ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ - НОВЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛЬТА

Ширалиева Р.К., *Мехтиева Г.Д.

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, Баку

Инсульты являются третьей причиной смертности среди взрослого населения (после ишемической болезни сердца и всех видов раковых заболеваний) и ведущей причиной инвалидности в промышленно-развитых странах (1).

Между тем, современные диагностические методы не позволяют оптимально решить проблему ранней диагностики инсульта и дифференциальной диагностики между ишемическим и геморрагическим инсультами. Это препятствует оптимальному лечению пациентов с инсультами. Решение же этой проблемы имеет принципиально важное значение, поскольку тромболитическая терапия, проводимая при ишемическом инсульте, эффективна только на ранней стадии, в первые 3 часа после появления симптомов инсульта. Задержка в получении точного и определенного диагноза приводит к потере ограниченного количества времени, в течение которого мозг может ответить на реперфузию. Однако, к сожалению, многие пациенты с инсультом страдают от задержек в медицинском обслуживании даже в странах, где это обслуживание находится на довольно высоком уровне, включая США и Европу. Хотя использование тромболитиков рассматривается, как принятый стандарт, только 4% пациентов с инсультом лечат тканевым активатором плазминогена. Геморрагический инсульт можно лечить методами, предотвращающими расширение гематомы. В обоих случаях время играет важную роль. Раннее лечение дает лучшие результаты. Таким образом, необходим метод, который позволит установить диагноз в очень короткие сроки.

Помимо этого очень важно дифференцировать между ишемическим и геморрагическим инсультами, так как терапевтическая тактика при двух типах инсультов различна.

Основные медикаментозные мероприятия при ишемическом инсульте - использование антитромботических средств - могут вызвать непоправимые последствия и даже привести к летальному исходу при геморрагическом инсульте. Кроме того, очень раннее лечение гемостатическими средствами при внутримозговом кровоизлиянии, которое может приостановить рост гематомы, противопоказано при ишемическом инсульте.

На сегодняшний день диагностика инсульта проводится на основании клинического обследования и компьютерной томографии (КТ) (2). КТ недостаточно чувствительна к ранним ишемическим изменениям при острой ишемии головного мозга.

Приблизительно 50% церебральных инфарктов не видны на томографическом снимке; метод недостаточно чувствителен в первые часы ишемического инсульта, он обычно становится информативным только начиная с 24 часов после появления симптомов ишемического инсульта, когда уже поздно проводить тромболитическую терапию. Этот метод не позволяет также установить диагноз малых инфарктов и преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Технологии, основанные на магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяют рано диагностировать ишемический инсульт. Однако, на практике, большинство больниц не могут предоставить МРТ услуг. Помимо этого МРТ нельзя проводить у больных в острой стадии, если они беспокойны или имеют противопоказания к МРТ.

Таким образом, диагноз ишемического инсульта ставится, главным образом, на основании клинического обследования. В то же время, клиническое обследование может обнаружить только обширные инсульты (больше 12 по шкале инсульта Национальных институ-

*e-mail: gulya7765@mail.ru

тов здоровья NIHSS). Помимо этого, исследования показывают, что точность определения инсульта медицинским персоналом ограничена и зависит от многих факторов. Любые клинические неврологические тесты ограничиваются опытом осматривающего врача.

Поэтому очевидно, что необходим клинический тест, который мог бы служить дополнением к клиническому обследованию (3).

Оценка биохимических маркеров крови при поражении ткани может быть предложена в качестве такого метода диагностики. Биохимия жидкостей организма, таких как кровь или плазма, меняется при появлении и прогрессировании болезни. При большинстве болезней поражение тканей и биологические ответные механизмы меняют содержание аналитов крови, позволяя использовать их в качестве маркеров заболевания. Этот метод широко применяется в клинике при подозрении на ишемию миокарда. При остром коронарном синдроме миокардиальная форма креатинфосфокиназы и тропонин играют важную роль в принятии терапевтических решений. Подобно этому, натрийуретический пептид типа В стал обычной частью оценки состояния пациентов с острой сердечной недостаточностью (4). Как полагают исследователи, подобный метод диагностики может быть использован и в неврологии, при диагностике инсульта. Метод находится в процессе разработки. Исследования биохимических маркеров острого инсульта вызывают большой научный интерес. В литературе встречаются работы по роли отдельных биохимических маркеров в диагностике инсульта.

