

7. Feng P., Weagant S. D., Monda S. R. // J. Clin. Microbiol. — 2001. — Vol. 39, N 1. — P. 24—28.
8. Mellmann A., Bielaszewska M., Kuck et al. // Enterohemorrhagic // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14, N 8. — P. 1287—1290.
9. Nataro J., Kaper J. B. // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — Vol. 11. — P. 142—201.
10. Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories // Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 2009. — Vol. 58, N RR-12. — <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/tr/tr5812.pdf>
11. Robert Koch institute. EHEC O104:H4. — 22.06.2011. — http://www.rki.de/cln_145/nn_217400/EN/Home/EHECO104,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EHECO104.pdf
12. Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* in humans, food and animals in the EU/EEA, with special reference to the German outbreak strain STEC O104/ Technical Report of EFSA/ECDC. — http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1_106_TER_EColi_joint_EFSA.pdf
13. Weintraub A. // J. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 56. — P. 4—8.
14. WHO EURO. EHEC outbreak: Update 22. — 23.06.2011. — <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/06/ehec-outbreak-update-22>
15. Woo Kyun Bae, Youn Kyoung Lee, Min Seok Cho et al. // Yonsei Med. J. — 2006. — Vol. 47, N 3. — P. 437—439.

Поступила 30.06.11

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА ЗА РУБЕЖОМ

© А. К. СЭЕНГЕН, Р. Н. ХРИСТЕНСОН, 2012

УДК 616.831-005-036.11-074

А. К. Сэенген, Р. Н. Христенсон

БИОМАРКЕРЫ ИНСУЛЬТА: ПРОГРЕСС И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОЗА, ПРОГНОЗА, ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ¹

Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN; Department of Pathology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD (A. K. Saengen, R. N. Christenson. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment // Clin. Chem. — 2010. — Vol. 56, N 1. — P. 21—33)

Инсульт является разрушительным состоянием, охватывающим широкий ряд патофизиологических форм, включающих тромбоз, кровоизлияние и эмболию. Современный диагноз инсульта основан на данных клинического обследования и в дальнейшем дополняется различными технологиями нейровизуализации (изображений головного мозга). Одиночные биомаркеры или их многочисленные наборы, которые можно применять в острой форме для диагностики инсульта, для дифференцирования типов инсульта или даже для предсказания начального или повторного инсульта, могут оказаться очень ценными.

Авторы обсуждают современную классификацию, диагностику и лечение инсульта, сосредоточиваясь на применении новейших биомаркеров, как одиночных, так и в составе панели, которые изучали в разных клинических ситуациях.

Современная диагностика инсульта затруднена, диагноз оказывается отсроченным из-за отсутствия подходящего механизма быстрого (идеально у постели больного), точного и аналитически чувствительного метода диагностики, основанного на определении биомаркеров. Существует явная потребность в дальнейшей разработке исследований в этой области.

Потенциальные биомаркеры нуждаются в быстром проведении клинического подтверждения их использования для диагностики острого инсульта, что должно улучшить исход заболевания и качество жизни пациентов.

В западных странах инсульт является третьей важной причиной смертности после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. В мире насчитывается более 50 млн человек, выживших после инсульта и преходящей ишемической атаки (transient ischemic attack — TIA). Из 5 выживших после инсульта как минимум 2 больных будут переносить инсульты в последующие 5 лет [1], создавая возрастающую нагрузку для экономических и оздоровительных инфраструктур.

Недавние разработки предполагают мировую величину экономической стоимости инсульта около 68,9 млрд долларов США

[1], включая прямые и непрямые расходы [1]. Только в США насчитывается 5—6 млн человек, выживших после инсульта, которые имеют высокую степень инвалидности, а 20% пострадавших требуется уход в течение 3 мес после инсульта [1, 2].

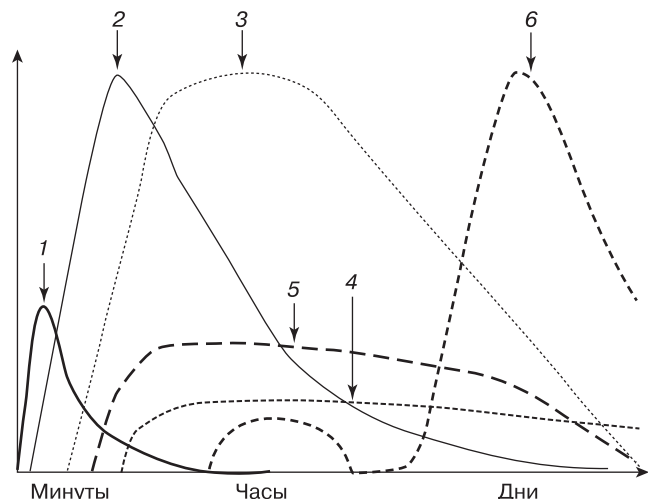
Различные популяции находятся в зоне риска развития инсульта. Это заболевание касается не только пожилых людей, поскольку 1/3 больных, перенесших инсульт, находятся в возрасте до 65 лет. Афроамериканцы имеют в 2 раза больший риск, чем представители европеоидной расы, а у женщин риск выше, чем у мужчин.

В 2005 г. в США в структуре смертности у женщин 60,6% составила смерть от инсульта, причем рост смертности объясняли увеличением продолжительности жизни [1]. В то же время любой человек может быть в зоне риска инсульта, если он имел в прошлом воспалительный процесс и факторы риска развития заболеваний сосудов, включая инфаркт миокарда, коагулопатию, заболевания периферических сосудов, гипертоническую болезнь или сахарный диабет.

Классификация инсультов. Терминология инсультов охватывает широкий ряд патофизиологических состояний, которые включают тромбозы, эмболию и кровоизлияния. В широком смысле инсульт классифицируют как ишемический или геморрагический; при этом ишемический инсульт составляет примерно 85% от общего количества инсультов [1, 3].

Ишемический инсульт первично обусловлен или внутрисерпным тромбозом, или внемозговой эмболией. Внутрисерпной тромбоз возникает в основном из-за атеросклероза, в то время как внемозговая эмболия обычно происходит из внемозговых артерий или миокарда вследствие одновременного инфаркта миокарда, стеноза миокарда, эндокардита, трепетания предсердий, дилатационной кардиомиопатии или застойной сердечной недостаточности. Геморрагический инсульт классифицируют либо как внутримозговую геморрагию (intracerebral hemorrhage — ICH), либо как субарахноидальную геморрагию (subarachnoid hemorrhage — SAH). ICH происходит из ослабленных мозговых сосудов, разрыв которых обуславливает локализованную гематому внутри паренхиматозного пространства мозга. При SAH геморрагия образуется вне мозга и выявляется в спинномозговой жидкости (СМЖ).

¹ Перевод обзора публикуется на основе соглашения между редакциями журналов "Clinical Chemistry" и "Клиническая лабораторная диагностика".



Распределение во времени событий ишемического каскада.

Взята из [8], перепечатано с разрешения Elsevier. По оси ординат: вклад в окончательное ишемическое поражение мозга. 1 — биоэнергетическая недостаточность; 2 — эксцитотоксикоз; 3 — окислительный стресс; 4 — активация гемостаза/постинфарктное воспаление; 5 — поражение мелких сосудов; 6 — дисфункция гематоэнцефалического барьера.

Обычно причинами возникновения как ICH, так и SAH являются артериальная гипертензия, травма, влияние лекарств или сосудистые злокачественные образования.

ТИА, известная как "мини-инсульт", вызывает очаговый неврологический дефицит, подобный ишемическому инсульту, но исторически была определена как продолжающаяся менее 24 ч [4].

Хорошо известно, что большая часть случаев ТИА разрешается в течение 1 ч [5] и в 90% случаев полностью заканчивается в течение 4 ч [6]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердечных заболеваний, ТИА должна определяться на основе преходящего эпизода ишемии в ткани головного мозга, в том числе без инфаркта и не только в одной произвольной временной точке [4]. Это определение противоречиво, но придает большое значение качественному и быстрому диагнозу, поскольку ТИА является сильным краткосрочным предиктором риска развития полного ишемического инсульта, сердечно-сосудистых расстройств и смерти. Этот риск может быть уменьшен путем раннего введения тромболитических средств. Диагноз ТИА и подробное обсуждение стратификации риска приведены в в других публикациях [4, 7].

