна недостатність мозкового кровообігу, транзиторні ішемічні атаки) може допомогти лікареві виявляти пацієнтів, які мають високий ризик розвитку інсульту в короткостроковому періоді. Методи лабораторної експрес-діагностики мають величезний потенціал і можуть зробити істотний внесок у поліпшення якості медичної допомоги в різних клінічних ситуаціях. Сполучення біохімічного експрес-тесту й методів нейровізуалізації дозволяє підвищити точність діагностики при диференціації ішемії й геморагії. Наведено огляд літератури й аналіз власних досліджень (більше 200 хворих із хронічними й гострими порушеннями мозкового кровообігу, а також контрольна група — 40 пацієнтів) щодо можливого застосування мозкових біомаркерів у клінічній практиці. Діагностичне значення NR2-антитіл при ішемічному інсульті з обсягом ішемії 5–70 см³ наближається до 95,9 %, а при транзиторній ішемічній атаці — до 98 %. Доцільне впровадження методів визначення біомаркера NR2 у повсякденну клінічну практику для оцінки характеру мозкового інсульту і його ризику при транзиторній ішемічній атаці.

Ключові слова: біомаркери ішемії мозку, NR2-антитіла, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, ускладнення кардіохірургії.

Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M., Granstrom O.K., Biletsky P.S., Sedova O.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A., Smolko D.G., Khunteyev G.V., Shikuyev A.V., Shumilina M.V.
 Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov, academicians group of academicians of RAMS A.A. Skoromets (Saint Petersburg, Russia; Emory University, Atlanta, USA; Sumy, Vinnitsa, Ukraine)

BIOCHEMICAL MARKERS IN DIAGNOSTICS OF CEREBRAL ISCHEMIA

Summary. For the last years the new biochemical markers (biomarkers) have been attracting the attention of neurologists for laboratory diagnostics of brain ischemia, especially in acute period. The detection of specific blood biomarkers of patients with early-stage stroke (chronic cerebral circulatory insufficiency, transient ischemic attacks) could help a physician to reveal patients with high risk of development of insult in near-term period. The methods of laboratory express-diagnostics have a great potential and could help improve medical care in various clinical situations. Combination of biochemical express-test and neurovisualization methods allows improve the diagnostics at differentiation of ischemia and hemorrhage. There is represented a literature review and the analysis of own investigations (more than 200 patients with chronic and acute cerebral strokes and control group — 40 patients) on possible application of brain biomarkers in clinical practice. Diagnostic value of NR2-antibodies in ischemic insult with ischemia volume 5–70 cm³ is about 95.9 % and in transient ischemic attack — 98 %. It is rational to use the methods of detecting of biomarker NR2 in routine clinical practice for estimation of brain insult type and its risk in transient ischemic attack.

Key words: biomarkers of brain ischemia, NR2-antibodies, ischemic insult, transient ischemic attack, cardiosurgery complications.