Биохимические маркеры инсульта делят на четыре группы: маркеры повреждения мозга, маркеры воспаления, маркеры гемостаза, другие маркеры.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА

Маркеры повреждения мозга - это протеины, которые высвобождаются в спинномозговую жидкость из мозговой ткани при некрозе или апоптозе. Затем эти протеины переходят через повреждённый гемато-энцефали-

ческий барьер в кровь.

Они делятся на глиальные: protein S100B, myelin basic protein (MBP), glial fibrillary acidic protein (GFAP), secretagoin; нейрональные: neuron-specific enolase (NSE), neurofilament protein; аминокислоты: glutamate, autoantibodies to NMDA receptors, N-acetyl-aspartate, (NAA), cystein; DNA: DNA-fragments

Глиальные

Protein S100B содержится преимущественно в астроглиальных клетках. Он не является высоко специфичным для мозга, доказано его содержание в других тканях: жировой, мышечной, в клетках меланомы. При ишемическом инсульте S100B выделяется из некротизированных глиальных клеток в цереброваскулярную жидкость и проходит через повреждённый гемато-энцефалический барьер в кровь. Этот механизм определяет типичную сывороточную кинетику S100B после ишемического инсульта, характеризующуюся задержкой повышения его уровня. S100B повышается через 8 часов после развития инсульта (5) и достигает пика через 48-96 часов. Обнаружена корреляция между уровнем S100B и размером инфаркта, а также уровнем S100B и клиническим исходом.

Myelin basic protein (MBP) - компонент миелина, уровень которого повышается в спинномозговой жидкости пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, такими, как рассеянный склероз. Хотя есть некоторые данные о повышении уровня MBP в спинномозговой жидкости после инсульта, очень мало известно о кинетике MBP в сыворотке пациентов с инсультом. В одном исследовании отмечается повышенный уровень MBP у 38% из 28 пациентов с ишемическим инсультом при заборе крови через 3-24 часа после развития инсульта (6).

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) высоко специфичен для зрелых астроцитов. Вообще GFAP является высоко специфичным для мозга. Он считается многообещающим маркером для диагностики инсульта. Показано, что GFAP является маркером внутримозговых геморрагий и может служить дифференциаль-

но-диагностическим маркером между ишемическим и геморрагическим инсультом (7).

Secretagogin представлен в нейроэндокринных клетках. В одном исследовании повышенный уровень secretagogin был обнаружен у 29 из 32 пациентов с ишемическим инсультом через 6 часов после развития инсульта (8).

Нейрональные

Neuron-specific enolase (NSE) - цитоплазматический гликолитический фермент, содержащийся в основном в нейронах. Он обнаруживается в небольших количествах в эритроцитах и тромбоцитах. Большое количество публикаций посвящено использованию NSE в качестве маркера острого ишемического инсульта. Был осуществлен критический обзор этих исследований Анандом (9). В результате оказалось, что только в одном исследовании показано значительное повышение уровня NSE через 4 часа после развития инсульта (10).

Аминокислоты

Аминокислота glutamate является возбуждающим нейротрансмиттером ЦНС. Глутамат вовлечен в ишемический каскад при инсульте. Повышенный уровень глутамата в сыворотке крови обнаруживается через 6 ч после развития ишемического инсульта (11).

Autoantibodies to NMDA-receptors. Специфичные для ЦНС NMDA-рецепторы играют большую роль в процессе эксайтотоксической нейрональной гибели после чрезмерного высвобождения глутамата при ишемическом инсульте. Группа исследователей предположила, что повреждение клеток, разрушение гематоэнцефалического барьера и активация протеаз при ишемическом инсульте приводят к повышенной концентрации фрагментов NMDA-рецепторов в крови в результате расщепления рецепторов (12). Повышение фрагментов NMDA-рецепторов вызывает образование антител.

N-acetyl-aspartate (NAA) содержится в мозге в высоких концентрациях.

Благодаря своему низкому молекулярному весу он поступает в кровь в ранние сроки инсульта, даже если клеточные мембраны и ге-

матоэнцефалический барьер ещё интактны. Было обнаружено значительно повышенные уровни NAA в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом через 4 часа после инсульта с тенденцией к уменьшению в течение последующих дней (10).

