

УДК 616.831-005.1

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

© 2015 г. ¹И. А. Кадырова, ¹Ф. А. Миндубаева, ²⁻⁴А. М. Гржибовский

¹Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан; ²Норвежский институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; ³Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия; ⁴Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

В современном мире одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации населения принадлежит инсультам. Средняя частота летального исхода в течение первых 30 дней после инсульта колеблется в пределах от 17 до 34 %. В течение первого года умирают примерно 50 % больных. Только у 20 % перенесших инсульт полностью восстанавливаются все функции, в то время как 80 % навсегда остаются инвалидами.

Наряду с вопросами профилактики возникновения инсульта, его лечения и реабилитации актуальным является аспект прогнозирования исхода в постинсультном состоянии. Наиболее простыми и доступными средствами для прогнозирования исхода в постинсультном периоде являются прогностические модели и шкалы.

Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, проблема прогнозирования исхода инсульта до сих пор остается актуальной. За последние 10 лет была углубленно изучена прогностическая ценность некоторых шкал, получены новые сведения о биомаркерах, появление которых в крови коррелирует с исходом инсульта и которые в перспективе могут использоваться в прогностических моделях. Информация не всегда доступна для врачей и исследователей в силу своей разрозненности и наличия языкового барьера, поэтому данный систематический обзор был проведен с целью анализа и объединения имеющихся сведений о методах прогнозирования исхода инсульта за последние 10 лет.

В статье представлен анализ методов прогнозирования исхода у пациентов в постинсультном периоде. В исследование включались полнотекстовые публикации на английском языке за последние 10 лет, описывающие шкалы или модели, предсказывающие исход в постинсультном состоянии. Было идентифицировано 668 источников в базах данных MEDLINE и SCOPUS. После скрининга из них было отобрано и включено в исследование 35 статей.

Ключевые слова: мозговой инсульт, исход, прогнозирование, биомаркеры, клинические шкалы

PREDICTION OF OUTCOMES AFTER STROKE: A SYSTEMATIC REVIEW

¹I. A. Kadyrova, ¹F. A. Mindubaeva, ²⁻⁴A. M. Grjibovski

¹Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan; ²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ⁴International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

In the contemporary world one of the leading causes of death and disability of the population belongs to the stroke. The average frequency of death within the first 30 days after stroke varies from 17 % to 34 %. During the first year about 50 % of patients die. Only 20 % of stroke survivors recover completely, while 80 % of these patients are permanently disabled.

Along with the issues of stroke's prevention, treatment and its rehabilitation, it is a relevant aspect to predict the outcome of the patient in the post-stroke condition. It is known that the timely prediction of the cerebral stroke's outcome allows to avoid patient's death and to reduce the neurological deficit in case of correct appointment. Predictive models and scales are the simplest and most accessible instrument for estimating the patient's condition and predicting the outcome after stroke.

Despite a considerable quantity of studies in this area the problem of forecasting the stroke's outcome is still relevant. Over the past 10 years the predictive value of some clinical scales has been further investigated, new information about biomarkers has been obtained, whose appearance in the blood correlates with the outcome of stroke, and which could potentially be used in predictive models. The information is not always available for physicians and researchers because of the presence of fragmentation and a language barrier. So the aim of this systematic review was analyzing and combining the available information of the methods predicting the stroke's outcome in the past 10

This review article presents an analysis of methods predicting the outcome in patients after stroke. The study included full-text publications in the English language for the last 10 years, describing the scales or models predicting the post-stroke's outcome in patient. We studied 668 sources in databases MEDLINE, SCOPUS, describing the clinical scales or prediction models that use serum biomarkers as predictors. After screening, 35 articles were selected and included in the analysis.

Key words: cerebral stroke, outcome, prediction, biomarkers, clinical scales

Библиографическая ссылка:

Кадырова И. А., Миндубаева Ф. А., Гржибовский А. М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта // Экология человека. 2015. № 10. С. 55–64.

Kadyrova I. A., Mindubaeva F. A., Grjibovski A. M. Prediction of Outcomes after Stroke: a Systematic Review. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 10, pp. 55-64.