Наконец, термин "имитация инсульта" (stroke mimics) применяют в отношении различных отклонений, которые имитируют признаки и симптомы инсульта. Клинические условия, которые могут имитировать инсульт [7]: припадок, гипогликемия, передозировка лекарств, гипонатриемия, мигрень, опухоль мозга, субдуральная гематома. Большинство обычных имитаций инсульта включает гипогликемию и припадки — два клинических состояния, часто встречающихся в критических ситуациях. Имитации инсульта могут мешать быстрой диагностике и лечению, необходимым для наиболее полного выздоровления людей, перенесших инсульт.

Патофизиология инсульта. Патофизиологические пути развития инсульта имеют многочисленные сложности, между ишемическими и геморрагическими инсультами имеются сходство, и различия. Ишемический инсульт инициирует ряд генерализованных событий, происходящих при развитии ишемии мозга и рассматриваемых как ишемический каскад (см. рисунок). Общее и точное время каждого события является гетерогенным и зависит от многих переменных, таких как размер ишемического очага, возникновение и длительность ишемии и эффективность реперфузии. Ишемические приступы инициированы постепенной или внезапной церебральной гипоперфузией и включают клеточную биоэнергетическую недостаточность, эксцитотоксичность, окислительный стресс, дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), микроваскулярные повреждения, активацию гемостаза, воспаление и возможный некроз нейронных, глиальных и эндотелиальных клеток [8].

Разрушение ГЭБ при ишемическом инсульте — двухфазное явление и зависит от агрессивности и реакции на реперфузию.

Таблица 1

Диагностические тесты, применяемые при острой оценке инсульта [7]

Все пациенты	Избранные пациенты
Нейроизображения (НККТ или МРТ)	Рентгенологическое исследование органов грудной клетки
ЭКГ	Тесты для оценки функции печени
Сердечные маркеры (тропонин)	Содержание газов в артериальной крови
Полный подсчет клеток крови	Анализ СМЖ
Тромбоциты	Липидный профиль
Электролиты	Токсикологический скрининг
Глюкоза	β-Хорионический гонадотропин человека
Тесты для оценки свертывания крови (ПТ/МНО, АЧТВ)	Содержание алкоголя в крови
Тесты для оценки функции почек	ЭЭГ
Насыщение кислородом	

В течение первых 24 ч ишемического инсульта проявляется повышенная проницаемость ГЭБ, а дальнейшее повреждение происходит в течение 48—72 ч после инфарктирования.

Основной причиной внутримозгового ишемического инсульта остается связанное с хронической гипертонией ослабление кровеносных сосудов; несмотря на некоторые противоречия, здесь нет существенного превалирования ICH, несмотря на частое применение антикоагулянтов. Возникновение симптомов ICH может также быть постепенным или быстрым, и клинический исход в значительной степени зависит от объема и распространения гематомы. В течение первых нескольких часов после ICH встречаются разные степени отека, затем происходит ретракция кровяного сгустка и высвобождение осмотически активных белков в окружающие ткани [9, 10]. Через 2—3 дня происходит активация каскада свертывания в сочетании с синтезом тромбина и системной воспалительной реакцией. Наконец, возникает токсическое поражение нейронов гемоглобином и лизис эритроцитов, который происходит в течение нескольких дней после первоначального приступа ICH. Поиск биомаркеров геморрагического инсульта особенно важен вследствие замедленного разрушения ГЭБ, который остается интактным к большому молекулам в течение нескольких часов после кровоизлияния.

Клинический диагноз инсульта. Клинический диагноз, дифференциальный диагноз и менеджмент инсульта основываются на получении точной медицинской истории и тщательного осмотра больного. Острые нарушения речи и слабость фокусирования внимания являются основными симптомами ишемического и геморрагического инсульта. Правильность диагностики инсульта была доказана наличием 92% чувствительности при оказании врачом первичной помощи больным с подозрением на инсульт [11], но менее надежна у врачей с малым опытом работы [12]. Быстрая оценка больных с острым инсультом является критической для определения правомерности тромболитической терапии, поскольку "окно возможностей" эффективной терапии инсульта по сравнению с инфарктом миокарда очень узкое — только в течение нескольких часов. Для содействия соответствию диагноза среди врачей была разработана состоящая из 42-х пунктов клиническая шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), которая должна быть заполнена в течение 5—8 мин [7, 13]. Шкала NIHSS позволяет количественно оценить размер неврологического дефицита у пациентов с инсультом и имеет прогностическое значение для предсказания возникновения осложнений. Пока применение шкалы NIHSS еще не продемонстрировало независимых улучшений исходов заболевания.

Изображения головного мозга остаются единственным инструментом, доступным для дифференциального диагноза ишемического инсульта и ICH, поскольку проявления этих состояний очень часто совпадают. У больных с SAH часто не отмечают очаговых симптомов, поскольку кровоизлияние является внече-

репным. У больных с ИСН обычно неожиданно возникает сильная головная боль. В числе диагностических критериев инсульта не используют специфические биомаркеры крови, а вместо этого основываются только на клинической оценке и интерпретации рентгенологических данных (табл. 1).

Методики получения изображений головного мозга. Разнообразные методики получения изображений и дополнительные новые методы исследования создали условия для возможности раннего терапевтического вмешательства у пациентов с инсультом.

Основная цель первоначального изучения нейровизуализации — как можно скорее дифференцировать геморрагический и ишемический инсульт или своевременно исключить имитацию инсульта. Многие важные сведения, полученные при анализе изображений головного мозга, которые помогают в итоге определить оптимальное или возможное лечение, включают обнаружение инфаркта на ранней стадии и определение его места и степени и расположения пораженных сосудов, ответственных за инсульт. Компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) теперь обычно применяют для первоначальной оценки у больных, перенесших инсульт.

Основными преимуществами КТ являются ее широкая доступность и быстрота, с которой может быть применено сканирование. В гиперострой фазе неконтрастная КТ (НККТ) широко принята как стандарт методики получения нейровизуализации и обычно проводится у всех пациентов с подозрением на инсульт после медицинской стабилизации состояния для обнаружения поражений головного мозга или острой геморрагии [7].

Новые мультимодальные технологии (НККТ в сочетании с перфузионными изображениями и ангиографией) применяют для того, чтобы преодолеть некоторые недостатки НККТ, которая недостаточно чувствительна для установления точного диагноза ишемического инсульта из-за невозможности визуализировать полную окклюзию сосудов и степень коллатерального кровообращения и недостаточной чувствительности по отношению к ранней ишемии [14].

Новые модальные технологии визуализации изображений составляют конкуренцию мультимодальной КТ в рутинных исследованиях. При установлении диагноза острого инсульта методика МРТ — получение диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) обладает способностью дифференцировать различные инсульты у разных подгрупп популяции и постоянно демонстрировать высокую чувствительность в первые часы после инсульта по сравнению с НККТ (95—100% против 42—75% соответственно) [15, 16]. МРТ выявляет около 50% случаев ТИА [17].

Методики МРТ-ДВИ могут также предоставлять дополнительную информацию о пациентах с инсультом, у которых откладывалось лечение. Р. Schultz и соавт. [18] провели проспективное изучение 300 пациентов с подозрением на инсульт или ТИА, у которых задержка начала лечения составляла в среднем 17 дней после появления симптомов. В этой когорте применение МРТ-ДВИ также позволяло уточнить диагноз или пораженную сосудистую территорию, что привело к изменению лечебных мер у 42 (14%) больных. МРТ-ДВИ также способствовала оценке острого ишемического инсульта, и наличие многочисленных нарушений ДВИ на базовой линии сканирования МРТ сочеталось с повышенным риском развития ранних повторных нарушений [19, 21]. Наличие многочисленных нарушений при МРТ-ДВИ безотносительно давности возникновения нарушений было независимым предиктором будущего ишемического приступа [22].