DNA

DNA fragments. Уровень DNA в плазме может меняться при таких различных состояниях как инсульт, беременность, злокачественные заболевания, травма. Механизм, благодаря которому нуклеиновые кислоты выделяются в циркулирующую кровь, остается неизвестным, но, вероятно, что большую роль в этом играет гибель клеток.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Фокальная церебральная ишемия запускает биохимический каскад, включающий деполаризацию мембраны с избыточным высвобождением возбуждающих аминокислот и увеличением внутриклеточного кальция, что в свою очередь приводит к активации многочисленных биохимических каскадов. Этим изменениям сопутствует воспалительный процесс. Он запускается высвобождением цитокинов. Цитокины вносят основной вклад в реакцию острой фазы, вызывают высвобождение молекул адгезии. Это в свою очередь приводит к миграции лейкоцитов к месту повреждения, адгезии лейкоцитов к эндотелию и инфильтрации ткани мозга лейкоцитами, к трансформации эндотелия в протромботическое состояние. Лейкоциты оказывают дополнительное отрицательное влияние при инсульте, усиливая обструкцию микрососудов, продуцируя свободные радикалы и высвобождая хемотрактанты, цитокины и цитотоксические ферменты. К маркерам воспаления относятся: цитокины, матрикс металлопротеиназы, растворимые молекулы адгезии, реактанты острой фазы.

Цитокины - TNF, Interleukine-1, Interleukine-2, Interleukine-4, Interleukine-6, Interleukine-8, Interleukine-12, MCP-1, TGF-beta 1, VEGF - это полипептиды, секретируемые, главным образом, активированной микро-

глией и воспалительными лейкоцитами. Цитокины действуют как внутриклеточные медиаторы при иммунном ответе. Было обнаружено, что провоспалительный цитокин TNF- α повышается в первые 24 часа развития лакунарного инсульта (13) и ишемического инсульта. IL-6, возможно, является наиболее полно охарактеризованным цитокином при инсульте, особенно в отношении того, что касается исходов и размеров инфаркта. Повышение его в крови пациентов с инсультом было обнаружено в первые 4 ч развития инсульта (14). Для других цитокинов данных немного и они противоречивы.

Матрикс металлопротеиназы (ММР) - ММР-2, ММР-3, ММР-9 - большое семейство энзимов, вовлеченных в процесс разрушения базальной мембраны капилляров, в распад экстрацеллюлярных матриксных компонентов. Поэтому, кроме их роли при воспалении и атеросклерозе они считаются маркерами повреждения гемато-энцефалического барьера. Среди семейства матрикс металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9 наиболее изучены при остром инсульте у человека. Повышение уровня ММР-9 в плазме было обнаружено в первые 6 ч ишемического инсульта (15). В этих исследованиях не было обнаружено повышение (или понижение) уровня ММР-2 при инсульте. У пациентов с острой внутричерепной геморрагией повышенный уровень ММР-9 был обнаружен в первые 24 ч (16).

Растворимые молекулы адгезии: семейство иммуноглобулинов - ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1); семейство селектинов - E-selectin, P-selectin, L-selectin. Во время воспалительного ответа при инсульте молекулы адгезии опосредуют адгезию лейкоцитов к эндотелию и инфильтрацию ими ткани мозга. Что касается их концентрации при ишемическом инсульте, то данные противоречивы. Было обнаружено повышение уровня ICAM-1 при ишемическом инсульте (17) и при лакунарном инсульте. Пик концентрации достигается в течение 24 ч после появления симптомов. Другие исследователи производили серийные измерения концентрации, начиная с

4ч после появления симптомов ишемического инсульта, и не обнаружили повышения уровня в первые дни (18). Для E-selectin обнаружено повышение плазменной концентрации при ишемическом инсульте через 8ч (17). Другие исследователи не обнаружили повышения уровня E-selectin при инсульте (18).

Реактанты острой фазы: CRP (c-reactive protein), fibrinogen.