Мозговой инсульт является одной из важнейших медицинских и социальных проблем во всем мире, что обусловлено высоким уровнем смертности и инвалидизации [20, 22]. В 2014 году от острого на-

рушения мозгового кровообращения в мире умерли 6,7 млн человек [33]. С 2004 года инсульт был объявлен глобальной эпидемией.

По данным ВОЗ, заболеваемость инсультами за

последние 10 лет возросла от 1,5 до 5,1 на 1 000 населения [33]. V. L. Feigin et al. проанализировали материалы 56 популяционных исследований с целью изучения динамики уровня заболеваемости инсультами [16]. Было обнаружено, что за последние 40 лет в странах с высоким уровнем дохода на душу населения заболеваемость инсультами увеличилась на 42 %, в то время как в странах со средним и низким уровнем доходов — более чем на 100 % [3]. В период 2000—2008 годов разница в заболеваемости инсультами в экономически развитых и неразвитых странах впервые превысила 20 % [16].

Средняя частота летального исхода в течение первых 30 дней после инсульта колеблется в пределах от 17 до 34 %. В течение первого года умирают примерно 50 % больных, т. е. каждый второй заболевший [2]. В 2009 году Johnston с соавт. провели систематический обзор, в котором проанализировали обусловленную инсультами смертность в 192 странах [26]. На первом месте по уровню смертности от инсультов из изученных 192 стран находится Россия (251 на 100 тыс. населения). Такие развитые страны, как Австралия, США, Канада, Швейцария, занимают последние места (184, 186, 189 и 191-е соответственно). В США и Великобритании инсульт занимает третье место среди причин смертности, ежегодно поражая 750 тыс. человек, 30 % из которых погибают в течение первого года [3, 4].

Наряду с высокой смертностью нарушения мозгового кровообращения являются ведущей причиной инвалидизации. Только у 20 % перенесших инсульт полностью восстанавливаются все функции, в то время как 80 % данных пациентов навсегда остаются инвалидами [2]. К наиболее частым последствиям инсульта относят развитие двигательных расстройств (до 80 %) и когнитивных нарушений (40–70 %), которые в значительной степени снижают качество жизни пациентов [9, 31].

Изучение динамики заболеваемости за последние десятилетия указывает на существование стойкой тенденции к росту, который составляет 0,5–1 % в год [1].

Для эффективного лечения острого нарушения мозгового кровообращения необходимо быстрое и точное установление диагноза, оценка состояния больного и прогноз вероятного исхода. Исход инсульта зависит от его этиологии, локализации, размеров очага поражения, состояния церебральной гемодинамики, возраста больного, сроков начала интенсивной терапии, наличия сопутствующих заболеваний и от многих других факторов [2].

С целью предотвращения инвалидизации и проведения адекватных реабилитационных мероприятий необходимо использовать инструменты, прогнозирующие исход в постинсультном состоянии. Известно, что своевременное прогнозирование исхода мозгового инсульта позволяет при назначении корректного лечения избежать летального исхода для больного и уменьшить неврологический дефицит [1]. Наиболее

простым и доступным средством для оценки состояния больного и прогнозирования исхода в постинсультном периоде являются прогностические модели и шкалы.

При разработке диагностических шкал и моделей решают следующие задачи: выбор наиболее значимых параметров оценки состояния пациента; объединение этих параметров в единую модель, обладающую достаточной прогностической способностью (высокой чувствительностью и специфичностью).

За последнее десятилетие было разработано несколько диагностических шкал и прогностических моделей, предсказывающих исход инсульта. Многие исследователи предлагают ориентироваться на те или иные новые биомаркеры для диагностики инсульта и прогнозирования его исхода.

Целью этого систематического обзора является анализ методов прогнозирования исхода у пациентов в постинсультном периоде для определения перспективных направлений развития.

