

УДК 616.831-005:577.1:616-092.11

DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137863

Задорожна Б.В.¹, Сайко О.В.²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Роль біохімічних маркерів в патогенезі, діагностиці та прогнозуванні гострої церебральної ішемії

Резюме. В статті наведені дані літератури про сучасну виживаність та смертність від церебрального інсульту, показана роль гематоенцефалічного бар'єра та судинного ендотелію в патогенезі ушкодження мозкової тканини з подальшим розвитком запальних нейроавтоімунних порушень. Виявлено, що критерієм тяжкості інсульту є лабораторні визначення вмісту С-реактивного білка та показників прозапальних і протизапальних цитокінів. Також важливу діагностичну та прогностичну роль у динаміці перебігу інсультної хвороби відіграють нейроспецифічні білки. Визначення рівнів білка S100 та нейроспецифічної енолази дає змогу виявити ступінь вираженості уражень нейронів і клітин глії, прогнозувати клінічний перебіг і завершення захворювання, здійснювати моніторинг його лікування. Тому найважливішим аспектом фундаментальних досліджень в ангіоневрології є вивчення біохімічних зрушень при ішемії мозку, що дозволяє розширити розуміння складних механізмів патогенезу інфаркту мозку, розробити терапевтичні підходи до корекції метаболічних порушень. Отже, дослідження біохімічних маркерів дає можливість оцінити тяжкість деструктивних змін тканини головного мозку, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра, прогнозувати перебіг і завершення гострої церебральної ішемії.

Ключові слова: церебральний інсульт; післяінсультна виживаність; гематоенцефалічний бар'єр; судинний ендотелій; запальна імунна відповідь; біохімічні маркери

Церебральний інсульт є однією з важливих причин захворюваності та смертності населення в усіх країнах світу [1]. При цьому в показниках захворюваності та смертності від інсульту жителів країн із різним рівнем доходу виявлено значні відмінності. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що за останні 40 років захворюваність на церебральний інсульт в економічно розвинених країнах знизилася на 42 %, у той час як у країнах із менш високим доходом захворюваність на гострі порушення мозкового кровообігу збільшилася більш ніж на 100 % [2]. У країнах із середнім і низьким доходом на їх частку припадає 85 % смертей і 87 % втрачених років життя, пов'язаних із післяінсультною інвалідністю. Якщо сучасні тенденції захворюваності на церебральний інсульт і старіння населення будуть зберігатися незмінними, то смертність від інсульту в країнах, що розвиваються, буде збільшуватися на

20 % [3]. При цьому єдиним ефективним методом запобігання пандемії церебрального інсульту є профілактика гострих і хронічних судинних захворювань головного мозку. Через поширеність артеріальної гіпертензії, куріння, вживання міцного алкоголю, абдомінального ожиріння, низької фізичної активності та нездорового харчування в країнах Східної Європи кількість хворих на церебральний інсульт невпинно зростає [4]. На сьогодні гострі порушення мозкового кровообігу продовжують домінувати у структурі судинних захворювань головного мозку. У світі щорічно церебральний інсульт переносять близько 6 мільйонів чоловік [5]. Незважаючи на активне вивчення цієї проблеми, спеціалісти відзначають, що гострі порушення мозкового кровообігу продовжують посідати друге місце серед причин смертності, поступаючись смертності від серцево-судинних захворювань, і провідне — серед при-

чин інвалідизації дорослого населення [6–8]. У гострому періоді церебрального ішемічного інсульту смертність становить близько 35 % і збільшується до кінця першого року на 12–15 % [9]. В Україні рівень захворюваності та смертності внаслідок церебральних інсультів залишається стабільно високим і перевищує середні показники більшості європейських країн, де він становить близько 200,0 на 100 тис. населення [9, 10]. Щороку в Україні реєструється 100–110 тис. церебральних інсультів, з яких близько 57 % припадає на ішемічні інсульти [9, 11]. Аналіз захворюваності на церебральний інсульт в Україні протягом останніх десятиліть свідчить про несприятливу тенденцію до її зростання. За період 2000–2010 рр. кількість гострих порушень мозкового кровообігу в Україні зросла у 1,6 раза. З 2011 р. тенденція до зростання захворюваності на інсульт зберігається, і у 2013 р. даний показник досягнув 297,0 на 100 тис. населення [9, 12]. Як відомо, ризик розвитку церебрального інсульту підвищується зі збільшенням віку. Так, у осіб віком понад 25 років захворюваність і смертність від інсульту збільшується у 2 рази з кожним десятиліттям. На сьогодні частка осіб похилого віку у популяції становить 23–25 %, а у 2025 р., згідно з прогнозами, становитиме 30 %, що зумовить збільшення кількості хворих із гострою цереброваскулярною патологією [13]. Проведений Ю.І. Головченком аналіз фатальних наслідків інсульту протягом трьох років засвідчив, що найбільшу кількість летальних випадків зафіксовано в перші 30 діб після церебрального інсульту. Кумулятивна виживаність для всіх хворих на церебральний інсульт у перші 30 діб становила 87 %, через 6 місяців — 83 %, через 1 рік — 81 %, через 2 роки — 75 %, через 3 роки — 69 % [14]. У дослідженні привертала увагу нерівномірний розподіл показника ризику смерті за роками. Так, після виписки зі стаціонару з роками зростання смертності характерне для всіх підтипів інсульту та навіть для лакунарного і невідомого (невизначеного) підтипу, коли неврологічний дефіцит є легким або помірним. Автори припустили, що наявність гіпертонічної хвороби, метаболічних розладів, імовірного розвитку судинної деменції є чинником високого відсотку «післястаціонарних» фатальних наслідків. Проте протягом останніх кількох десятиліть спостерігається зниження смертності від інсульту в світі [12, 13], що призводить до збільшення у популяції кількості людей із наслідками інсульту. 35–40 % хворих на інсульт помирають протягом першого місяця, а серед тих, хто вижив, до повноцінної праці повертаються лише близько 10 %. На кожні 100 тис. населення припадає 600 хворих із наслідками перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, серед них близько 60 % є інвалідами [12]. У популяційному дослідженні [15] із залученням осіб, які перенесли церебральний інсульт, встановлено, що через 5 років 20 % осіб перенесли повторний інсульт.