МАРКЕРЫ ГЕМОСТАЗА

Гемостатические механизмы, приводящие к церебральной ишемии, варьируют в зависимости от типа инсульта. При кардиоэмболическом инсульте происходит образование тромба богатого фибрином и красными клетками. При локальной окклюзии активация тромбоцитов и адгезия к атеросклеротической бляшке приводят к образованию богатого тромбоцитами белого тромба. Обычным механизмом окклюзии единичной непенетрирующей артерии при лакунарном инсульте является микроатерома. Нетромботический липогИАлиноз также обсуждается как возможная причина лакунарного инсульта. Вследствие гетерогенности механизмов, лежащих в основе различных подтипов ишемического инсульта, гемостатические маркеры могут представлять интерес с точки зрения дифференциации подтипов ишемического инсульта. Повышение уровня гемостатических маркеров при остром инсульте может быть результатом формирования тромба как такового, может рассматриваться как побочный эффект повреждения эндотелия и воспаления, а также может просто отражать кардиоваскулярный риск пациента. Некоторые проспективные исследования (кровь забиралась до начала развития инсульта) показывают хроническое изменение гемостатических параметров у пациентов с риском сосудистых событий. Тем не менее, серийные измерения гемостатических параметров при остром инсульте обнаруживают по меньшей мере дополнительные изменения.

Маркеры внешнего: Factor VII, TF, TFPI и внутреннего пути свертывания крови: factor VIII. В острую фазу инсульта получены про-

тиворечивые результаты по FVII и FVIII. Было показано увеличение уровня, содержание в пределах нормы и даже снижение их уровня. TF при ишемическом инсульте повышался (19), в то время как уровень TFP1 снижался (20).

Маркеры образования тромбина и его активности: АТ III, F1.2, ТАТ, FpA

Тромбин играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Он образуется из протромбина. Отщепляя фибринопептид А (FpA) и В (FpB) от фибриногена, тромбин приводит к образованию фибрина. Тромбин инактивируется ингибитором тромбина - антитромбином III (АТIII) в результате образования тромбин-антитромбин III комплекса (ТАТ). Существуют доказательства, что у пациентов с кардиоэмболическим инсультом уровень АТ III снижается (21). F1.2, ТАТ, FpA повышаются при остром ишемическом инсульте, особенно кардиоэмболического происхождения. В других исследованиях эти результаты не были подтверждены (22).

Маркеры фибринолитической системы: t-PA, D-dimer, TAFI, PAI-1, PIC

Под действием тканевого активатора плазминогена, t-PA, плазминоген превращается в плазмин. Плазмин в свою очередь лизирует тромб, разрушая фибрин и фибриноген. В процессе этого разрушения тромба выделяются D-dimer и другие продукты разрушения фибриногена (FDP - fibrinogen degradation products). Ингибиторы фибринолиза ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) и тромбин активированный ингибитор фибринолиза (TAFI) предупреждают процесс активации плазминогена в плазмин. D-dimer является наиболее изученным маркером фибринолитической системы. Он повышается в первые 12 часов развития ишемического инсульта, ТИА и внутричерепальной геморрагии. (23). В исследованиях, ставящих целью дифференциацию между подтипами ишемического инсульта сообщается, что уровень D-dimer повышается при кардиоэмболическом (24) и атеротромботическом инсульте (25), но не при лакунарной инфаркте. В других исследо-

ваниях не обнаружено значительных различий между пациентами с ишемическим инсультом и контролем (22). В ряде исследований было обнаружено повышение других маркеров фибринолитического каскада включая t-PA, TAFI, PAI-1 и PIC.

Маркеры эндотелиальной функции: Von Willebrand factor, sTrombomodullin

Von Willebrand factor (vWF) облегчает адгезию тромбоцитов к эндотелию путем формирования моста между тромбоцитарными гликопротеинами и коллагеном сосудистой стенки и стабилизирует фактор свертывания VIII. vWF локализуется в тромбоцитарных гранулах и в эндотелиальных клетках. Trombomodullin (TM) является поверхностным протеином эндотелиальных клеток. vWF и TM являются маркерами эндотелиального повреждения. Было обнаружено, что уровень vWF повышается при всех подтипах острого инсульта через 12 часов после появления симптомов (23). Не был обнаружен более высокий уровень vWF при кортикальном и лакунарном инсульте по сравнению с контролем. В одном исследовании было показано повышение TM при остром ишемическом инсульте (5), но это не подтвердили другие исследователи (26).

Маркеры активации тромбоцитов: PF4, β -Thromboglobulin, sP-selectin.