В исследование включались полнотекстовые публикации на английском языке за последние 10 лет, описывающие шкалы или модели, предсказывающие исход в постинсультном состоянии. Большое количество работ, посвященных прогнозированию исхода инсульта, выполнено на русском языке, но для ознакомления исследователей и клиницистов с данными англоязычных авторов в исследовании рассматривались работы на английском языке. До 2004 года были опубликованы следующие системные обзоры: The American Heart Association Stroke Outcome Classification [34], Stroke, Long-Term Outcome after Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack [21], Standardizing stroke assessment using the National Institutes of Health Stroke Scale [14], Outcome measures in stroke [50], предоставляющие исчерпывающую информацию. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, проблема прогнозирования исхода инсульта до сих пор остается актуальной. За последние 10 лет была углубленно изучена прогностическая ценность некоторых шкал, получены новые сведения о биомаркерах. Информация не всегда доступна для врачей и исследователей в силу разрозненности и наличия языкового барьера, поэтому данный систематический обзор был проведен с целью анализа и объединения имеющихся сведений о методах прогнозирования исхода инсульта за последние 10 лет.

Написание систематического обзора осуществлялось согласно требованиям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Поиск проводился в базах данных MEDLINE, SCOPUS. Запрашивались следующие ключевые слова и их комбинации: “prognostic model AND stroke”, “mathematical model AND stroke”, “stroke AND outcome”, “diagnostic scale AND stroke”. Было идентифицировано 668 статей, из них 35 включены в исследование.

Дизайн отбора статей представлен следующей схемой (рисунок).

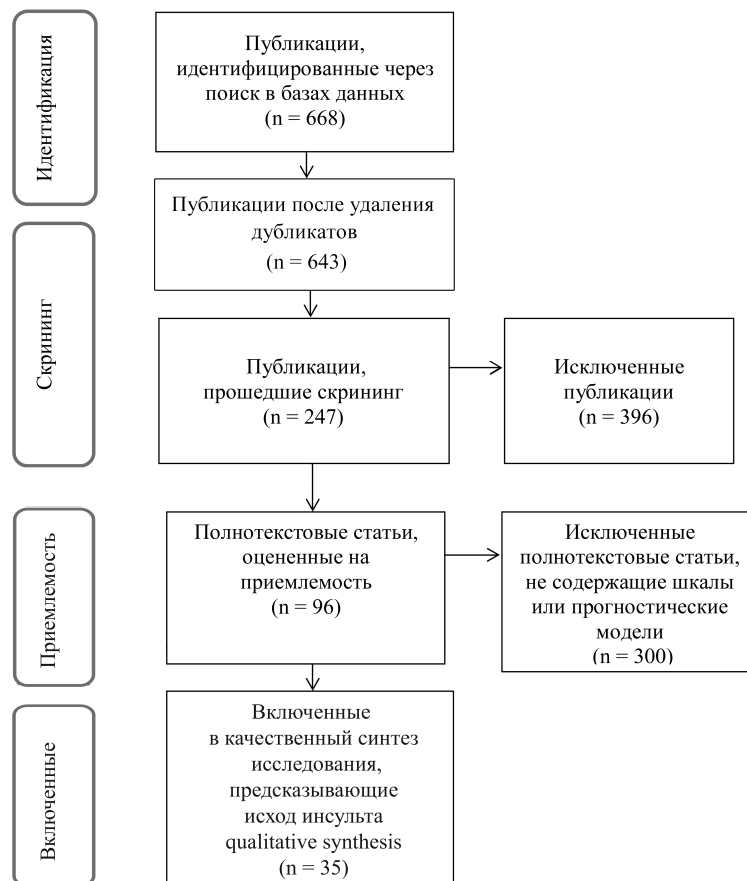


Рис.1 Дизайн отбора статей

Клинические шкалы, прогнозирующие исход перенесенного пациентом инсульта

Существует большое количество клинических шкал, определяющих тяжесть состояния пациента и предполагаемый исход [18]. В разработке их обычно используются такие статистические методы прогнозирования, как логистическая регрессия, регрессия Кокса, модель Маркова. Эти шкалы относят к прогностическим моделям.

Для клиницистов, применяющих шкалы, важным критерием является: точный прогноз исхода при использовании актуальных и доступных параметров в модели из-за ограниченных ресурсов. Для разработчиков шкал ключевым параметром является: наличие гибкой статистической модели, подходящей для разного вида данных, и наличие процедуры ее проверки [28].