Частота виникнення різних видів церебрального інсульту коливається. Ішемічні інсульти становлять 65–87 %, геморагічні (включаючи внутрішньомоз-

кові гематоми та субарахноїдальні крововиливи) — 10–20 %, транзиторні ішемічні атаки та інші види гострих мозкових подій — 10–15 % [16].

У розвитку інфаркту мозку велике значення мають такі патофізіологічні процеси [17]:

- зниження мозкового кровотоку;
- зниження синтезу аденозинтрифосфату;
- дисфункція каналів активного іонного транспорту;
- активація глутаматного каскаду при надлишковому вивільненні глутамату з пресинаптичних закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір;
- вивільнення кальцію з внутрішньоклітинного депо;
- активація ряду ферментів — фосфоліпази, ксантиноксидази, протеази калпаїну, а також накопичення арахідонової кислоти;
- окислювальний стрес і накопичення вільнорадикальних сполук і метаболітів кисню;
- запалення і генетично запрограмована загибель нейронів.

Церебральні ішемічні процеси супроводжуються деривацією енергетичних реакцій і накопичуванням в ушкодженій зоні недоокислених продуктів, що утворюються в умовах анаеробного гліколізу, порушенням функціонування мембранних електrolітних каналів, підвищенням проникності клітинних мембран і гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), внаслідок чого в нейрони з екстрацелюлярного простору проникає вода. Це призводить до формування вазогенного набряку. При цьому збільшується об'єм мозку, виникає внутрішньочерепний тиск. Набряк головного мозку виникає через кілька хвилин після розвитку ішемії. Вираженість набряку залежить від розмірів ішемічного ураження. Гіпоксія головного мозку через зниження мозкового кровообігу викликає ішемічний каскад патобіохімічних реакцій, що призводять до некрозу ішемізованої тканини. На молекулярному рівні етапи ішемічного каскаду опосередковуються великою кількістю білків та інших біологічно активних речовин, які переважно синтезуються в судинному ендотелії та є факторами нейрохімічної регуляції [18]. До них належать:

- низкомолекулярні сполуки (глутамат, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), допамін, оксид азоту);
- нейропептиди (ангіотензин-1, ендотелін-1, енкефаліни, натрійуретичні пептиди);
- трофічні фактори (васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), нейротропний фактор мозку (BDNF));
- цитокіни (прозапальні медіатори) — інтерлейкіни (IL-1b, IL-6, IL-10), фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α).

Експресія генів при загибелі нейронів активізує синтез прозапальних цитокінів (IL-1 спектра α і β , ФНП- α , молекул міжклітинної взаємодії, циклооксигенази-2), при якому запускаються процеси запалення в ділянці ішемії, підтримки оксидантного стресу, порушення мікроциркуляції і ГЕБ.

Критерієм тяжкості інсульту є визначення показників прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих у гострому періоді ішемічного інсульту. Так, зниження рівня ФНП- α у цереброспінальній рідині асоціюється з тяжким перебігом, а підвищення його рівня — зі сприятливим перебігом інсульту. Численними дослідженнями встановлено, що при ішемії запалення сприяє вторинним деструктивним змінам нейронів. Міграція лейкоцитів в ділянку ішемії може починатися через 30 хвилин від її початку. Лейкоцити порушують проходження еритроцитів через мікроциркуляторне русло. При цьому активація фосфоліпаз у лейкоцитах сприяє виробленню речовин, які викликають вазоконстрикцію та підсилюють агрегацію тромбоцитів. Речовини, що виробляються активованими лейкоцитами, можуть так само викликати деструктивні зміни тканини мозку. У процесі ішемії «ядро» інфаркту поступово збільшується в об'ємі. Отже, внаслідок викликаного ішемією порушення енергетичного обміну настає деполяризація нейронів, вивільняються нейромедіатори, що супроводжується підвищенням рівня внутрішньоклітинного кальцію. Це призводить до додаткового вивільнення збуджуючих амінокислот глутамату та аспартату, під впливом яких збільшується вміст внутрішньоклітинного кальцію й активація ряду ферментів. Через активацію перекисного окислення ліпідів виникає деструкція клітинних мембран, розвивається апоптоз нейронів (роз'єднання їх зв'язків з іншими нейронами). Найважливішими патологічними феноменами, що викликають деструктивні зміни мозкової тканини, є імунні реакції та запальні процеси. Складна багатокомпонентна організація імунної системи і різноманіття рівнів регуляції дають можливість розглядати її як високоорганізовану систему, зі спеціальними механізмами управління, регулювання, як внутрішньосистемними, так і міжсистемними. Роль імунної відповіді при ішемії мозку двояка. З одного боку, імунна відповідь спрямована на видалення некротизованої тканини, а з іншого — обтяжує перебіг ішемічного інсульту, збільшуючи ділянку інфаркту [19]. При порушенні ізоляції чи uszkodженні ГЕБ, що супроводжує будь-який розлад мозкового кровообігу, приховані мозкові антигени стають доступними для імунної системи організму. Вираженість імунного компоненту при судинному ураженні мозку залежить від стану імунної реактивності організму та сили антигенного подразнення, що визначається величиною і глибиною вогнища ураження.