Несмотря на то что имеется улучшенное разрешение базовой методики МРТ, некоторым препятствием ее рутинному применению является ограниченная доступность и высокая стоимость сканеров. Современные рекомендации предусматривают применение МРТ у пациентов, которым показана тромболитическая терапия, только если исследования проведены в тот же период времени, что и НККТ [17]. Уменьшение времени сканирования является результатом активных усилий; созданы протоколы, которые уменьшают время исследования с 15—20 до 5 мин и менее [23, 24].

Несмотря на достижения в области получения изображений, имеются присущие им ограничения КТ и МРТ. В техническом отношении эти технологии на современном уровне требуют соответствующего времени для выполнения процедуры и клинической интерпретации. Кроме того, анализы радиологических изображений склонны к внутрииндивидуальной вариации [25—27]. По контрасту с биомаркерами оборудование

сканеров, необходимое для КТ и МРТ, по-видимому, не будет доступно в полевых условиях, где эта информация имеет существенную ценность.

Терапевтическое вмешательство при инсульте. Эффективная тромболитическая терапия должна быть проведена быстро, чтобы по возможности спасти как можно больше мозговой ткани. Внутривенное введение рекомбинированного активатора — тканевого плазминогена (tPA) оказало революционизирующее влияние на терапию при остром инсульте, будучи одобрено Администрацией по пищевым продуктам и лекарствам США (Food and Drug Administration — FDA) в 1996 г., и с тех пор постоянно применяется для тромболитизиса при остром инсульте. Начало возможности применения тромболитиков — 4,5 ч после начала приступа [28], поэтому время для установления диагноза является критическим. В дополнение имеется широкий список противопоказаний к введению tPA, что очень сильно заметно у пациентов, у которых в предыдущие 3 мес были инсульт/травма или инфаркт миокарда, гипертония, гипогликемия, симптомы САН или доказательства ИСН на нейровизуализации или низкие показатели содержания тромбоцитов.

В США около 22% больных с ишемическим инсультом оказываются в отделении неотложной помощи в течение 3 ч, но только 8% из них соответствуют всем критериям для начала терапии tPA [29—31]. Рекомендовано не откладывать начало лечения tPA до получения изображений головного мозга, поскольку преимущества преобладают над риском [7].

Если инсульт был диагностирован раньше или с большей вероятностью, то терапевтический эффект может быть более существенным. Более того, терапевтическое вмешательство остается областью, в которой особенно важно дифференцировать ишемический инсульт и ИСН, поскольку неправильная классификация ИСН как ишемического инсульта может привести к летальному исходу, если тромболитики будут ошибочно введены.

Потребность в биомаркерах инсульта. Биомаркеры инфаркта мозга позволяют влиять на диагноз и прогноз развития инсульта, особенно в тех случаях, когда изображения структур головного мозга являются нормальными или неопределенными.

Трудности открытия биомаркеров связаны с медленным проникновением глиальных и нейрональных белков через ГЭБ после инсульта или черепно-мозговой травмы. Кроме того, маркеры церебральной ишемии могут иметь недостаточную диагностическую специфичность и повышаться в ряде случаев имитации ишемического инсульта. Идеальные биомаркеры должны иметь характеристики, включающие диагностическую специфичность и чувствительность к инсульту, способность дифференцировать геморрагический и ишемический инсульт, способность к раннему и стабильному высвобождению сразу после инсульта, предсказательную способность, потенциал для оценки риска и руководства терапией, а также способность быть качественно и быстро измеренными с применением технологий оценки медико-экономической эффективности.

Улучшение исходов для больных с инсультом требует быстрого и точного установления диагноза. Биомаркеры инсульта должны иметь способность как предсказывать, так и диагностировать инсульт. Ниже будут рассмотрены некоторые биомаркеры на основе положительных и отрицательных результатов как экспериментальных, так и клинических исследований.

Биомаркеры предсказания риска развития и диагноза инсульта. Фосфолипаза А₂, сочетающаяся с липопротеинами. Связанная с липопротеинами (ЛП) фосфолипаза А₂ (ЛП-ФЛА₂) является кальцийнезависимой сериновой липазой (молекулярная масса 50 кДа), которая гидролизует окисленные фосфолипиды для высвобождения провоспалительного лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот [32]. ЛП-ФЛА₂ связывает ЛП низкой плотности (ЛПНП), циркулирует в связанной форме с ЛПНП и частично связана с мелкими плотными частицами ЛПНП. В зависимости от степени гликозилирования ЛП-ФЛА₂ может также связывать маленькие плотные частицы ЛП высокой плотности (ЛПВП), что вносит свой вклад в антиатерогенный механизм. ЛП-ФЛА₂ образуется и экспрессируется в обогащенных микрофагами атеросклеротических поражениях, ее содержание заметно повышено при поражении коронарных сосудов. FDA одобрила применение ЛП-ФЛА₂ для долгосрочного прогноза риска развития коронарных болезней сердца и инсульта, что связано с повышением ее уровня в 2 раза при возникновении инсульта [33] и повторного инсульта с отношением опасности (HR) 2,54 (95% CI 1,01—6,39) [34]. ЛП-ФЛА₂

рассматривают как независимый воспалительный маркер сердечно-сосудистого риска и предиктор проявлений ишемического инсульта, основанных на клинической картине пациентов во многих больших клинических испытаниях.

Положительная связь между уровнем ЛП-ФЛА2 и риском развития ишемического инсульта показана в проведенном в Роттердаме ретроспективно-проспективном исследовании с участием 8000 женщин и мужчин старше 55 лет. В этой когорте ишемический инсульт встречался у 110 обследованных в период, соответствующий половине срока наблюдения (6,4 года) и при равном по полу и возрасту отношению опасности 2,0 между первым и четвертым квартилями активности ЛП-ФЛА2 [35]. Альтернативные показатели липидов (общий холестерин и холестерин не-ЛВП) были идентичны как у больных с инсультом, так и в контрольной группе. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Community) идентифицировано 194 случая ишемического инсульта в течение 6 лет наблюдения.

Отмечено существенное различие среднего базального уровня ЛП-ФЛА2 в плазме крови у больных с инсультом и в контрольной группе (443 и 374 мкг/л соответственно; $p < 0,001$) [36]. Концентрации ЛП-ФЛА2 и С-реактивного белка (СРБ) были комплементарными в идентификации риска инсульта в данном исследовании; у обследованных с концентрацией ЛП-ФЛА2 в третьем тертиле (422 мкг/л и более) и уровнем СРБ более 3 мг/л риск развития инсульта был более чем в 11 раз выше, чем у лиц с уровнем ЛП-ФЛА2 в первом тертиле (менее 310 мкг/л) и СРБ менее 1 мг/л. Независимо от концентрации холестерина ЛПНП ЛП-ФЛА2 предсказывал инсульт (отношение опасности 2,08, 95% CI 1,20—3,62), что позволяет предполагать, что, хотя ЛП-ФЛА2 переносится частицами ЛПНП, ее присутствие может привести к иному уровню риска, чем только ЛПНП.

"Инициативой женского здоровья" (WHI) в 40 клинических центрах США исследован перспективный риск развития ишемического инсульта у женщин в постменопаузе с низким риском; полученные результаты были не очень вдохновляющими [37]. В этой популяции риск случайного инсульта был значительно выше при повышенной активности ЛП-ФЛА2 по сравнению с показателями в контрольной группе (929 больных с инсультом против 935 обследованных контрольной группы; $p < 0,003$) [38]. Однако относительный риск был повышен в риске ишемического инсульта на 1 стандартное отклонение — 1,07 (95% CI 1,01—1,14) со значительным отклонением в сторону большей частоты инсульта, обусловленного поражением крупных, а не мелких сосудов. В отличие от результатов других исследований не было ассоциации между риском развития инсульта и повышенным уровнем СРБ.

Методы исследования ЛП-ФЛА2 включают измерение либо массы, либо активности фермента; имеется недостаточная согласованность результатов от первого к последующему исследованию в зависимости от применяемой методики.