ПРОЧИЕ МАРКЕРЫ

Маркеры, полученные в результате подхода proteomics: PARK 7, NDKA, H-FABP, B-FABP, ApoC-I, ApoC-III. Такие маркеры инсульта, как маркеры повреждения мозга, маркеры гемостаза и воспалительные маркеры были идентифицированы в результате гипотетического, патогенетического подхода. Кроме этого подхода в настоящее время для поиска новых маркеров применяется новая техника proteomic. Была исследована цереброспинальную жидкость умерших и цереброспинальная жидкость здоровых субъектов для определения протеинов, выделяющихся в спинномозговую жидкость в случае массивного аноксического повреждения мозга. Из тринадцати установленных протеинов PARK

7, nucleoside diphosphate kinase A (NDKA) и heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) были в дальнейшем протестированы в сыворотке или плазме пациентов с острым инсультом. Обнаружилось повышение PARK 7 и NDKA в плазме в первые 3 часа появления инсульта (27). У пациентов с острым инсультом пик концентрации H-FABP был обнаружен в первые 12ч развития инсульта. Не было установлено различий между ишемическим и геморрагическим инсультом (28). Используя подход proteomic, Allard, 2004 сравнила пробы крови пациентов с инсультами со здоровыми и установила различия в уровнях apolipoprotein CI (ApoC-I) и CIII (ApoC-III), serum amyloid A (SAA) и АТIII fragment. В последующем было обнаружено, что у пациентов с геморрагическим инсультом в первые 6ч развития инсульта уровень ApoC-I и ApoC-III был значительно ниже, чем у пациентов с ишемическим инсультом (29).

Вазоактивные маркеры: ANP, BNP, ET-1

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) оказывают натрийуретическое и вазодилатирующее действие. Недавно было установлено, что они являются прогностическими маркерами при сердечной недостаточности. В пробах крови пациентов с острым инсультом было обнаружено повышение концентраций как ANP, так и BNP (29). Другой вазоактивный маркер, который изучался при инсульте - это endothelin-1 (ET-1). ET-1 продуцируется эндотелиальными клетками и является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов. В некоторых исследованиях было обнаружено повышение ET-1 в первые 24 ч развития инсульта (31). Другие исследования не подтвердили эти результаты.

Биохимические маркеры при инсульте могут быть использованы для следующих клинических целей: ранняя диагностика инсульта, дифференциальная диагностика между ишемическим и геморрагическим инсультом, при тромболизисе, для определения размеров инфаркта, для прогнозирования исходов инсульта.

1. Ранний диагноз инсульта. Проблема

ранней диагностики инсульта чрезвычайно важна. Тромболитическая терапия, улучшающая прогноз при ишемическом инсульте эффективна только в первые 3 ч появления симптомов инсульта. Т.е., необходим метод, позволяющий установить диагноз в очень ранние сроки. Компьютерная томография недостаточно чувствительный метод диагностики ишемического инсульта. Метод недостаточно чувствителен в первые часы ишемического инсульта. Очевидно, что необходим ранний, чувствительный метод диагностики инсульта, который мог бы служить дополнением к компьютерной томографии. Таким методом может быть метод определения маркеров инсульта в сыворотке крови у пациентов с подозрением на острый инсульт. Во многих отношениях, ишемический каскад глияльной активации и ишемическое нейронное поражение намного сложнее ишемии миокарда. Для их оценки нельзя использовать отдельные биохимические маркеры. Ни один биохимический маркер не показал наличие необходимой чувствительности и специфичности для того, чтобы позволить ему функционировать независимо, как клинически полезному диагностическому маркеру. Эта сложность привела к тому, что исследователи стали предлагать для диагностики панели биомаркеров, а не отдельные маркеры. Исследования проводятся, чтобы обнаружить один биомаркер или панель биомаркеров, которые позволят установить диагноз острого инсульта (ишемического, геморрагического или TIA).

2. Дифференциальный диагноз между ишемическим и геморрагическим инсультом. Проблема дифференциальной диагностики между ишемическим и геморрагическим инсультом чрезвычайно важна. Терапевтическая тактика при этих двух типах инсульта различна. Нейровизуализационные методы являются необходимыми для надежной дифференциации между ишемией и геморрагией в острую фазу инсульта. Поэтому, сортировка пациентов в прегоспитальных условиях невозможна. Разработка point of care test (тест, позволяющий поставить диагноз у постели больного) поможет оптимизировать неот-