Дотепер встановлено, що судинний ендотелій — це активна ендокринна система гуморальної регуляції гемовазкулярного гомеостазу, що бере участь у модулюванні судинного тону, регуляції транспорту розчинених речовин у судинну стінку, а також зростанні та диференціюванні ендотеліоцитів, формуванні позаклітинного матриксу, активізації хемотаксичних, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне ішемічне ураження. Крім того, ендотелій визначає баланс

профібринолітичної і протромбогенної активності крові. Секреторну здатність ендотелію стимулюють нейрогормони, медіатори та інші біологічно активні речовини (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін тощо), тромбоцитарні фактори, що виділяються при дегрануляції кров'яних пластинок внаслідок їх активації (серотонін, аденозиндифосфат, тромбін), а також зміна швидкості кровотоку, зокрема при підвищенні артеріального тиску.

Численні функції ендотелію, що визначають тромбогенність судинної стінки, запальні зміни інтими, вазореактивність, а також стабільність атеросклеротичної бляшки безпосередньо або побічно пов'язані з розвитком інфаркту головного мозку [20]. Значна увага при вивченні патогенезу ішемічного інсульту приділяється проатерогенній ендотеліопатії, що проявляється дисфункцією ендотелію як найбільш ранньою фазою uszkodження судинної стінки [21]. А вже задовго до клінічних проявів атеросклерозу в інтимі та субендотеліальній частині артерій запускається складний патогенетичний механізм формування атероми, а також внутрішньосудинної активації тромбоцитів, інших гемічних агентів, які призводять до розвитку тромбозу, що в кінцевому підсумку реалізується у вигляді гострих судинних подій.

У наш час увага приділяється метаболічним факторам, здатним викликати дисфункцію або uszkodження ендотелію. Число таких факторів збільшується в міру накопичення знань і можливостей лабораторної діагностики (фактор фон Віллебранда, С-реактивний білок, інтерлейкіни, фібриноген, фактор некрозу пухлин, тканинний активатор плазміногену тощо). Ряд дослідників зараховують ці метаболічно активні речовини до так званих неліпідних факторів ризику серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, що відіграє важливу роль в їх патогенезі та вимагає переосмислення деяких патогенетичних механізмів розвитку даної патології [22–24]. Вразливе положення ендотелію, який у вигляді моношару вкриває зсередини судинну стінку, робить його чутливим до різних впливів. На поверхні ендотелію розташовані спеціалізовані рецептори до різних макромолекул, зокрема до холестерину, ліпопротеїдів низької щільності. Так, при гіперхолестеринемії відбувається осідання на стінках судин атерогенних ліпопротеїнів, при окисленні яких вивільняються вільні кисневі радикали й утворюються окислювальні форми ліпопротеїдів низької щільності. Вони чинять пряму цитотоксичну дію і викликають uszkodження ендотелію через активізацію експресії тканинного фактора й інгібітора активації плазміногену, а також стимуляцію адгезії моноцитів до інтими судин з утворенням пінистих клітин-макрофагів, які скупчуються в субендотеліальному просторі й акумулюють ліпідди [25]. Крім того, пінисті клітини виробляють біологічно активні сполуки, включаючи хемотаксини, мітогени та фактори росту, що викликають міграцію гладком'язових клітин і фібробластів із медії

в інтиму, їх проліферацію з утворенням сполучної тканини. При процесах вільнорадикального окислення відбувається активне руйнування оксиду азоту кисневими радикалами, активізація синтезу ендотеліну-1, що призводить до ослаблення вазодилатації і посилення вазоконстрикції. Формується стійка артеріальна гіпертензія, що також модифікує морфологію і функції ендотелію. Судинний ендотелій є єдиним органом, який регулює гемодинаміку і перфузію тканин адекватно потребам кожного органу. В ендотеліальних клітинах судин середнього і великого калібру переважають синтетична і метаболічна функції, в той час як особливість будови капілярів визначає їх основну функцію — транспортну.