Наиболее часто используемыми в мировой практике шкалами являются: Guy's Prognostic Score (GPS), Canadian Neurological Score (CNS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Scandinavian stroke scale (SSS).

Шкала NIHSS оценивает тяжесть состояния больного от 0 до 42 баллов (0 определяет отсутствие неврологического дефицита, в то время как 42 – кому) [20]. Количество баллов выше 25 обозначает наличие очень серьезного повреждения, 15–25 баллов – серьезное нарушение, 5–15 – повреждение средней

тяжести, менее 5 – незначительное повреждение. Суммарный балл по шкале позволяет ориентировочно прогнозировать исход заболевания. Так, при оценке менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через год составляет 60–70 %, а при оценке более 20 баллов – 4–16 % [10].

Шкала CNS оценивает 6 клинических признаков, и значение менее 4,5 балла прогнозирует неблагоприятный исход.

Шкала GHS использует 10 параметров для оценки исхода и прогнозирует вероятность восстановления пациента после инсульта: полного, частичного или отсутствия восстановительных процессов.

Суммарное количество баллов по Скандинавской шкале имеет диапазон от 0 (смерть больного) до 60 (отсутствие изменений в неврологическом статусе). Шкала характеризует прогрессирование инсульта.

Шкала Рэнкина (RS) была разработана для оценки функциональных исходов перенесенного инсульта. Ноль баллов определяет отсутствие симптомов, 6 – смерть пациента. Позднее была разработана модифицированная шкала Рэнкина (mRS), которая используется для оценки степени инвалидизации пациента, перенесшего инсульт.

Шкала Бартела (IB) оценивает степень инвалидизации и возможность самообслуживания. Результат от 0 до 45 баллов соответствует тяжелой инвалидизации, 100 баллов – норме.

Эти шкалы используются на протяжении острого и восстановительного периодов инсульта для определения отдаленного клинического исхода.

Не существует единого мнения об эффективности и прогностической способности клинических шкал. При проведении исследований для объективизации выраженности неврологических нарушений у больных применяют несколько взаимодополняющих шкал. В исследованиях [8, 19] представлены данные о специфичности и чувствительности систем NIHSS, CNS, GHS, SSS, mRS, IB (таблица). Тем не менее наибольшую чувствительность и специфичность продемонстрировала комбинированная система POLYCLASS, разработанная авторами [8] на базе регрессионной модели. Использование метода логистической регрессии позволило авторам создать гибкую модель, способную к адаптации.

Показатели чувствительности и специфичности шкал NIHSS, CNS, GHS, POLYCLASS, SSS, mRS, IB

| Шкала | Характеристика | Значение, % |
|-----------|------------------|-------------|
| NIHSS | Чувствительность | 92,2 |
| | Специфичность | 64,6 |
| CNS | Чувствительность | 88,2 |
| | Специфичность | 43,6 |
| GHS | Чувствительность | 92,2 |
| | Специфичность | 54,0 |
| POLYCLASS | Чувствительность | 90,2 |
| | Специфичность | 75,8 |
| SSS | Чувствительность | 84,0 |
| | Специфичность | 89,0 |
| mRS | Чувствительность | 85,6 |
| | Специфичность | 91,7 |
| IB | Чувствительность | 87,0 |
| | Специфичность | 91,0 |

Комплексное использование балльных шкал или комбинированных систем даст возможность улучшить прогнозирование исхода в постинсультном периоде и оценить эффект проводимой терапии.

Биомаркеры в прогнозировании исхода инсульта

Исследователи широко используют биомаркеры для прогнозирования исходов в постинсультном состоянии, благодаря чему многие маркеры начинают применяться в рутинных клинических обследованиях. Биомаркеры согласно [32] — это любая измеряемая физиологическая величина или субстанция, прогнозирующая проявление или исход заболевания. Выделяют следующие виды маркеров, изучаемых при инсульте: физиологические, маркеры, основанные на методах визуализации, электрофизиологические, гистологические, генетические, сывороточные и нейрональные.

К физиологическим маркерам относят артериальное давление, температуру тела и т. д. [45].

