
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.831–005.1–07:612.12

**БИОМАРКЕРЫ КРОВИ И СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО
ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ***С. В. Тименова***Гродненский государственный медицинский университет**

В обзоре представлены основные наиболее перспективные биомаркеры внутримозгового кровоизлияния (ВМК) крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Описана их потенциальная роль в диагностике, лечении и прогнозировании нетравматического ВМК.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, биомаркеры, спинномозговая жидкость.

**BIOMARKERS OF THE BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID IN THE DIAGNOSIS
AND PROGNOSIS OF NON-TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE***S. V. Timenova***Grodno State Medical University**

The article presents the most prospective biomarkers of intracerebral hemorrhage (ICH) of the blood and cerebrospinal fluid (CSF) and describes their potential role in the diagnosis, treatment, and prognosis of non-traumatic ICH.

Key words: intracerebral hemorrhage, biomarkers, cerebrospinal fluid.

Современные исследования показывают, что измерение уровня биомаркеров крови и СМЖ на разных этапах повреждения головного мозга при ВМК может помочь при острой диагностике и прогнозировании данного заболевания. Биомаркеры — это измеримые продукты, отражающие здоровые или патологические процессы в организме. В идеале измерение биомаркеров должно быть простым, быстрым, проводиться в легкодоступных для исследования тканях и предпочтительно недорогим [1]. Многочисленные биомаркеры крови связаны с различными патофизиологическими изменениями при ВМК и являются инструментом для диагностики, мониторинга, лечения, стратификации риска.

Выделяют несколько типов биомаркеров:

- 1) диагностические;
- 2) этиологические;
- 3) прогностические.

Диагностические биомаркеры позволяют достоверно провести различие между пациентами с ВМК, инфарктом мозга и инсультимилирующими состояниями (эпилептические припадки, мигрень, синкопе, метаболические расстройства) [2]. Этиологические биомаркеры позволяют дифференцировать внутримозговые кровоизлияния вследствие различных причин: артериальной гипертензии, амилоидной ангиопатии, кровоизлияния вследствие длительного приема антикоагулянтов. Прогностические био-

маркеры являются потенциальными предикторами осложнений, смертности, неблагоприятных функциональных исходов при ВМК [3].

К основным биомаркерам диагностики ВМК крови относят глиальный фибриллярный кислый белок, S100B/RAGE, ApoC-III, β -амилоид.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) вырабатывается астроцитами и эндимальными клетками. Его концентрация значительно увеличивается в сыворотке крови пациентов в результате некротического разрушения клеток головного мозга. Небольшое количество этого белка обнаружено в контрольной группе здоровых людей. Повышение его концентрации в плазме крови отмечается у пациентов с инфарктом мозга, но наиболее высокая его концентрация обнаружена у лиц с ВМК в остром периоде [4].

S100B — относится к семейству димерных кальций-связывающих белков, RAGE — рецептор конечных продуктов глубокого гликозилирования является представителем супергенного семейства молекул иммуноглобулинов и играет главную роль в процессах развития и прогрессирования атеросклероза и сосудистого воспаления. Последнее крупное научное исследование показало возможности панели биомаркеров S100B/RAGE в диагностике геморрагического и ишемического инсультов. В образцах крови пациентов через 6 ч после начала

клинической симптоматики белок S100B был выше, тогда как уровень RAGE был ниже у пациентов с ВМК по сравнению с имеющими инфаркт мозга [5].

АроС-III — член семейства аполипопротеинов, вырабатываемых в печени. Он встречается в основном при очень низкой плотности липопротеина и связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В небольшом исследовании «случай-контроль» у пациентов с инфарктом мозга через 6 ч от начала симптоматики в плазме крови была обнаружена относительная избыточная экспрессия АроС-III по сравнению с пациентами с ВМК [6].

К основным диагностическим биомаркерам ВМК в СМЖ относят белок S100B, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (α -Inx), белки нейрофиламентов, нейронспецифическая энолаза (NSE), β - и γ -синуклеины (β , γ -Syn).

Нейронспецифическая энолаза (NSE) — изоформа фермента энолазы, необходимого для осуществления гликолиза. В норме NSE присутствует в больших количествах центральной и периферической нервной системы. Ее концентрация повышается при повреждении нервной ткани. S100B и NSE — это наиболее широко исследованные нейромаркеры. Значительное повышение их концентрации в образцах СМЖ отмечается у пациентов с ВМК и субарахноидальным кровоизлиянием [7, 8, 9].