Високі енергетичні потреби головного мозку забезпечуються внаслідок активного транспорту кисню й енергетичних субстратів (через ГЕБ), тому що нормальне функціонування мозку можливо лише в умовах кисневого, електролітного та біохімічного гомеостазу [26]. У головному мозку особливо розвинена мікроциркуляторна судинна мережа, капіляри якої мають більш тонкий ендотелій з великим числом піноцитозних везикул і транспортних систем. Морфологічним субстратом ГЕБ у першу чергу є ендотеліальні клітини мозкових капілярів, які мають ряд особливостей і відрізняються наявністю великої кількості ущільнених міжклітинних контактів, інтрацелюлярних пор, мітохондрій, а також високою концентрацією окислювальних ферментів на своїй поверхні, що забезпечує активний двосторонній транспорт речовин між нейрональною тканиною та кров'ю [27].

Ендотеліальна дисфункція поряд зі структурно-функціональними змінами судинної стінки при артеріальній гіпертензії, атеротромбозі і гіперкоагуляції підвищують проникність ГЕБ, порушують ауторегуляцію мозкового кровообігу та збільшують імовірність ішемічного ураження головного мозку [28]. Відомо, що одним із патогенетичних механізмів нейронального ушкодження та загибелі при гострій церебральній ішемії є окислювальний стрес [29].

Негативні наслідки дисфункції ендотелію церебральних судин призводять до порушення їх судинно-рухової функції, що посилюється проліферацією судинної стінки на рівні медії, змінами структури та кількості ендотеліоцитів, посилення внутрішньою поверхнею судинної стінки адгезивних властивостей, збільшення проникності для прозапальних агентів, активації тромбоцитів і гемостатичних факторів [30]. Внаслідок цього запускається процес міграції лейкоцитів через ендотелій у тканину мозку, що веде до ураження здорових клітин нервової тканини, а також до ангіогемічного дисбалансу та збільшення ішемії мозкової тканини.

Складність і фізіологічна різноманітність патофізіологічних процесів при інсульті обумовлюють серйозну проблему існуючих діагностичних підходів, які не повною мірою забезпечують виживання і подальшу реабілітацію пацієнтів. Діагностика цере-

брального інсульту базується перш за все на методах нейровізуалізації з використанням магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії, а також на клінічній верифікації діагнозу. Останнім десятиліттям у науковій літературі активно обговорюються надійні і доступні тести для діагностики інфаркту головного мозку, визначення його етіопатогенетичних підтипів, тяжкості неврологічного дефіциту, клінічного перебігу і наслідків [31].

Нині більше уваги привертають нові напрямки в лабораторній діагностиці різних патологічних станів, поєднання яких є якісно новим підходом до вивчення патогенезу захворювань [32]. За даними сучасної наукової літератури, відзначається низка діагностичних цінностей багатьох біохімічних показників, тому пріоритетним завданням клінічної лабораторної діагностики є підвищення їх аналітичної вірогідності, а також розробка і впровадження у практику нових біохімічних маркерів — біологічно активних білків, що здійснюють специфічні функції, характерні для нервової системи [33–37]. Їх можна класифікувати за локально-структурним принципом (нейрональні, гліальні, мембраноасоційовані, цитоплазматичні тощо), а також виділити маркери, наявні в нормі і при патології. Визначення рівнів білкових біомаркерів дозволяє виявляти ризики розвитку інфаркту головного мозку, а також здійснювати його ранню діагностику, оскільки значущі зміни концентрації метаболітів часто передують тим ушкодженням церебральних структур, які можна виявити інструментальними методами. Крім того, дослідження нейроспецифічних протеїнів дає можливість прогнозувати перебіг і результат захворювання, здійснювати моніторинг його лікування [38]. Отже, найважливішим аспектом фундаментальних досліджень в ангіоневрології є вивчення біохімічних зрушень при ішемії мозку, що дозволяє розширити розуміння складних механізмів патогенезу інфаркту мозку, розробити терапевтичні підходи до корекції метаболічних порушень. Поряд із методами нейровізуалізації являється великий інтерес вивчення експресії нейроспецифічних білків як маркерів інфаркту головного мозку. Ці білки виявляються в різних тканинах, але найбільш специфічні для клітин ектодермального походження. У нормі нейроспецифічні білки наявні в сироватці крові в низьких концентраціях внаслідок природної та/або індукованої загибелі нейронів. Концентрація нейроспецифічних білків у сироватці крові та цереброспінальній рідині збільшується при різних патологічних станах — травмах, інсультах, гіпоксії, нейродегенеративних і соматичних захворюваннях, включаючи сепсис, а також нейроендокринних пухлинах, що свідчить про ураження центральної нервової системи. При цьому в клінічній практиці нейроспецифічні білки активно використовуються як маркери загибелі клітин нейроепітеліального генезу. Імуноферментний скринінг дозволяє оцінити не тільки ступінь ушкодження ГЕБ, але і процеси його репарації при динамічному спостереженні.