Единственная компания в настоящее время предлагает на рынке одобренный FDA тест для определения уровня ЛП-ФЛА2 (PLAC исследование; dia Dexus), а все тест-системы для определения активности фермента используют только в исследовательских целях. Результаты исследования ЛП-ФЛА2 (массы и активности) коррелируют недостаточно, возможно за счет различий субстратов, применяемых для изучения активности. Результаты определения активности зависят от субстрата, и пока не ясно, как другие фосфолипазы плазмы взаимодействуют с применяемым субстратом; этот источник потенциальной аналитической вариабельности пока еще недостаточно изучен. Следует отметить, что определение уровня ЛП-ФЛА2 имеет свои аналитические недостатки: в исследованиях, где применяются измерения массы, получены различающиеся заключения, возможно относящиеся к нестабильности современных тест-систем третьего поколения [39]. Если стратегии уровня ЛП-ФЛА2 при пероральном применении ингибиторов, таких, например, как дарапладиб, окажутся успешными в отношении снижения риска инсульта и сердечно-сосудистых поражений, будет важно, чтобы была достигнута стандартизация исследований активности и уровня ЛП-ФЛА2.

Необходима полная отработка аналитических характеристик для клинического применения ЛП-ФЛА2, однако доступные доказательства свидетельствуют, что этот фермент является потенциально важным маркером предсказания риска инсульта.

Асимметричный диметиларгинин. Метиларгинины синтезируются путем посттрансляционного метилирования Z-арги-

нина и высвобождаются как свободные диметиларгинины после протеолиза. Асимметричный диметиларгинин (ADMA) и симметричный диметиларгинин (SDMA) обнаруживаются в моче, крови и СМЖ. Если SDMA неактивен, то ADMA является потенциальным ингибитором нитрит оксидной синтазы, которая опосредует широкое распространение дисфункции эндотелия. Повышение уровня ADMA в плазме крови гипотетически может быть маркером предсказания риска развития инсульта и сочетаться с другими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, включая артериальную гипертензию [40—42], сахарный диабет [43, 44], гипергомоцистеинемию [45, 47], гипертрофию левого желудочка сердца [43, 48] и гиперхолестеринемию [49, 51].

Уровень ADMA может быть точно определен при применении методик ELISA и высокопроизводительной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии [54] — методами, которые достигают необходимой прецизионности и отделяют ADMA от других структурных изомеров.

Во многих клинических исследованиях содержание ADMA в плазме коррелировало с риском инсульта. I.-H. Yoo и S.-C. Lee [52] обследовали 52 больных с инсультом и 36 здоровых лиц контрольной группы и показали значительные различия концентраций ADMA в плазме крови у пациентов с рецидивирующим инсультом (среднее значение 2,28 мкмоль/л), начальным инсультом (1,46 мкмоль/л) и в контрольной группе (0,93 мкмоль/л; $p = 0,0001$). Повышение выше 90 процентиля в контрольной группе (1,43 мкмоль/л и более) повышало общий риск развития инсульта в изученной популяции пожилых людей (отношение неравенства 6,05 95% CI 2,77—13,3; $p = 0,02$). При исследовании популяции женщин в Готенбурге оценивали уровень ADMA у 880 женщин и обнаружили, что небольшое повышение (0,15 мкмоль/л) за 24 года сочеталось с 30% повышением частоты развития инсульта и инфаркта миокарда [53]; уровень ADMA в верхнем квинтиле (0,71 мкмоль/л и более) сопоставима с наивысшим относительным риском (1,75, 95% CI 1,18—2,59). В Фрамингхемском исследовании оценивали концентрацию ADMA в плазме крови 2013 пациентов, у которых одновременно выполняли снимки изображений головного мозга [54]. Уровень ADMA независимо сочетался (отношение неравенства между квартилем 1 и квартилями 2—4: 1,43, 95% CI 1,00—2,04) с преобладанием изменений при МРТ и поражений без клинических проявлений, что является значимым фактором риска развития инсульта.

В целом ADMA рассматривают как новый маркер, сочетающийся с общей смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, эндотелиальной дисфункцией и риском развития инсульта. Дальнейшие исследования должны подтвердить его клиническую ценность.

Матриксная металлопротеиназа G. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются семейством цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, ответственных за обмен и деградацию экстрацеллюлярных белков матрицы. Регулирование активности ММП является важным при ремоделировании тканей, воспалении, ангиогенезе и метастазировании опухолей [55, 56]. Секретируемые как зимогены (про-ММП), ММП активируются различными протеиназами, их активность в высокой степени регулируется взаимодействием с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) и a@2-макроглобулином. Экспрессия тканью мозга ММП-9 в норме от минимального уровня до предела обнаружения, но повышение уровня ММП-9 при ишемии головного мозга было обнаружено более 10 лет назад [57, 58]. Повышение образования ММП-9 происходит в мозге в ответ на ранение; предполагают, что при инсульте оно играет центральную патогенетическую роль через деградацию белков внеклеточной матрицы, что важно для поддержания гомеостаза. После развития инсульта неконтролируемая экспрессия и активация ММП приводят к протеолизу, к повышению проницаемости ГЭБ и гибели клеток [59—62].

Высвобождение панели ММП-9 недостаточно охарактеризовано, но ее повышение (по сравнению с таковым у здоровых людей) обнаруживают как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте при поступлении больных в отделение реанимации, что предполагает относительно короткий период времени (часы) от высвобождения до обнаружения [63, 64]. Быстрое повышение концентрации ММП-9 также связано с размером инфаркта, плохим неврологическим исходом и геморрагической трансформацией осложнений [63, 65, 66]. Обнаружено, что концентрация ММП-9, оцененная при госпитализации, явля-

ется предиктором объема инфаркта, что было определено с помощью диффузионной МРТ [67]. Биомаркер коррелировал с ростом поражения инсультом и даже с эффективным применением тромболитической терапии [68]. Кроме того, первоначальное исследование показало, что концентрация ММР-9 повышалась у больных, которые получали tPA, с предполагаемым возможным феноменом "washout" [69]. Последующие исследования подтвердили, что концентрация ММР-9 в крови у больных с инсультом, получавших tPA, была значительно выше, чем у больных, не получавших этого препарата [70]. В соответствии с гипотезой о повреждающем действии ММР при ишемическом инсульте очень высокие концентрации ММР-9 в крови были предиктором дальнейших геморрагических осложнений после введения tPA [67]. Технически все определения ММР-9 являются иммуноферментными исследованиями, которые не стандартизированы, поэтому пограничные значения и характеристики анализа первого исследования не могут быть сопоставлены с характеристиками последующих исследований. ММР-9 играет промежуточную двойную роль в патогенезе инсульта, которая состоит в нарушении целостности ГЭБ, гибели нейронов и кровоизлиянии после инсульта, в излечивающем влиянии в процессе восстановления головного мозга и нейрососудистого ремоделирования в последующей фазе восстановления ткани. Экспериментальные и клинические данные являются многообещающими, поскольку большинство исследований выявляет четкую корреляцию между ММР, данными МРТ и неврологическими исходами инсульта.

Белок S 100 β. Белок S 100 β — это глиальный протеин с низкой молекулярной массой (приблизительно 10 кДа), который принадлежит к мультигенному семейству связанных с кальцием белков (протеины S 100), названных так по их растворимости в 100% сульфате аммония [71]. Различные комбинации субъединиц (α и β) создают семейство протеинов S 100, которое делит на гетеро- и гомодимерные формы α-α, α-β, β-β субъединицы. S 100 β, который состоит из форм β-β и α-β высокоспецифичен для нервной ткани и обнаруживается в значительной концентрации в церебральной астроглиальной области, периферических шванновских клетках и эстранейронально в меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах [72]. S 100 β предположительно является маркером генерализованной дисфункции ГЭБ, а не специфического глиального повреждения, поскольку широко распространен в клетках разного типа [73].

S 100 β высвобождается в СМЖ при структурных повреждениях нейронных клеток, но механизм проникновения через ГЭБ пока еще до конца не изучен. Концентрация S 100 β в СМЖ в 40 раз выше, чем в сыворотке крови. На биомаркер не влияет гемолиз; он обладает высокой стабильностью [74], что дает возможность применять его в клинической практике.