Методы нейровизуализации (компьютерная, магнитно-резонансная томография) применяются в постановке диагноза «инсульт» и прогнозируют возможный исход в зависимости от объема и локации повреждения головного мозга [12, 43, 44].

Электрокардиологические маркеры, относимые к электрофизиологическим, позволяют определить возможность возникновения кардиогенного инсульта. Существуют работы, посвященные определению неблагоприятного исхода при наблюдении P-волн на ЭКГ.

При таком заболевании, как васкулит, которое может стать этиологическим фактором инсульта, может быть проведено гистологическое исследование.

Применяются генетические исследования, которые позволяют выявить индивидуальную предрасположенность к кардиоваскулярной патологии и определить ее течение [23].

Широкое применение нашли сывороточные маркеры ввиду доступности биоматериала и большой диагностической ценности. Потребность в их использовании для диагностики мозговых инсультов возникла после того, как появились доказательства недостаточной прогностической ценности большинства процедур после манифестации события. Для постановки диагноза «инсульт» и прогнозирования его исхода используются следующие сывороточные биомаркеры: воспалительного каскада, факторы гемостаза, маркеры, специфичные для глиальных клеток и нейронов.

В данном систематическом обзоре отобраны сывороточные биомаркеры, коррелирующие с исходом инсульта. Чувствительность и специфичность биомаркеров не оценивалась, но в перспективе они могут использоваться в прогностических моделях.

Нейрональные биомаркеры

Нейрональная энлаза (НСЭ) — фермент, участвующий в реакциях гликолиза. Выделяют три типа энлаз, среди которых нейронспецифическая. При нейроэндокринных и легочных опухолях возможно увеличение концентрации НСЭ ввиду секреции ее этими тканями. Уровень НСЭ повышается в крови при ишемическом и геморрагическом инсульте, травматическом повреждении мозга. Наивысшая концентрация НСЭ наблюдается через 4–8 часов после повреждения мозга и коррелирует со шкалой NIHSS. Однако взаимосвязи между объемом повреждения и уровнем НСЭ в сыворотке не замечено [24]. По мнению ряда исследователей, такие нейробиохимические маркеры, как НСЭ, не способны продемонстрировать существенных преимуществ перед традиционными факторами риска, клиническими шкалами, методами визуализации в отношении пациентов с мозговым инсультом [49].

Тау-протеин известен в основном благодаря своим диагностическим свойствам при нейродегенеративных заболеваниях. Он является структурным компонентом микротрубочек нейронов и при повреждении мозга обнаруживается в крови и спин-

но-мозговой жидкости [24]. Уровень тау-протеина увеличивается медленно, и лишь в отдаленное время после инсульта его значения коррелируют с объемом повреждения мозговой ткани и клинической тяжестью течения инсульта. Такая же картина характерна и для спинно-мозговой жидкости [48].

Глиальные биомаркеры

S100-β — маркер, прочно вошедший в лабораторную диагностику благодаря своей ЦНС-специфичности. Это Са-связывающий белок, синтезируемый астроцитами при нейротравме, нейродегенеративных процессах, ишемических и геморрагических инсультах. *S100-β* задействован в процессах эксайтотоксичности. Этот пептид в низких концентрациях блокирует NMDA-рецепторы, оказывая нейропротективное действие. Как показывает [32], *S100-β* в высоких концентрациях оказывает провоспалительное действие и запускает синтез провоспалительных цитокинов, что приводит к апоптозу нейронов [32].

В основном этот маркер используется для диагностики ишемического инсульта. Концентрация *S100-β* в сыворотке крови нарастает в первые 2 суток и достигает максимальных значений в 2–4 дня. Значение *S100-β* коррелирует с размером инфаркта мозговой ткани, клинической тяжестью и показателями NIHSS, поэтому этот маркер удобен для прогнозирования исхода и возможной реабилитации пациента. Помимо этого повышенные значения *S100-β* могут прогнозировать геморрагическую трансформацию ишемического инсульта после терапии антикоагулянтами и антиагрегантами. Наличие высоких концентраций *S100-β* в сыворотке крови при геморрагическом инсульте является плохим прогностическим признаком и прогнозирует неблагоприятный исход [24].