Нейрогліальний білок S100 — кальційзв'язуючий протеїн, специфічний для нервової тканини. Вперше S100 був виділений із тканин мозку людини і вважався білком, специфічним для гліальних клітин. Гліальні клітини — це найбільш численні клітини мозкової тканини. Підвищення вмісту білка S100В у крові відбувається при порушенні мозкового кровообігу, його рівень відображає розміри зони інфаркту мозку і є маркером ушкодження головного мозку [39]. Білок S100В може бути виявлений у дорослих з ушкодженнями тканини головного мозку різного походження, включаючи травматичні ушкодження або інсульт. Маркер є неспецифічним, реагуючи підвищенням рівня у відповідь на механічні, гіпоксичні, ішемічні, біохімічні та інші нейротоксичні чинники [40]. Слід зважати на те, що концентрація білка S100 збільшується з віком, причому у чоловіків більшою мірою, ніж у жінок. Збільшення концентрацій S100В після гострого церебрального ішемічного інсульту визначається, починаючи з 8-ї години, і досягає максимуму через 2–3 дні. Цей інтервал більший, ніж після черепно-мозкової травми. Концентрація S100В корелює з об'ємом ушкодження і неврологічними наслідками інсульту. Підвищення S100В після спонтанних субарахноїдальних крововиливів також корелює з тяжкістю патології. Так, рівень вище 0,3 мкг/л асоціюється з несприятливим перебігом. S100 вперше був виділений Б.В. Моором із клітин мозку бика в 1965 році. Згодом, з появою більш чутливих імунологічних методів, білок був виявлений у всіх хребетних, включаючи людину, і навіть у рослин. S100 вважався білком, характерним для гліальних і шванівських клітин. Свою назву він отримав через здатність залишатися в розчиненому стані (S — solution, розчинний) в насиченому розчині сульфату амонію при нейтральній рН. Дотепер виділено понад 20 різних мономерів цього білка. Два з цих мономерів — S100 α 1 β і S100 β — виявляються переважно в клітинах нейроглії (гліальні клітини — астроцити і шванівські клітини), а також в інших клітинах — меланоцитах, адипоцитах, хондроцитах, клітинах підшлункової залози, скелетних і гладких клітинах. Також вони визначаються в тканинах злоякісних утворень, наприклад меланоми і базаліоми. Ці факти дозволяють ряду дослідників вважати білок S100 маркером клітин нейроектодермального походження. Білок S100, на думку А. Маркса і Р. Аллоре (1990), бере участь у розвитку вищої нервової діяльності — навчанні, адаптації, формуванні емоцій і пам'яті [41]. Існуючі дослідження дозволяють розглядати білки S100 як один із компонентів, що забезпечує функціональний гомеостаз клітин головного мозку. Вони впливають на рівень специфічного зв'язування лігандів — ГАМК, дофаміну, серотоніну і норадреналіну з рецепторами. Для білка S100 β у фізіологічних (піко- і наномольних) концентраціях (менше 105 нг/мл) характерна функція росту і нейротрофічні властивості. Він регулює нейрогенез, підвищує експресію антиапоптотичного білка Bcl, стимулює зростання аксонів,

проліферацію астроцитів і поглинання ними глутамату. Підвищення концентрації білка супроводжується нейро- і цитотоксичними ефектами, що обумовлені різким збільшенням рівня внутрішньоклітинного кальцію. При підвищенні концентрації білка S100 β відбувається активація індуктибельної синтази оксиду азоту iNoS, збільшується секреція астроцитами інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6) і ФНП- α . Встановлено, що при окислювальному стресі білок S100 β навіть у фізіологічних концентраціях може стимулювати програмовану смерть нейронів [42]. Вважається, що в нормі (у практично здорових людей) рівень білка S100 не перевищує 90 нг/л, становлячи в середньому 54 нг/л. Також рівень білка схильний до сезонних коливань [43]. Його підвищення спостерігається при ушкодженні або некрозі астроцитів, що супроводжується пасивною секрецією білка з клітин [44]. Деякі автори розглядають білок S100 β як аналог С-реактивного білка щодо запальних захворювань головного мозку [45]. Концентрація білка S100 β у крові відносно стабільна і на відміну від рівня нейроспецифічної енолази (НСЕ) не підвищується при гемолізі. На думку ряду дослідників, рівень білка S100 швидше відображає не ушкодження нейроглії, а порушення проникності ГЕБ різної етіології. Ряд досліджень свідчать про те, що природна імунореактивність на нейрональні білки виявляється у 95 % дорослого населення. S100 не має гендерних відмінностей і підвищується з віком. Інтактний ГЕБ є проникним для аутоантитіл до антигенів головного мозку, зокрема для антитіл до білка S100. Антитіла до білка S100 можуть нейтралізувати надмірну кількість молекул білка і перешкоджати його токсичним ефектам, а також чинити нейротрофічну дію [46]. Разом із тим існує думка, що тяжкі ураження нервової системи супроводжуються високим умістом антитіл до нейрональних білків, а утворені ними імунні комплекси в підвищених концентраціях здатні вдруге ушкоджувати структурні компоненти ГЕБ і викликати автоімунне ураження мозку. У гострому періоді ураження нервової системи спостерігається збільшення вмісту аутоантитіл до білків. Існує думка, що протимозкові антитіла з'являються у сироватці крові хворих на гострі порушення мозкового кровообігу через 6–30 днів. Найбільш високий рівень протимозкових антитіл спостерігався у хворих на ішемічний інсульт. Титри антитіл залишаються високими протягом декількох тижнів, а потім поступово знижуються до нормального рівня, що збігається з регресом клінічних симптомів.