Исследования показали, что уровень S 100 β в сыворотке крови значительно повышается после инсульта [75—82], секреция S 100 β повышена до 48 ч после появления симптомов, пик концентрации наблюдается в течение первых 24 ч после мозгового инфаркта. I. Elting и соавт. [78] сообщили, что пациенты с ТИА или нормальной компьютерной томограммой головного мозга имели значительные более низкие концентрации S 100 β с минимальной вариацией во времени по сравнению с больными, у которых наблюдали выраженный неврологический дефицит и измененные изображения головного мозга, указывающие на инфаркты коры, связанные с крупными артериями. Широкому применению S 100 β в острых ситуациях препятствует пролонгированное и замедленное высвобождение его в кровь. В настоящее время недостаточная диагностическая чувствительность S 100 β мешает его применению для диагностики в острых вариантах инсульта.

Значимая корреляция между концентрациями S 100 β в крови и размером инфаркта показана в ряде клинических и экспериментальных исследований очаговой ишемии. H. Jonsson и соавт. [83] показали, что размер очага поражения коррелировал с концентрацией S 100 β в течение 48 ч после операции на сердце в случаях очаговой ишемии как вторичного осложнения. Несколько исследований показали прямую корреляцию тяжести инсульта с концентрацией S 100 β. E. Jauch и соавт. [80] нашли, что высокие концентрации S 100 β статистически достоверно связаны с высокими значениями HINSS ($r^2 = 0,263$; $p < 0,0001$). M. Hill и соавт. [84] также показали, что при поступлении больных в стационар пик концентрации S 100 β значимо коррелировал с HINSS ($p < 0,05$).

Повышенный уровень S 100 β в крови не является специфичным для инфаркта мозга, поскольку повышение встречается при других состояниях, включающих травматические повреждения головного мозга и внечерепные заболевания и, таким образом, может искажать интерпретацию результатов [72, 85, 86]. В целом клиническое применение S 100 β дает недостаточные основания для диагноза и дифференцирования острого ишемического и геморрагического инсульта и имитации инсульта.

Таким образом, оказывается, что S 100 β не будет полезным биомаркером в клинической оценке инсульта и этот показатель можно использовать для оценки ранения головного мозга или его травмы.

Пептиды и антитела к рецепторам N-метил-D-аспарагиновой кислоты. Рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) связывают нейротрансмиттер глутамат и являются гетерогенными на клетках нейронов головного мозга. Рецепторы NMDA обычно содержат 4 субъединицы пептидов: 2-NR1 и 2-NR2; фрагменты NR2 в пептидах NR2A и NR2B, как предполагают, встречаются при ишемии мозга или действии нейротоксичных веществ. Образование антител к рецепторам NMDA (NR2A) опосредуется иммунной системой после ишемических проявлений, и эти аутоантитела или фрагменты пептида NR2 могут быть количественно определены в СМЖ и крови.

В некоторых клинических исследованиях проверяли роль антител к NR2A и пептидам NR2 как маркеров инсульта. Применяя метод ELISA, S. Dambinova и соавт. [87] определяли аутоантитела к NR2A и NR2B у 105 больных с инсультом или ТИА у 255 здоровых лиц (контроль). NR2A обнаружили в больших количествах у пациентов при ишемическом инсульте и ТИА по сравнению с показателями в контроле ($p < 0,0001$), однако концентрации антител не могут применяться для дифференцирования ишемического инсульта и ТИА. Антитела к NR2AB у больных с ИЧН и в контрольной группе не были повышены, что позволяет считать, что отрицательный результат определения NR2A не позволяет отвергнуть диагноз ИЧН. В этом случае изображения головного мозга остаются стандартом для ведения больных. При пограничном значении 2,0 мкг/л и более имела место высокая чувствительность (97%) и специфичность (98%) для диагноза ишемического инсульта и ТИА в течение 3 ч после приступа. Положительное предсказательное значение составляло 86% для ишемического инсульта и 91% для ТИА, а отрицательное предсказательное значение — 98% как для ишемического инсульта, так и для ТИА. Повышенные концентрации антител наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией и у больных с инсультом или атеросклерозом в анамнезе. Поскольку последние факторы предсказывали риск развития инсульта, было не ясно, отражали ли повышенные концентрации антител эпизоды инсульта или были потенциальными предикторами будущих цереброваскулярных событий. В проспективном многоцентровом исследовании концентрации NR2AB оценивали по их способности предсказывать нежелательные неврологические осложнения у 557 больных, перенесших хирургическое вмешательство на коронарных сосудах [88]. Только у 25 пациентов концентрации NR2A до операции составляли 2,0 мкг/л и более. У 24 из 25 возникли неврологические осложнения в течение 48 ч после операции (RR = 17,9, 95% CI 11,6—27,6). Определение NR2A может быть полезным для предсказания неврологических событий у пациентов с высоким риском.

Образование аутоантител *in vivo* требует некоторого времени и потенциально ограничивает применение результатов определения NR2A сразу после появления симптомов инсульта.

Фрагменты пептида NR2 могут оказаться наиболее подходящей целью для определения, поскольку формируются непосредственно после ишемического приступа. Исследования рецепторов NMDA показали, что они могут стать биомаркерами инсульта; повторение результатов исследований в больших многоцентровых исследованиях необходимо для исключения потенциальных отклонений в измерениях.

Глиальный фибриллярный кислый белок. Глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) является мономерным волокнистым белком, специфичным для астроцитов головного мозга [89]. Точная роль ГФКБ не ясна, но известно, что они принимают участие в различных нейронных клеточных процессах и, в частности, ответственны за неврологические функции внутри ГЭБ. Первоначальные клинические исследования ГФКБ обнаружили его повышенные концентрации в сыворотке крови у боль-

ных с ишемическим инсультом по сравнению с показателями в контроле с пиком концентраций на 2—4-й день после появления симптомов [90—92].

Длительное высвобождение и специфичность ГФКБ позволили выдвинуть гипотезу о его полезности при дифференцировании инсульта, поскольку приступ ИСН протекает обычно быстро и любое повреждение паренхимы приводит к утечке ГФКБ из астроглиальных клеток.

Проспективное исследование С. Foerch и соавт. [93] проведено на 135 больных, поступивших в госпиталь в течение 6 ч после появления симптомов инсульта. Пробы крови были получены сразу после поступления больных в госпиталь; на основе результатов КТ или МРТ диагностирован геморрагический или ишемический инсульт. С помощью автоматического иммуноферментного исследования ГФКБ был обнаружен в сыворотке у 81% больных с ИСН и у 5% с ишемическим инсультом. Кроме того, концентрация ГФКБ в крови была значительно выше у пациентов с ИСН (111,6 нг/л против 0,4 нг/л у пациентов с ишемическим инсультом; $p < 0,001$). При пограничном значении 2,9 нг/л диагностическая чувствительность ГФКБ составляла 79%, а специфичность — 98% при дифференцировании ИСН и ишемическом инсультом ($p < 0,001$). При последующем изучении той же группы "окно возможности" определения ГФКБ было определено в течение 2—6 ч после начала симптомов инсульта для дифференцирования ИСН и ишемического инсульта [94].

Диагностическая точность в этой временной рамке была между 83 и 88%. ГФКБ показал низкую диагностическую чувствительность в период от 0 до 2 ч после начала появления симптомов, хотя только небольшое число пациентов были доставлены в госпиталь в течение этого времени.

Многоцентровая оценка S 100 β , нейронспецифической энтолазы (NSE), ГФКБ и комплекса активированный протеин С — ингибитор протеина С (ARC — PCI) показала значимую способность ГФКБ дифференцировать ИСН и ишемический инсульт ($p = 0,005$) в когорте из 97 больных с инсультом; такой результат не наблюдался с SIOOB ($p = 0,13$), NSE ($p = 0,67$) или ARC - PCI ($p = 0,84$) [95]. Более того, комбинация ГФКБ и ARC - PCI с NIHSS показала диагностическую чувствительность и отрицательное предсказательное значение 100%, обеспечивая быстрое уточнение относительно ИСН и потенциально более раннее начало лечения с применением tPA.

Единственным доступным методом определения ГФКБ является иммуноферментное исследование, которое в настоящее время не стандартизовано. Как показали предварительные клинические наблюдения, ГФКБ является многообещающим маркером геморрагического инсульта и может стать полезным для дальнейшего применения в мультимаркерной панели.