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) — это мономер, присутствующий в астроцитах и эндимальных клетках головного мозга, и в неврологии он является иммуногистохимическим маркером линии глиальных клеток. GFAP является промежуточным волокном цитоскелета.

Концентрация GFAP в сыворотке крови нарастает 1–2 дня и возвращается к норме к 3-й неделе. Уровень GFAP тесно коррелирует с объемом повреждения мозговой ткани, неврологическим статусом и уровнем *S100-β* в сыворотке крови. Отмечают, что GFAP является более чувствительным, чем *S100-β*, маркером повреждения мозга при малом инсульте и незначительных травмах. Однако раннюю диагностику затрудняет его позднее поступление в общий кровоток [48].

Основной белок миелина (ОБМ) — это растворимый протеин, играющий важную роль в сборке и поддержании структуры миелина. Увеличение концентрации ОБМ характерно для многих патологий в неврологии. Так, увеличение концентрации ОБМ и наличие антител к нему в спинно-мозговой жидкости указывает на наличие демиелинизирующего заболевания. При ишемическом инсульте также наблюда-

ется увеличение этого показателя в спинномозговой жидкости. В исследовании [32] показано увеличение концентрации ОБМ в спинно-мозговой жидкости в течение первой недели после ишемии. В сыворотке крови уровень ОБМ поднимался у 39 % пациентов. Концентрации ОБМ в сыворотке тесно коррелируют с оценками шкалы NIHSS и большими объемами повреждения мозговой ткани [24].

Протеины, связывающие жирные кислоты

Протеины, связывающие жирные кислоты (Fatty acid-binding proteins — FABPs), — это класс внутриклеточных белков, транспортирующих длинные цепи жирных кислот. Существуют 9 типов FABPs, которые специфичны для разных тканей, 4 из них характерны для ЦНС и только два — для зрелых нейронов и глии: Н-FABP для нейронов и В-FABP для глии. При повреждении клеток эти молекулы быстро попадают в кровоток. Через 2–3 часа после ишемии Н-FABP обнаруживается в сыворотке. Однако через 20 минут после появления FABPs экскретируются почками благодаря своему низкому молекулярному весу [22].

В-FABP является чувствительным маркером при лакунарном и субкортикальном инфаркте. Однако не является специфичным маркером для инсульта и определяется при травмах мозга и электрошоковой терапии [22].

По данным [32], Н-FABP коррелирует с объемом повреждения головного мозга и тяжестью клинического течения. При поступлении пациента чувствительность Н-FABP к ишемическому инульту составила 68 %, что выше, чем чувствительность *S100-β* и НСЭ.

Маркеры гемостаза

Одной из патогенетических причин развития ишемического инсульта является тромбообразование. Согласно триаде Вирхова формированию тромба способствуют: эндотелиальная дисфункция, снижение скорости кровотока, повышение свертываемости крови. В данном разделе рассмотрены компоненты гемокоагуляции и фибринолиза, которые используются не только как прогностические факторы возникновения инсульта, но и как показатели, влияющие на его исход. Также эти маркеры могут указывать на эффективность проводимой тромболитической терапии.

Одним из самых показательных маркеров является фибриноген. В многочисленных исследованиях показано, что концентрация фибриногена крови коррелирует с объемом повреждения мозговой ткани и исходом инсульта [6, 7, 13, 15]. При деградации фибриногена образуется D-димер, который характеризуют как наиболее чувствительный прогностический маркер, прогнозирующий неблагоприятный исход или повторный инульт при повышенных концентрациях. То же можно сказать и о других компонентах гемокоагуляции: факторе Фон Виллебранда, b-тромбоглобулине, протромбине, тромбине, тромбоцитарном факторе 4. При повышении их концентрации наблюдается прогресс ишемического повреждения мозга, что увеличивает вероятность неблагоприятного исхода [27, 46].