ложные терапевтические мероприятия. Исходя из этого, очевидно, что поиск биомаркеров, способных отдифференцировать ишемический инсульт от геморрагического чрезвычайно важен. Группа немецких ученых обнаружила значительно более высокие уровни GFAP (glial fibrillary acidic protein) в первые 3 ч появления симптомов инсульта у пациентов с геморрагическим инсультом по сравнению с ишемическим (7). Dambinova и соавт., 2003 обнаружили более высокий уровень антител к NMDA-R у пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов с геморрагическим инсультом не было обнаружено разницы с контролем (32). Allard и соавт. 2004 обнаружили снижение уровней ApoC-I и ApoC-III в первые 6 ч геморрагического инсульта в отличие от ишемического инсульта. Т.е., используя эти два маркера можно отдифференцировать ишемический инсульт от геморрагического (33). Таким образом, до сих пор данных по биомаркерам, способным проводить дифференциальную диагностику между ишемическим и геморрагическим инсультом немного. Поиск чувствительных, надежных дифференциально-диагностических маркеров при инсульте продолжается.

3. Прогнозирование геморрагии после тромболитической терапии

Внутривенный рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA) до сих пор является единственным тромболитическим препаратом, одобренным при остром ишемическом инсульте во многих странах. Полезный эффект rt-PA (когда препарат вводится в первые 3 ч), который обусловлен ранней реканализацией окклюзированной артерии, снижается из-за повышенного риска интрацеребральной геморрагии. Маркеры, выявляю-

щие индивидуальный риск геморрагической трансформации, связанной с тромболизом, а также выявляющие более высокую предрасположенность пациента к раннему лизису тромба, могут сделать тромболитическую терапию безопаснее и эффективнее. В пробах крови пациентов с ишемическим инсультом, которые были получены перед тромболизом, cellular fibronectin и MMP-9 предсказывали геморрагическую трансформацию (34). Уровни их были высоки у пациентов с паренхиматозными геморрагиями.

4. Определение размеров инфаркта

Многие биомаркеры коррелируют с размерами инфаркта. Это S100B, MMP, IL-6, TNF-alpha, ICAM-1 и глутамат (35). Наиболее высокая корреляция между уровнем S100B в сыворотке крови и размерами инфаркта наблюдается через 48-72 ч после развития ишемического инсульта

5. Прогнозирование исходов инсульта

Установлена связь между уровнями некоторых маркеров в крови и клиническим исходом инсульта. Так, повышение сывороточного уровня S100 протеина коррелировало с более худшим клиническим исходом (36).

Таким образом, биохимические маркеры при инсульте могут быть использованы для различных клинических целей. Однако, основной фокус внимания исследователей - использование биохимических маркеров с целью диагностики острого инсульта. Идет интенсивный поиск оптимального маркера (или панели маркеров) для диагностики острого инсульта. На сегодняшний день оптимальный маркер (или панель маркеров), который мог бы быть внедрен в широкую клиническую практику, - тропонин Т для мозга - ещё не найден.

Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Rothstein L, Jickling G. Ischemic stroke biomarkers in blood. *Biomarkers in Medicine*. 2013 Feb;7:1:37-47
- 2 Jickling G, Xu H, Sharp F. Biomarkers of ischemic stroke. *US Neurology*. 2010; 5(2):52-54
- 3 Marginean IC, Stanca DM, Vacanar V et al. Plasmatic markers in hemorrhagic stroke. *J Med Life*. 2011 May 15;4(2):148-150
- 4 Kim SJ, Moon GJ, Bang OY. Biomarkers for stroke. *Journal of Stroke*. 2013; 15(1):27-37
- 5 Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1997 May 1; 148(11):101-5