PARK 7. Белок PARK 7 (известен также как DJ-1) первоначально был открыт как онкоген [96] и позднее признан как аутосомальный рецессивный ген, относящийся к болезни Паркинсона [97]. Современная гипотеза предполагает его восстановительную роль при неврологических нарушениях, вызванных окислительным стрессом, и сопутствующих процессов. P. Lescuier и соавт. [98] идентифицировали PARK 7 из когорты белков, концентрации которых были повышены в СМЖ, взятой после смерти, по сравнению с СМЖ, взятой при жизни. Дальнейший анализ концентраций PARK 7 в плазме крови с применением метода ELISA показал значимое их повышение у пациентов с инсультом по сравнению с показателями в контроле ($p < 0,001$); повышенные концентрации отмечены в срок от 30 мин до 3 ч после появления симптомов [99]. Применяя пограничные значения 14,1 мкг/л, получали диагностическую чувствительность 54% и специфичность 90%. Повышение концентрации PARK 7 не позволяет точно определить тип инсульта (ишемический, геморрагический или ТИА); таким образом, результат этого исследования не позволяет быстро начать лечение tPA без дальнейшего исключения ИСН. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы проанализировать и оптимизировать применение PARK 7 в острых клинических ситуациях.

Нуклеозиддифосфаткиназа А. Фермент нуклеозиддифосфаткиназа А (NDKA) ответствен за катализ обмена фосфата между различными нуклеозиддифосфатами. NDKA экспрессируется в нейронах и рассматривается как участник ишемического каскада, следующего за инсультом. NDKA была идентифицирована и изучена вместе с PARK 7 [98] и проанализирована методом ELISA

той же группой исследователей [99]. Подобно PARK7, концентрации NDKA в плазме повышались вскоре после появления симптомов. Сообщаемая диагностическая чувствительность NDKA немного выше (67%) при сравнимой специфичности (90%) по отношению к PARK 7. Аналогично другим упомянутым биомаркерам общий недостаток диагностической чувствительности не позволяет применять рутинно NDKA при инсульте, однако высокая специфичность NDKA может позволить провести ее дальнейшие исследования в панели мультимаркеров.

Различные биомаркеры. В табл. 2 перечислены многие другие биомаркеры, которые использовали в контексте инсульта или по отдельности, или в комбинации с другими биомаркерами. Данные, приведенные в табл. 2, неспецифичны для инсульта или других физиологических процессов. Данные о функциональных характеристиках этих маркеров недостаточно, но они могут играть в будущем определенную роль в диагностике инсульта, определении прогноза или выборе лечения.

Роль панелей мультимаркеров. В настоящее время нет известных индивидуальных маркеров, которые были бы применимы в целях диагностики инсульта, дифференцирования или предсказания риска. Панели мультимаркеров были разработаны и исследованы в целях улучшения диагностической чувствительности и специфичности индивидуальных биомаркеров. Для того чтобы панель биомаркеров была успешной, она должна нести дополнительную информацию для клинического диагноза и выдавать быстрые результаты; инструменты должны быть простыми в применении и недорогими.

M. Reynolds и соавт. [100] провели скрининг когорты из 223 больных с инсультом, применив панель биомаркеров, которая включала S 100 β , β -тип нейротрофического фактора роста, фактор Виллебранда, MMP-9 и моноцитарный хемотаксический протеин 1. В контрольную группу были включены 214 здоровых людей; измеряли 50 биомаркеров в сыворотке крови. Комбинация 5 маркеров давала результаты с высокой диагностической чувствительностью (91%) и специфичностью (97%) при диагностике ишемического инсульта в пробах, полученных в течение 12 ч после появления симптомов по сравнению с применением отдельно каждого маркера. Во втором исследовании проверяли панель из 26 маркеров в когорте из 65 пациентов с подозрением на ишемический инсульт и 157 лиц контрольной группы [101]. Получена диагностическая чувствительность и специфичность 90% для предсказания инсульта при комбинировании S 100 β , MMP-9, молекул адгезии сосудистых клеток и фактора Виллебранда. В обоих исследованиях большинство лиц контрольной группы были подобраны по возрасту, не имели неврологических симптомов, что было критерием для включения в исследование.

D. Laskowitz и соавт. [102] исследовали панель маркеров, в которую были включены D-димер, СРБ, мозговой натрийуретический пептид (BNP), MMP-9 и S 100 β , у 130 пациентов. Когорта была обследована в течение 6 ч после появления симптомов и включала больных с подозрением на инсульт и его имитацию. Наблюдалась более низкая диагностическая чувствительность (81%) и специфичность (70%) в отношении предсказания и диагноза ишемического инсульта по сравнению с предыдущими исследованиями с применением этой панели маркеров. Эти же авторы проводили проспективное мультицентровое исследование, в котором оценивали диагностическую способность той же панели маркеров, исключая СРБ, используя Triage Panel Stroke на платформе для анализа по месту лечения (Biosite Inc) более чем у 1100 больных с подозрением на инсульт [103]. Время от появления симптомов до проведения исследования составило меньше 24 ч. Диагностическая чувствительность (86%) и специфичность (37%) одной панели для дифференцирования инсульта и его имитации, не оптимальны, однако могут позволить ранее клиническое вмешательство у некоторых пациентов. Независимые пограничные значения для каждого биомаркера панели, используемые для расчета вероятности инсульта, неизвестны.

Блестящие систематические обзоры, посвященные биомаркерам инсульта как для прогноза, так и для диагноза ишемического инсульта, были недавно опубликованы W. Whitley и соавт. [104, 105]. Обзор по диагностике охватывал 21 исследование, в которых оценивали 58 отдельных биомаркеров и 7 панелей из нескольких биомаркеров. Высокая диагностическая чувствительность или специфичность показана для большинства биомаркеров, когда они применяются по одному, однако

Таблица 2

Различные биомаркеры, применяемые для диагностики инсульта

Механизм и биомаркер	Физиологическая функция	Источник литературы
Воспаление		
СРБ	Реактант острой фазы, часть врожденного иммунного ответа	J. Anderson и соавт. [110] R. Kaplan и соавт. [111]
Адгезивная молекула клеток сосудов (VCAM-1)	Связывание моноцитов и лимфоцитов	J. Lynch и соавт. [101]
Моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1)	Усилитель одноядерных клеток, вырабатываемый эндотелиальными клетками и клетками гладких мышц	M. Reynolds и соавт. [100]
Аполипопротеин apoC1	Дислипидемия/эндотелиальные повреждения	
Аполипопротеин apoC3	Ассоциирован с ЛНП и ЛОНП, участвует в ремоделировании липопротеинов плазмы, ингибирует CETP	L. Allard и соавт. [112]
Мозговой натрийуретический пептид (BNP)	Ассоциирован с ЛНП, ЛОНП и ЛВП, ингибирует гидролиз триглицеридов липопротеин/печеночной липазой, интерферирует с нормальной эндотелиальной функцией	L. Allard и соавт. [112]
Белок, связывающий жирные кислоты (FABP)	Миокардиальный полипептид с натрийуретической, диуретической и вазодилаторной активностью	A. Makikallio и соавт. [113] J. Montaner и соавт. [114]
	Цитоплазматический белок, который модулирует сигнальный каскад липидов, участвует в окислении жирных кислот	M. Wunderlich и соавт. [115] M. Pelsers и соавт. [116]
Факторы роста		
Мозговой нейротрофический фактор (BDNF)	Ответственность за выживание и поддержание зрелых нейронов	M. Reynolds и соавт. [100]
Основной белок миелина (MBP)	Повреждение эндотелия	
Нейронспецифическая энзолаза	Основной протеолипидный компонент миелина, продуцируемый олигодендроглиальными клетками	E. Jauch и соавт. [80] M. Hill и соавт. [84]
	Димерный гликолитический изофермент нейронов/нейроэндокринных клеток	J. Unden и соавт. [95] N. Anand и L. Stead [117]
Свертывание/фибринолиз		
D-димер	Продукт деградации фибрина, отражающий общую активацию свертывания и фибринолиза	D. Laskowitz и соавт. [103] M. Barber и соавт. [118]
Фактор Виллебранда	Мультимерный адгезивный гликопротеин, необходимый для гемостатического взаимодействия тромбоцитов	M. Barber и соавт. [119] A. Folsom и соавт. [120]

были существенные ограничения в организации исследования и представлении рекомендации того или иного специфического биомаркера для клинического применения. Обычные ошибки исследования, отмеченные в обзорах, состояли в ограниченном размере исследования, плохом выборе референтных стандартов и подборе контрольной группы, неясных критериях отказа от диагноза и общей недостаточности аналитических характеристик и клинической валидации предлагаемых биомаркеров [104]. Ни в одном из мультимаркерных исследований не представлено уравнение регрессии для определения вероятности инсульта, использовались разные пограничные величины для одного и того же применяемого биомаркера. Выбор временных точек исследования часто был вне возможных сроков проведения лечения. Некоторые биомаркеры исследовали при инсульте как по отдельности так и в рамках панели, хотя пока в литературе недостаточно данных о функциональных характеристиках маркеров (см. табл. 2).