Основной белок миелина — это один из главных компонентов внутреннего слоя оболочки миелина. Концентрации основного белка миелина и GFAP показали значительные различия в образцах СМЖ пациентов с ВМК и инфарктом мозга. Значительное повышение их концентрации обнаружено у пациентов с ВМК [10].

Белки нейрофиламентов — промежуточные филаменты нервных клеток, состоят из трех белков, очень сходных между собой и отличающихся только длиной С-концевого домена. Повышение концентрации обнаружено у пациентов с ВМК [11].

β - и γ -синуклеины относятся к семейству синуклеиновых белков. β -синуклеин экспрессируется в основном в головном мозге и локализуется в пресинаптических нервных окончаниях. Последние исследования показали их повышение в СМЖ у пациентов с ВМК [10].

К этиологическим биомаркерам относят β -амилоид. Это амилоидный белок, который откладывается в виде бляшек в артериях малого и среднего калибра головного мозга пациентов. Последние исследования показали, что у пациентов с ВМК, связанным с церебральной амилоидной ангиопатией, уровень амилоидного белка достоверно выше по сравнению с показателем в контрольной группе [12].

К основным прогностическим биомаркерам крови и СМЖ относят матричные металлопротеиназы (MMP-9), В-тип натрийуретического пептида (BNP), белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1), глутамат, растворимый Fas белок (S-Fas), белок S100B, нейронспецифическая энолаза (NSE), цитокины, уровень глюкозы в крови, LDL-холестерин.

Матричная металлопротеиназа 9 (ММП-9) представляет собой протеазу, индуцированную тромбином крови, что увеличивает проницаемость капилляров, нарушает ГЭБ и является нейротоксичным в результате разрушения эндотелия базальной мембраны и внеклеточного матрикса. С другой стороны, ММП-9 способствует с помощью стимуляции ангиогенеза реконструкции, миграции клеток и фагоцитозу. В небольшом когортном исследовании было установлено повышение MMP-9 после ВМК [13]. В случае глубокого кровоизлияния MMP-9 достоверно коррелирует с размером отека и неврологического ухудшения. Другими большими когортными исследованиями обнаружено, что высокий уровень MMP-9 коррелирует с ростом гематомы [14].

В-тип натрийуретического пептида (BNP) является гормоном, вырабатываемым в гладкомышечных клетках сердца при сокращении. Последние исследования показывают, что BNP играет роль в прогрессировании нейрональных повреждений, включая повреждения при ВМК. В небольшом когортном исследовании показано, что уровень BNP в крови пациентов коррелирует с оценкой ВМК и является независимым предиктором исходов при их выписке из стационара [15].

Белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) принадлежит к семейству семикарбазид-чувствительных аминов оксидазы (SSAO), фермент участвует в процессе миграции клеток иммунной системы. Его можно обнаружить на клеточной поверхности или растворенным в сыворотке. Низкий уровень VAP-1 независимо предсказывает неврологическое ухудшение через 48 ч после начала ВМК [16].

Глутамат является важным нейромедиатором здоровой центральной нервной системы и становится патологическим, вырабатываемым в экзитоотоксическом количестве некротическими астроцитами при наступлении ВМК. Недавними исследованиями установлено, что он является независимым предиктором неблагоприятного неврологического исхода через 3 месяца после начала ВМК и положительно коррелирует с редуцированным размером полости [14].

Растворимый Fas (S-Fas) является вариантом молекулярного сращивания продуктов сигналов апоптоза Fas-рецептора/лиганда, принадлежит к семейству фактора некроза опухоли. Исследования показали, что S-Fas достоверно

ниже у пациентов с ВМК, чем у здоровых людей в течение 24 ч после начала симптомов. Кроме того, исходно низкий S-Fas оказался независимым прогностическим фактором роста отека вокруг опухоли [17].

В небольшом исследовании «случай-контроль» плазменный S100B был достоверно выше у пациентов с ВМК в течение 3 суток с момента развития клинической симптоматики по сравнению с контрольной группой и являлся независимым прогностическим фактором 1-недельной летальности. Кроме того, еще одно когортное исследование показало, что S100B может быть независимым предиктором неврологического функционального исхода при выписке у пациентов с ВМК [18].

Повышение белка S100B и нейронспецифической эналазы (NSE) в образцах СМЖ коррелирует с неблагоприятным исходом у пациентов с ВМК [10].