Одним із найбільш специфічних маркерів ушкодження нервової тканини є НСЕ (англ.: NSE — neuron-specific enolase). НСЕ (2-фосфо-D-гліцератгідроліаза) являє собою внутрішньоклітинний гліколітичний фермент з молекулярною масою 78 кДа, що бере участь у перетворенні 2-фосфогліцерата в фосфоенолпіруват. Нейроспецифічна енолаза існує у вигляді декількох димеризованих ізоферментів ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$), утворених із трьох типів субодиниць α , β , γ . Діагностично значущими

є гомологічні $\gamma\gamma$ - чи гетерологічні $\alpha\gamma$ -ізоферменти, які й є НСЕ. НСЕ — маркер усіх диференційованих нейронів, але може визначатися в нейроендокринних клітинах і в тих, що походять із пухлин (нейробластома, ретинобластома, феохромоцитомі тощо), а також у клітинах крові (еритроцитах, тромбоцитах, плазматичних клітинах) [47].

Вміст НСЕ в сироватці крові не перевищує 13 нг/мл (від 3 до 12,5 нг/мл) і не залежить від статі та віку пацієнтів. Якісне та кількісне визначення НСЕ в сироватці крові може дати інформацію про ступінь ушкодження нейронів і порушення цілісності ГЕБ, що мають місце при різних неврологічних захворюваннях, а також при нейроендокринних пухлинах OPUD-системи. За відсутності онкологічного захворювання підвищений рівень НСЕ в периферійній крові буде визначатися тільки в разі ушкодження нейронально-гліальних структур. Без ушкодження останніх, навіть при підвищеній проникності ГЕБ, вона буде залишатися в межах референтних показників [48, 49].

Визначення рівня нейроспецифічних білків активно використовується для оцінки стану нервової системи та прогнозування результатів лікування при великому спектрі патологічних станів. При ушкодженні нейронів внутрішньоклітинні ензими й ізоферменти потрапляють в позаклітинне середовище, що дозволяє визначити їх активність і ступінь ушкодження нервової системи. Так, визначення рівня НСЕ і білка S100 у пацієнтів з черепно-мозковими травмами показало, що в першу добу захворювання відзначалося закономірне різке підвищення їх рівня, що зберігалось протягом тривалого періоду. Рівень НСЕ залежав від тяжкості травми і був вірогідно вище у пацієнтів із важкими ушкодженнями головного мозку, що відображало ступінь ураження нейронально-гліальних структур і корелювало з виходом із невідкладного стану [50].

Дослідження, проведені у пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу, показали наявність зв'язку між рівнем білка S100 і тяжкістю стану за шкалою NIHSS, а також прогнозом перебігу захворювання [51].

Підвищення рівня нейроспецифічних білків і його зв'язок з вираженістю ендотеліальної дисфункції були виявлені і у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію [86]. Виявлення різкого підвищення рівня НСЕ і білка S100 у пацієнтів після серцево-легеневої реанімації дозволяє розглядати цей факт як маркер гіпоксично-ішемічного ушкодження нервової системи в критичному стані [52].

Для того, щоб повною мірою бути придатними для оцінки ступеня тяжкості церебрального інсульту і визначення прогнозу результатів, біохімічні маркери повинні відповідати певним вимогам:

- бути повністю незалежними від зміни концентрації інших біохімічних речовин;
- мати високу специфічність до нервової тканини (нейротропність);
- мати високу чутливість до ушкодження нервової тканини;

— пояснювати патофізіологічні механізми інсульту;

— бути прогностично значущими щодо розвитку та завершення перебігу інсульту;

— легко визначатися в біологічних середовищах при житті хворого (сироватці крові, цереброспинальній рідині);

— спосіб визначення маркера з біологічних середовищ пацієнта повинен бути простим і доступним.

Незважаючи на велику кількість набутих знань, «ідеальний» біохімічний маркер ушкодження нервової тканини при церебральному інсульті, який би відповідав усім вимогам, досі так і не знайдений. Для того, щоб повною мірою оцінити роль біохімічних маркерів у діагностиці, лікуванні та прогнозі церебрального ішемічного інсульту, необхідні подальші проспективні клінічні дослідження на великих вибірках пацієнтів, оцінка ефективності одночасного застосування комбінації різних маркерів, подальший пошук нових маркерів, які більш детально могли б пояснити патофізіологічні механізми ушкодження мозку при інсультах, а також розробка нових технологій лабораторної діагностики, які дозволили б визначати маркери ушкодження головного мозку більш простими і доступними методами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Feigin V.L. Stroke prevention in the developing world / V.L. Feigin, R. Krishnamurthi // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42(12). — P. 3655-3658.
2. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2009. — Vol. 8. — P. 355-369.
3. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2007. — Vol. 6. — P. 182-187.
4. Ezzati M. Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors / M. Ezzati, S.V. Hoorn, D.A. Lopez // *Global Burden of Disease and Risk Factors*. — New York: Oxford University Press, 2006. — P. 241-268.
5. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России / Е.И. Гусев // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2003. — № 9 (Инсульт). — С. 3-5.
6. Суслина З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводит итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2007. — № 2(1). — С. 22-28.
7. Хобзей Р.К. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине / Н.К. Хобзей, Т.С. Мищенко, В.А. Голик, Н.А. Гондуленко // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2011. — № 5(43). — С. 15-19.
8. Федин А.И. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей / А.И. Федин, С.А. Румянцев. — М., 2004. — С. 15-19.

9. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга / Ю.Я. Варакин // *Очерки ангионеврологии (под ред. чл.-кор. Суслиной З.А.)*. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 66-76.
10. Ревенько І.Л. Епідеміологія інсульту в Україні / І.Л. Ревенько // *Запорозький медичинський журнал*. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 42-47.
11. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // *Український медичинський часопис*. — 2011. — № 5(85) — С. 38-41.
12. Зозуля І.С. Основні завдання покращання надання медичної допомоги при церебральному інсульті / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // *Український медичинський часопис*. — 2014. — № 4(102). — С. 114-118.
13. Ovbiagele B. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy / B. Ovbiagele, M. Nguyen-Huynh // *Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol. 8. — P. 319-329.
14. Головченко Ю.І., Маркулан О.Л., Тренет Л.І., Ласкаржевська Н.М., Черенько Т.М. Трирічна виживаність після ішемічного інсульту: вплив підтипу, статі та віку / Ю.І. Головченко [та ін.] // *Український неврологічний журнал*. — 2009. — № 2. — С. 33-38.
15. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin [et al.] // *Lancet*. — 2014. — Vol. 383(9913). — P. 245-254.
16. AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update. A Report From the American Heart Association / S. Alan [et al.] // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 6-245.
17. Шевченко Ю.Л. Кардиогенний і ангиогенний церебральний емболічний інсульт (фізіологічні механізми і клінічні прояви) / Ю.Л. Шевченко, М.М. Одинок, А.Н. Кузнецов, А.А. Ерофеев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 13-26.
18. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature / J.J. Secades. *Rev. Neurol.* — 2012. — Vol. 54. — P. 173-179.
19. Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология. Руководство / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сениашивили. — М., 2003. — 282 с.
20. Домашенко М.А. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / М.А. Домашенко // *Неврологический журнал*. — 2007. — № 6. — С. 10-14.
21. Гавриш А.С. Проатерогенная эндотелиопатия: монография / А.С. Гавриш. — К.: Четверта хвиля, 2009. — 416 с.
22. Шушляпин О.И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии / О.И. Шушляпин, Л.Г. Кононенко, И.М. Маник // *Український кардіологічний журнал*. — 2006. — № 3. — С. 126-131.
23. Iskra T. Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease / T. Iskra, W. Turaj, A. Slowik // *Pol. Merkur. Lekarski*. — 2006. — Vol. 21, № 125. — P. 429-433.
24. Elkind M.S. High-Sensitivity C-Reactive Protein, Lipoprotein Associated Phospholipase A2, and Outcome After Ischemic Stroke / M.S. Elkind, Kr. W. Tai // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — № 166. — P. 2073-2080.
25. Boyle J.J. Macrophage Activation in Atherosclerosis: Pathogenesis and Pharmacology of Plaque Rupture / J.J. Boyle // *Current Vascular Pharmacology*. — 2005. — Vol. 3. — P. 63-68.
26. Ohtsuki S. New Aspects of the Blood-Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System / S. Ohtsuki // *Biol. Pharm. Bull.* — 2004. — № 27(10). — P. 1489-1496.
27. Smith M.W. Endocytosis at the blood-brain barrier: from basic understanding to drug delivery strategies / M.W. Smith, M. Gumbleton // *J. Drug Target*. — 2006. — № 14. — P. 191-214.
28. Abbott N.J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation / N.J. Abbott // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 5-23
29. Винчук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Винчук, М.М. Проконів. — К.: Наукова думка, 2006. — С. 41-45.
30. Verma S. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease / S. Verma, M.R. Buchanan, T.J. Anderson // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 2054-2059.
31. Jickling G.C. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol. 8, № 3. — P. 349-360.
32. Koh P.O. Proteomic analysis of focal cerebral ischemic injury in male rats / P.O. Koh // *J. Vet. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 72, № 2. — P. 181-185.
33. Вельков В.В. На пути к ранней диагностике сердечно-сосудистых событий: многомаркерные панели и ультрасенситивные тропонины / В.В. Вельков // *Медицинский алфавит. Лаборатория*. — 2011. — № 1. — С. 30-36.
34. Whiteley W. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review / W. Whiteley, M.C. Tseng, P. Sandercock // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 2902-2909.
35. Сыскина Е.Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаз у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы / Е.Н. Сыскина: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2011. — 24 с.
36. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта / А.А. Шабалина: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2011. — 31 с.
37. Wunderlich M.T. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke / M.T. Wunderlich, C.W. Wallesch, M. Goertler // *J Neurol Sci.* — 2004. — Vol. 227. — P. 49-53.
38. Heizmann C.W. S100 proteins: structure, functions and pathology / C.W. Heizmann, G. Fritz, B.W. Schafer // *Front Biosci.* — 2002. — Vol. 7. — P. 1356-1368.
39. Beer C. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke / C. Beer [et al.] // *J. Neuroinflammation*. — 2010. — Vol. 7. — P. 71 p.
40. Sen J. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? // J. Sen, A. Belli // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — Vol. 85(7). — P. 1373-1380.
41. Donato R. Function of S100 proteins / R. Donato [et al.] // *Curr. Mol. Med.* — 2013. — Vol. 13(1). — P. 24-57.
42. Morera-Fumero A.L. Summer winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance / A.L. Morera-Fumero, P. Abreu-Gonzalez, M. Henry Benitez // *Journal of Psychiatric Research*. — 2013. — Vol. 47. — P. 791-795.