Имеется огромный потенциал для группы надежных маркеров внутри панели мультимаркеров для быстрого улучшения первоначального процесса дифференцирования инсульта и позитивного воздействия на медицинские, финансовые и оперативные результаты. Данных, оценивающих финансовые аспекты одиночных биомаркеров и панели биомаркеров при инсульте, однако пока нет. Сердечные биомаркеры, применяемые при диагностике острого инфаркта миокарда у постели больного, показали экономические и оперативные преимущества в многочисленных исследованиях [106—108], но пока не продемонстрировали улучшений клинических исходов [109].

Более того, правильная количественная оценка потенциального воздействия и преимущества лабораторного тестирования

практически в любой клинической ситуации является затруднительной из-за сложности в самой системе здравоохранения и неизбежного вмешательства потенциальных переменных в финансовые расчеты.

Заключение. Настоящий обзор посвящен современному состоянию диагностики инсульта и оценке нескольких потенциальных биомаркеров для стратификации риска, предсказания и установления диагноза.

Ясно, что необходима еще значительная работа перед выбором кандидатов в биомаркеры, которые будут применяться в клинической лаборатории. Первичным критерием для выбора биомаркера инсульта является его доступность и приближенность к пациентам. Теоретически развитие исследований у постели больного имеет потенциал сильного воздействия на лечение и менеджмент инсульта у пациента и должно иметь приоритет при разработке биомаркеров. Любой новый биомаркер должен добавить новую независимую информацию для клинических суждений.

Будущие исследования, оценивающие новые биомаркеры инсульта, должны ответить на вопросы, касающиеся уникального клинического вклада в диагноз, менеджмент и предсказание риска инсульта: был ли у пациента инсульт? Является ли инсульт ишемическим или геморрагическим? Позволяют ли симптомы предпринять интенсивное вмешательство или провести тромболитическую терапию? Имеет ли пациент риск развития инсульта или повторных сердечно-сосудистых расстройств? Современный диагноз инсульта остается в значительной степени зависимым от клинической интерпретации, и дальнейшие исследования по разработке новых биомаркеров инсульта предоставят возможность улучшить исходы и качество лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M.* et al. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. — 2009; 119: e21—181.
2. *Asplund K., Stegmayr B., Peltonen M.* From the twentieth to the twenty-first century: a public health perspective on stroke. In: *Ginsberg M. D., Bogousslavsky J.* eds. *Cerebrovascular disease pathophysiology, diagnosis, and management*. Vol 2. Maiden (MA): Blackwell Science; 1998.
3. *Adams H., Bendixen B., Kappelle L., Biller J.* et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke* 1993; 24: 35—41.
4. *Easton J., Saver J., Albers G.* et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40: 2276—93.
5. *Albers G., Caplan L., Easton J.* et al. Transient ischemic attack — proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713—6.
6. *Levy D. E.* How transient are transient ischemic attacks? *Neurology* 1988; 38: 674—7.
7. *Adams H. P. Jr., Del Zoppo G. J., Alberts M.* et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115: e478—534.
8. *Brouns R., De Deyn P. P.* The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 483—85.
9. *Testai F. D., Aiyagari V.* Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin* 2008; 26: 963—85.
10. *Xi G., Keep R. F., Hoff J. T.* Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; 5: 53—63.
11. *Morgenstern L. B., Lisabeth L. D., Meozzi A. C.* et al. A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis. *Neurology* 2004; 62: 895—900.
12. *Hand P. J., Kwan J., Lindley R. I., Dennis M. S., Wardlaw J. M.* Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006; 37: 769—75.
13. *Goldstein L. B., Sarns G. P.* Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997; 28: 307—10.
14. *Tan J. C., Dillon W. P., Liu S.* et al. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2007; 61: 533—43.
15. *Kohrmann M., Schellinger P. D.* Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology* 2009; 251: 627—33.
16. *Gonzalez R. G., Schaefer P. W., Buonanno F. S.* et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155—62.
17. *Schaefer P. W., Grant P. E., Gonzalez R. G.* Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331—45.
18. *Schulz U. G., Briley D., Meagher T.* et al. Diffusion-weighted MRI in 300 patients presenting late with subacute transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2004; 35: 2459—65.
19. *Kang D. W., Latour L. L., Chalela J. A.* et al. Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 54: 66—74.
20. *Wen H. M., Lam W. W., Rainer T.* et al. Multiple acute cerebral infarcts on diffusion-weighted imaging and risk of recurrent stroke. *Neurology* 2004; 63: 1317—9.
21. *Coutts S. B., Hill M. D., Simon J. E.* et al. Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology* 2005; 65: 513—7.
22. *Sylaja P. N., Coutts S. B., Subramanian S.* et al. Acute ischemic lesions of varying ages predict risk of ischemic events in stroke/TIA patients. *Neurology* 2007; 68: 415—9.
23. *Ringelstein E. B.* Ultrafast magnetic resonance imaging protocols in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 905.
24. *U-King-Ihm J. M., Trivedi R. A., Graves M. J.* et al. Utility of an ultrafast magnetic resonance imaging protocol in recent and semi-recent strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1002—5.
25. *Grotta J. C., Chiu D., Lu M.* et al. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous tPA therapy. *Stroke* 1999; 30: 1528—33.
26. *Kalafut M., Schriger D. L., Saver J. L., Starkman S.* Detection of early CT signs of > 1/3 middle cerebral artery infarctions: interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* 2000; 31: 1667—71.
27. *Schriger D. L., Kalafut M., Starkman S.* et al. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *JAMA* 1998; 279: 1293—7.
28. *Hacke W., Kaste M., Bluhmki E.* et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317—29.
29. *Katzen I. L., Hammer M. D., Hixson E. D.* et al. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 346—50.
30. *Wang D. Z., Rose J. A., Honings D. S.* et al. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF Stroke Network experience. *Stroke* 2000; 31: 1015—20.
31. *Kleindorfer D., Kissela B., Schneider A.* et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004; 35: e27—9.
32. *Davidson M. H., Corson M. A., Alberts M. J.* et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008; 101: 51F—57F.
33. *Gorelick P. B.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *Am J Cardiol* 2008; 101: 34F—40F.
34. *Elkind M. S., Tai W., Coates K.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of recurrent stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 42—50.
35. *Oei H.-H., van der Meer I. M., Hofman A.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam — Study. *Circulation* 2005; 111: 570—5.
36. *Ballantyne C. M., Hoogeveen R. C., Bang H.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2479—84.
37. *Wassertheil-Smolfer S., Hendrix S. L., Limacher M.* et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673—84.
38. *Wassertheil-Smolfer S., Kooperberg C., McGinn A. P.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Hypertension* 2007; 51: 1115—22.
39. *McConnell J. P., Jaffe A. S.* Variability of lipoprotein-associated phospholipase A2 measurements. *Clin Chem* 2008; 54: 932—3.
40. *Achan V., Broadhead M., Malaki M.* et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455—9.
41. *Dayoub H., Achan V., Adimoolam S.* et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003; 108: 3042—7.
42. *Kielstein J. T., Bode-Boger S. M., Frolich J. C.* et al. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891—5.
43. *Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J. P.* et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141—6.
44. *Masuda H., Goto M., Tamaoki S., Azuma H.* Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in