Крупное когортное исследование показало существенную связь между уровнем глюкозы в крови при поступлении и 30-дневной смертностью. Даже после исключения пациентов с сахарным диабетом из исследования уровень глюкозы в крови у них оказался независимым фактором риска для 30-дневной смертности. Уровень глюкозы повторно измеряли в течение 30 дней и обнаружили увеличение долгосрочной смертности с каждым квартилем глюкозы. Эти результаты означают важность раннего измерения и необходимость мониторинга уровня глюкозы у пациентов с ВМК и у всех тяжелобольных пациентов [19].

К прогностическим биомаркерам относят также маркеры воспаления. Являясь частью воспалительного ответа, цитокины (TNF α , IL-6, IL-10, и IL-11), белки острой фазы, иммунные клетки (периферические лейкоциты), ICAM (член семейства иммуноглобулинов) и высокомолекулярный белок группы В1 (HMGB) играют переменную роль в развитии ВМК, будучи вовлеченными в разрыв сосудов, дальнейшее кровоизлияние и некроз, а в последующем также содействующие восстановлению. Следовательно, многие из них коррелируют с тяжестью инсульта в острой фазе. Высокий уровень TNF α , IL-6, ICAM, HMGB-1 в плазме является независимым прогностическим фактором раннего роста гематомы у пациентов с ВМК и связан с повышенным риском смертности и плохого функционального исхода через 3 месяца [14, 20], IL-10 — специфичный и независимый предиктор неблагоприятного 30-дневного функционального исхода [21]. В большом когортном исследовании установлено, что повышение в крови С-реактивного белка (CRP) было независимо связано с повышением 30-дневной летальности после ВМК и даже улучшило на 8 % точность оценки по модели Хемфилла [22].

Недавнее когортное исследование продемонстрировало независимую корреляцию между низким уровнем липопротеидов низкой плотности в крови и ростом гематомы через 24 ч и между ранним неврологическим ухудшением и смертностью через 3 месяца. В более ранних исследованиях было показано, что низкий уровень LDL-холестерина и общего холестерина также прогнозируют высокий риск смертности после ВМК [23].

Несмотря на активный интерес исследователей и клиницистов к проблеме биомаркеров ВМК, вопрос об установлении их перечня, пригодного для применения в повседневной клинической практике, остается нерешенным. Так, в последних версиях рекомендаций Европейской организации по борьбе с инсультом [24] и Американской ассоциации по борьбе с инсультом [25] отсутствуют указания об использовании биомаркеров при ведении пациентов с ВМК. В ряде случаев это связано со сложностью выполнения соответствующего биохимического анализа вне исследовательского центра; в других случаях — с недостаточной чувствительностью и специфичностью предлагаемого метода. Поиск новых биомаркеров ВМК для внедрения в клиническую практику остается актуальной проблемой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Henley, S. Biomarkers for neurodegenerative diseases / S. Henley, G. Bates, S. Tabrizi // *Curr. Opin. Neurol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 698–705.
2. Tuntiyatom, L. Identification of stroke mimics among clinically diagnosed acute strokes // L. Tuntiyatom, P. Saksornchai, S. Tunlayadechanont // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2013. — Vol. 96. — P. 1191–1198.
3. Bettermann, K. Biomarkers for stroke: in search of fingerprints / K. Bettermann // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 20. — P. 173–176.
4. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke / F. Dvorak [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27. — P. 173–176.
5. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway / J. Montaner [et al.] // *Proteomics.* — 2009. — Vol. 75. — P. 4785–4765.
6. ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke / L. Allard [et al.] // *Proteomics.* — 2009. — Vol. 4. — P. 2242–2251.
7. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage / S. Moritz [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2010. — Vol. 22. — P. 21–23.
8. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern / A. Petzold [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 61(3). — P. 281–285.
9. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage / P. Delgado [et al.] // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37(11). — P. 2837–2839.
10. Identification of Novel Biomarkers of Brain Damage in Patients with Hemorrhagic Stroke by Integrating Bioinformatics and Mass Spectrometry-Based Proteomics / E. Martinez-Morillo [et al.] // *J. Proteome Res.* — 2014. — Vol. 14. — P. 969–981.
11. Axonal pathology in subarachnoid and intracerebral hemorrhage / A. Petzold [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 2005. — Vol. 22(3). — P. 407–411.
12. Plasma beta-amyloid levels in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke / M. Hernandez-Guillamon [et al.] // *Neurodegener. Dis.* — 2012. — Vol. 10. — P. 320–323.

13. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage / S. Abilleira [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2003. — Vol. 99. — P. 65–70.
14. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage / Y. Silva [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 86–92.
15. *Sviri, G.* Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury / G. Sviri, J. Soustiel, M. Zaaroor // *Acta Neurochir (Wein).* — 2006. — Vol. 148. — P. 529–533.
16. VAP-1/SSAO plasma activity and brain expression in human hemorrhagic stroke / M. Hernandez-Guillamon [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 33. — P. 55–63.
17. Fas system activation in perihematomal areas after spontaneous intracerebral hemorrhage / P. Delgado [et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 1730–1734.
18. S100B and brain natriuretic peptide predict functional neurological outcome after intracerebral haemorrhage. M. James [et al.] // *Biomarkers.* — 2009. — Vol. 14. — P. 388–394.
19. Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study / S. Lee [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. 429–434.
20. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage / J. Castillo [et al.] // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58. — P. 624–629.
21. Molecular biomarker of inflammatory response is associated with rebleeding in spontaneous intracerebral hemorrhage / K. Wang [et al.] // *Eur. Neurol.* — 2011. — Vol. 66. — P. 322–327.
22. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score / M. Di Napoli [et al.] // *Eur. Neurol.* — 2012. — Vol. 5. — P. 52–57.
23. Serum low-density lipoprotein cholesterol level predicts hematoma growth and clinical outcome after acute intracerebral hemorrhage / D. Rodriguez-Luna [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 2447–2452.
24. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage / T. Steiner [et al.] // *Int. J. Stroke.* — 2014. — Vol. 9. — P. 840–855.
25. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / L. B. Morgenstern [et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — P. 2108–2129.

Поступила 02.04.2015

УДК 616.126.4: 616.12-073.97

ПРОПЕДЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОНИМАНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ПРОВОДИМОСТИ И ЕЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОТОБРАЖЕНИЯ

Л. И. Друян, А. Л. Калинин, Н. Б. Кривелевич

Гомельский государственный медицинский университет

Предлагаются два варианта трактовки и понимания атриовентрикулярной проводимости в процессе обучения студентов электрокардиографии. Рассматривается электрокардиографическое отображение проведения импульса возбуждения по проводящей системе и миокарду.

Ключевые слова: атриовентрикулярная проводимость, электрокардиограмма, сердечные блокады.

PROPEDEUTICS ASPECTS OF UNDERSTANDING OF ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION AND ITS ELECTROCARDIOGRAPHIC REFLECTION

L. I. Druyan, A. L. Kalinin, N. B. Krivelevich

Gomel State Medical University

The work offers two variants of explanation and understanding of atrioventricular conduction while teaching students how to interpret electrocardiography and considers the electrocardiographic reflection of the transmission of the excitation impulse throughout the cardiac conduction system and the myocardium.

Key words: atrioventricular conduction, electrocardiogram, heart blocks.

В разных пособиях [1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 13], руководствах [9], учебниках по пропедевтике внутренних болезней [2, 4, 6, 14, 15] имеются некоторые различия в трактовке атриовентрикулярной (АВ) проводимости. На ранних этапах изучения клинической электрокардиографии это вызывает у студентов трудности. Поэтому имеется необходимость их разъяснения на пропедевтическом уровне, что будет содействовать облегчению понимания электрокардиографического метода исследования.

Общеизвестно, что биоэлектрический импульс из синоатриального (синусового) узла распространяется сначала на правое, а затем на левое предсердие, охватывая их возбуждением, проходит атриовентрикулярный узел и

далее по пучку Гиса и его ножкам, волокнам Пуркинью достигает миокарда желудочков сердца (рисунок 1).

В миокарде желудочков возбуждение распространяется от эндокарда к эпикарду. Скорость движения импульса по предсердиям составляет 1 м/с, по атриовентрикулярному узлу — 0,2 м/с, ножкам пучка Гиса — до 3–4 м/с и в волокнах Пуркинью — до 5 м/с. По миокарду желудочков эта скорость составляет 0,8–0,9 м/с.

Распространение импульса по проводящей системе сердца отражается на электрокардиограмме (ЭКГ) зубцами, сегментами и интервалами (рисунок 2). Следует отметить, что активация синусового узла на ЭКГ ничем не проявляется.