- 6 Hill MD, Jackowski G, Bayer N et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000 Apr 18;162(8):1139-40
- 7 Foerch C, Niessner M, Back T et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin Chem* 2012 Jan; 58(11), 237-45
- 8 Gartner W, Lang W, Leutmetzer F, et al. Cerebral expression and serum detectability of secretogogin, a recently cloned EF-hand Ca(2+)-binding protein. *Cereb Cortex*. 2001 Dec; 11(12):1161-9
- 9 Anand N, Stead LG Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20(4):213-9
- 10 Stevens H, Jakobs C, de Jager et al. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischemic stroke. *Eur J Clin Invest*. 1999 Jan; 29(11):6-11
- 11 Aliprandi A, Longoni M, Stanzani L, et al. Increased plasma glutamate in stroke patients might be linked to altered platelet release and uptake. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 Apr; 25(4):513-9
- 12 Dambinova SA, Bittermann K, Glynn T et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2012; 7(7):e42362
- 13 Castellanos M, Castillo J, Garcia MM et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke* 2002 Apr; 33(4) : 982-7
- 14 Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jun; 111(6):360-5
- 15 Heo JH, Kim SH, Lee KY et al. Increase in plasma matrix metalloproteinase-9 in acute stroke patients with thrombolysis failure. *Stroke*. 2003 Jun; 34(6):e48-50
- 16 Abilliera S, Montaner J, Molina CA et al. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Jul; 99(1):65-70
- 17 Simundic AM, Basic V, Topic E et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin Invest Med*. 2004 Apr; 27(2):86-92
- 18 Pedersen ED, Waje-Andreassen U, Vedeler CA et al. Systemic complement activation following human acute ischemic stroke. *Clin Exp Immunol* 2004 Jul; 137(1):117-22
- 19 Reganon E, Vila V, Martinez-Sales V. et al. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thromb Res*. 2003; 112(4):217-21
- 20 He M, Wen Z, He X et al. Observation on tissue factor pathway and some other coagulation parameters during the onset of acute cerebrovascular thrombotic diseases. *Thromb Res*. 2002 Sep 1; 107 (5):223-8
- 21 Kataoka S, Hirose G, Hori A. et al. Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction. *J Neurol Sci*. 2000 Dec 1; 181(1-2):82-8
- 22 Haapaniemi E, Soinne L, Syrjala M. et al. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2004 Oct; 110(4):242-7
- 23 Lip GY, Blann AD, Farooqi IS et al. Abnormal haemorrhology, endothelial function and thrombogenesis in relation to hypertension in acute stroke patients: the West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Jun; 12(4):307-15
- 24 Alvares-Perez FJ, Caselo-Branco M, Alvares-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:986-92
- 25 Scoloudik D, Bar M, Sanak D et al. D-dimers increase in acute ischemic stroke patients with the large artery occlusion, but do not depend on the time of artery recanalization. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 May; 29(4):474-82
- 26 Nomura E, Kohriyama L, Kozuka K et al. Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction. *Eur J Neurol*. 2004 May; 11(5):329-34
- 27 Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P et al. PARK 7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem*. 2005 Nov; 51(11):2043-51
- 28 Zimmermann-Ivol CG, Burkhard PR, Le Floch-Rohr J et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics*. 2004 Jan; 3(1):66-72
- 29 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 Aug; 4(8):2242-51
- 30 Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke*. 2005 May; 36(5):1016-20
- 31 Franceschini R, Gandolfo C, Cataldi A et al. Twenty-four-hour endothelin-1 secretory pattern in stroke patients. *Biomed Pharmacother*. 2001 Jun; 55(5): 272-6
- 32 Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of

-
- patients with transient ischemic attack and stroke. Clin Chem. 2003 Oct; 49(10):1752-62.
- 33 Lopez M. Discrimination of ischemic and hemorrhagic strokes using a multiplexed, Mass-spectrometry-based assay for serum apolipoproteins coupled to multimarker ROC algorithm. Proteomics Clinical Applications 2012; 6(3-4):190-200
- 34 Ramos-Fernandez M, Bbellolio MF, Stead LG Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jan-Feb; 20(1):47-54
- 35 Jickling GC, Sharp FR. Blood biomarkers of ischemic stroke. Neurotherapeutics. 2011 Jul; 8(3):349-360
- 36 Manole C, Minerva G, Mihaela CI et al. Increased serum S100 proteins in patients with acute ischemic stroke; relationship to clinical outcome. Med Con March 2012, 7; 1: 45-48

DETERMINATION OF BIOCHEMICAL MARKERS - THE NEW APPROACH TO STROKE DIAGNOSIS

Shiraliyeva R.K., Mehtiyeva G.J.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Baku

BİOKİMYƏVİ MARKERLƏRİN TƏYİNİ - İNSULTUN DİAQNOSTİKASINA YENİ YANAŞMA

Şirəliyeva R.K., Mehtiyeva G.C.

Ə.Əliyev ad. Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı

Redaksiyaya daxil olub: 01.07.2013

Çapa tövsiyə olunub: 26.07.2013

Rəyçi: R.L.Həsənov, t.e.d.