- rabbits with allonan-induced hypercycloaemia. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 211—8.
45. *Stuhlinger M. I., Oka R. K., Graf E. E.* et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003; 108: 933—8.
 46. *Boger R. H., Lentz S. R., Bode-Boger S. M.* et al. Elevation of Esymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 161—7.
 47. *Boger R. H., Bode-Boger S. M., Sydow K.* et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e) inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1557—64.
 48. *Zoccali C., Mallamaci F., Maas R.* et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339—45.
 49. *Bode-Boger S. M., Boger R. H., Kienke S.* et al. Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemik rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 598—603.
 50. *Yu X., Li Y., Xiong Y.* Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci* 1994; 54: 753—8.
 51. *Boger R. H., Bode-Boger S. M., Szuba A.* et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842—7.
 52. *Yoo J.-H., Lee S.-C.* Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; 158: 425—30.
 53. *Leong T., Zylberstein D., Graham I.* et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenberg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 961—7.
 54. *Pikula A., Boger R. H., Beiser A. S.* et al. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury. *Stroke* 2009; 40: 2959—64.
 55. *Parks W. C., Wilson C. L., Lopez-Boado Y. S.* Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 617—29.
 56. *Yong V. W.* Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 931—44.
 57. *Clark A. W., Krekoski C. A., Bou S.-S.* et al. Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neurosci Lett* 1997; 238: 53—6.
 58. *Anthony D. C., Ferguson B., Matyzak M. K.* et al. Differential matrix metalloproteinases expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23: 406—15.
 59. *Lo E. H., Wang X., Cuzner M. L.* Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J Neurosci Res* 2002; 69: 1—9.
 60. *Rosenberg G. A., Navrati L. M., Barone F, Feuerstein G.* Proteolytic cascade enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 360—6.
 61. *del Zoppo G. J.* Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med* 2006; 354: 553—5.
 62. *Lo E. H., Broderick J. P., Moskowitz M. A.* tPA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke* 2004; 35: 354—6.
 63. *Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C.* et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment *Stroke* 2001; 32: 1759—66.
 64. *Alvarez-Sabin J., Delgado P., Abilleira S.* et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke* 2004; 35: 1316—22.
 65. *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.
 66. *Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C. A.* et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2762—7.
 67. *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.
 68. *Rosell A., Alvarez-Sabin J., Arenillas J. F.* et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *Stroke* 2005; 36: 1415—20.
 69. *Horstmann S., Kalb P., Koziol J.* et al. Profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies. *Stroke* 2003; 34: 2165—70.
 70. *Ning M., Furie K. L., Koroshetz W. J.* et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. *Neurology* 2006; 66: 1550—5.
 71. *Moore B. W.* A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739—44.
 72. *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.
 73. *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.
 74. *Kanner A. A., Marchi N., Fazio V.* Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 2003; 97: 2806—13.
 75. *Persson L., Hardemarić H. G., Gustafsson J.* et al. Pahlman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911—8.
 76. *Abraha H. D., Butterworth R. J., Bath P. M.* et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 366—70.
 77. *Buttner T., Weyers S., Postert T.* et al. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961—5.
 78. *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.
 79. *Wunderlich M. T., Wallesch C. W., Goertler M.* Release of neurobiochemical markers if brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2004; 227: 49—53.
 80. *Jauch E. C., Lindsell C., Broderick J.* et al. NINDS rt-PA Stroke Study Group. 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.
 81. *Foerch C., Du Mesnil de Rochemont R., Singer O.* et al. S100B as a surrogate marker for successful dot fysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 322—5.
 82. *Foerch C., Singer O. C., Neumann-Haefelin T.* et al. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 2005; 62: 1130—4.
 83. *Jonsson H., Johnsson P., Birch-lensen M.* et al. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1433—7.
 84. *Hill M. D., Jackowski G., Bayer N.* et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1139—40.
 85. *Ishiguro Y., Kato K., Ito T., Nagaya M.* Determination of three enolase isozymes and S-100 protein in various tumors in children. *Cancer Res* 1983; 43: 6080—4.
 86. *Raabe A., Grolms C., Keller M., Döhnert J.* et al. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998; 140: 791—2.
 87. *Dambinova S. A., Khounteev G. A., Izykenova G. A.* 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; 49: 1752—62.
 88. *Bokesch P. M., Izykenova G. A., Justice J. B.* et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37: 1432—6.
 89. *Eng L. F., Ghirnikar R. S., Lee Y. L.* Glial fibrillary acidic protein: GFAP thirty-one years (1969—2000). *Neurochem Res* 2000; 25: 1439—51.
 90. *Niebrój-Dobosz I., Rafatowska J., Lukasiuk M.* et al. Immunochemical analysis of some proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with ischemic strokes. *Folia Neuropathol* 1994; 32: 129—37.
 91. *Herrmann M., Vos P., Wunderlich M. T.* et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum

- concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670—7.
92. Foerch C., Singer O., Neumann-Haefelin T. et al. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 45.
 93. Foerch C., Curdt I., Yan B. 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.
 94. Dvorak F., Haberer I., Sitzer 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.
 95. Uden J., Strandberg K., Malm J. et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol* 2009; 256: 72—7.
 96. Nagakubo D., Taira T., Kitaura H. et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 509—13.
 97. Bonifati V., Rizzu P., van Baren M. J. et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science (Wash DC)* 2003; 299: 256—9.
 98. Lescuyer P., Allard L., Zimmermann-Ivol C. G. et al. Identification of post-mortem cerebrospinal fluid proteins as potential biomarkers of ischemia and neurodegeneration. *Proteomics* 2004; 4: 2234—41.
 99. 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.
 100. Reynolds M. A., Kirchick H. J., Dahlen J. R. et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003; 49: 1733—9.
 101. Lynch J. R., Blessing R., White W. D. et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 57—63.
 102. Laskowitz D. T., Blessing R., Floyd J. et al. Panel of biomarkers predicts stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 30.
 103. Laskowitz D. T., Kasner S. E., Saver J. et al. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study. *Stroke* 2009; 40: 77—85.
 104. Whiteley W., Tseng M.-C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2008; 39: 2902—9.
 105. Whiteley W., Chong W. L., Sengupta A., Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: e380—9.
 106. Apple F. S., Chung A. Y., Kogut M. E. et al. Deceased patient charges following implementation of point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community hospital cardiology unit. *Clin Chem Acta* 2006; 370: 191—5.
 107. Singer A. J., Ardise J., Gulla J., Cangro J. Point-of-care testing reduces length of stay in emergency department chest pain patients. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 587—91.
 108. Ryan R. J., Lindsell C. J., Hollander J. E. et al. A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. *Ann Emerg Med* 2008; 53: 321—8.
 109. Storrow A. B., Lyon J. A., Porter M. W. et al. A systematic review of emergency department point-of-care cardiac markers and efficiency measures. *Point Care* 2009; 8: 121—5.
 110. Andersson J., Johansson L., Ladenvall P. et al. C-reactive protein is a determinant of first-ever stroke: prospective nested case-referent study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 544—51.
 111. Kaplan R. C., McGinn A. P., Baird A. E. et al. Inflammation and hemostasis biomarkers for predicting stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 344—55.
 112. Allard L., Lescuyer P., Burgess J. et al. ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and haemorrhagic stroke. *Proteomics* 2004; 4: 2242—51.
 113. Makikallio A. M., Makikallio T. H., Korpelainen J. T. et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36: 1016—20.
 114. Montaner J., Perea-Gainza M., Delgado P. et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008; 39: 2280—7.
 115. Wunderlich M. T., Hanhoff T., Goertler M. et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol* 2005; 252: 718—24.
 116. Pelsers M. M. A. L., Hanhoff T., Van der Voort D. et al. Brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain; tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem* 2004; 50: 1568—75.
 117. Anand N., Stead L. G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 213—9.
 118. Barber M., Langhorne P., Rumley A. et al. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. *Stroke* 2006; 37: 1113—5.
 119. Barber M., Langhorne P., Rumley A. et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; 35: 1421—5.
 120. Folsom A. R., Rosamond W. D., Shahar E. et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation* 1999; 100: 736—42.

Журнал входит в перечень периодических научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в котором рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.