43. Goncalves C.A. *Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury* / C.A. Goncalves, M.C. Leite, P. Nardin // *Clin. Biochem.* — 2008. — Vol. 41. — P. 755-763.
44. Sen J. *S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain?* / J. Sen, A. Belli // *Journal of Neuroscience Research.* — 2007. — Vol. 85(7). — P. 1373-1380.
45. Koh S.X.T. *S100B as a marker of brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise* / S.X.T. Koh, J.K.W. Lee // *Sport Medicine.* — 2014. — Vol. 44(3). — P. 369-386.
46. Poletaev A.B. *General network of natural autoantibodies as immunological Homunculus (Immunculus)* / A.B. Poletaev, L. Osipenko // *Autoimmunity Review.* — 2003. — Vol. 2(5). — P. 264-271.
47. Mehta S.S. *Biochemical serum markers in head injury: an emphasis on clinical utility* / S.S. Mehta // *Clinical Neurosurgery.* — 2010. — Vol. 57(1). — P. 134-140.
48. Lamers K.J. *Protein S100, NSE, myelin basic protein (MBP), and glial fibrillary acid protein in CSF and blood of neurological patients* / K.J. Lamers // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 15(7). — P. 261-264.
49. Шанько Ю.Г. *Специфические маркеры повреждения мозга (белок S100 и нейронспецифическая енолаза) при тяжелой черепно-мозговой травме* / Ю.Г. Шанько [и др.] // *Экстренная медицина.* — 2013. — № 1(5). — С. 40-49.
50. Jauch E.C. *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* / E.C. Jauch // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 2508-2513.
51. Wakisaka Y. *Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: research for biomarkers in ischemic stroke* / Y. Wakisaka, T. Agoa, M. Kamouchi // *Journal of the Neurological Sciences.* — 2014. — Vol. 340. — P. 75-79.
52. Einav S. *Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest* / S. Einav, N. Kaufman, N. Algur, J.D. Kark // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2012. — Vol. 60(4). — P. 304-311.

Отримано 30.03.2018 ■

Задорожня Б.В.¹, Сайко А.В.²¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина² Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Роль биохимических маркеров в патогенезе, диагностике и прогнозировании острой церебральной ишемии

Резюме. В статье приведены данные литературы о современной выживаемости и смертности от церебрального инсульта. Показана роль гематоэнцефалического барьера и сосудистого эндотелия в патогенезе повреждения мозговой ткани с развитием воспалительных нейроаутоиммунных нарушений. Доказано, что критерием тяжести инсульта являются лабораторные определения показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, С-реактивного белка. Также важную диагностическую и прогностическую роль в динамике течения инсультной болезни играют нейроспецифические белки. Определение уровней белка S100 и нейроспецифической енолазы дает возможность выявить выраженность поражения нейронов и клеток глии, прогнозировать клиническое течение, исход заболевания, осуществлять мони-

торинг его лечения. Поэтому важнейшим аспектом фундаментальных исследований в ангионеврологии является изучение биохимических нарушений при ишемии мозга, что позволяет расширить понимание сложных механизмов патогенеза инфаркта мозга, разработать терапевтические подходы к коррекции его лечения. Таким образом, исследование биохимических маркеров позволяет оценить тяжесть деструктивных изменений ткани головного мозга, нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, прогнозировать течение и завершение острой церебральной ишемии.

Ключевые слова: церебральный инсульт; постинсультная выживаемость; гематоэнцефалический барьер; сосудистый эндотелий; воспалительный иммунный ответ; биохимические маркеры

B.V. Zadorozhna¹, O.V. Saiko²¹ Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

The role of biochemical markers in the pathogenesis, diagnosis and prediction of acute cerebral ischemia

Abstract. The article presents the literature data on modern survival rate and mortality in cerebral stroke, demonstrates the role of the blood-brain barrier and vascular endothelium in the pathogenesis of brain tissue damage with subsequent development of inflammatory neuroautoimmune disorders. It is shown that the criteria of stroke severity are the laboratory parameters of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as C-reactive protein. Neuron-specific proteins also play an important diagnostic and prognostic role in the dynamics of a stroke. Evaluation of S100 protein and neuron-specific enolase levels makes it possible to deter-

mine the severity of the damage to neurons and glial cells, to predict the clinical course and outcome of the disease and to monitor its treatment. Therefore, the most important aspect of fundamental researches in angioneurology is the study of biochemical shifts in cerebral ischemia that allows expanding the understanding of complex mechanisms of brain infarction pathogenesis and developing therapeutic approaches to the correction of metabolic disorders.

Keywords: cerebral stroke; post-stroke survival rate; blood-brain barrier; vascular endothelium; inflammatory immune response; biochemical markers