Повышение уровня PAI-1 обнаружено в ряде исследований, посвященных острому нарушению мозгового кровообращения. Отметив повышение этого фактора, исследователи выдвинули предположение о том, что воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза. Повышение уровня PAI-1 свидетельствует о снижении фибринолитической активности, что может привести к более длительному контакту стенок сосудов с микротромбами, образующимися при формировании сгустка. Это способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [37]. После инсульта увеличение уровня PAI-1 может препятствовать адекватной терапии tPA для реканализации сосудов. Согласно данным исследований Arenillas J. F. et al., пациенты с увеличенным PAI-1 плазмы демонстрируют неблагоприятный исход инсульта [5].

C-реактивный белок и цитокины

C-реактивный белок (CRP) — это острофазный белок, синтезирующийся печенью в ответ на стимуляцию IL-6. Основной функцией этого белка считается активация классического пути системы комплемента. Также выдвинута гипотеза о повреждении гематоэнцефалического барьера CRP [32]. CRP выступает как независимый фактор риска возникновения инсульта [36].

Более того, этот маркер тесно коррелирует с объемом повреждения мозговой ткани, тяжестью инсульта и его исходом [33]. Повышенные концентрации CRP прогнозируют неблагоприятный исход. У пациентов, получающих терапию tPA, повышенный CRP прогнозирует смертельный исход. При возникновении инсульта советуют измерять CRP в течение 3 месяцев ввиду риска возникновения повторного нарушения мозгового кровообращения [30].

Цитокины — это небольшие молекулы, синтезируемые в ответ на многочисленные воздействия [40, 47]. Цитокины являются решающими звеньями воспалительных и провоспалительных реакций [41]. Известно, что при ишемическом повреждении головного мозга запускаются воспалительные реакции. В поврежденном участке благодаря воспалению формируется эдема, что приводит к апоптозу нейронов. Поэтому провоспалительные цитокины рассматриваются с точки зрения предикторных биомаркеров. У пациентов с нарушением мозгового кровообращения наблюдалось повышение уровней следующих цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TGF- β , ICAM-1, VCAM-1, E, L, P-селектины, TNF- α и т. д. [41]. Повышенные концентрации провоспалительных и низкие противовоспалительных цитокинов ассоциировались с тяжестью инсульта, объемом пораженной ткани и неблагоприятным исходом. Появление TNF- α и IL-6 коррелировало с образованием зоны пенумбры. Однако применение противовоспалительной терапии не принесло никакого результата [32].

Матриксные металлопротеиназы и каспазы

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, основной биологической ролью которых

является деградация внеклеточного матрикса. Семейство ММП включает 14 ферментов [38]. Многие цитокины воздействуют на астроциты и микроглию, стимулируя синтез неактивных ММП [42]. После активации ММП вовлекаются в процессы повреждения капилляров, поддержания воспалительного процесса, дисфункции гематоэнцефалического барьера, усугубления ишемизации и геморрагической трансформации [39]. ММП задействованы в формировании атеросклероза сосудов головного мозга [29].

В мозговой ткани экспрессируются в основном ММП-9 и ММП-2 [17, 29]. При повреждениях церебральной ткани возникает явное увеличение уровня ММП-9 в крови, которое коррелирует с размером очага повреждения. Многие исследователи предполагают, что ММП-9, играя важную роль в формировании ишемического очага повреждения мозговой ткани, может быть не только индикатором дисфункции гематоэнцефалического барьера, но и предиктором выживаемости зоны пенумбры [35]. По данным [32], концентрация ММП-9 коррелирует с объемом очага повреждения, оценкой по шкале NIHSS и возможной геморрагической трансформацией.

Также известно, что уровень ММП-9 возрастает при стенозе сонных артерий и атеросклеротических поражениях сосудов брахиоцефального ствола [25], что является основным фактором риска возникновения инсульта.

Каспазы — это семейство протеиновых протеаз, запускающих один из путей апоптоза клетки. Каспазы-инициаторы расщепляют и активируют каспазы-эффекторы; которые, в свою очередь, расщепляют различные внутриклеточные белки (Icad/DFF45, белки Bcl-2 и т. д.), что приводит к запрограммированной гибели клетки. Из всего семейства каспаз (14 ферментов) биомаркером, отражающим степень активного апоптоза, явилась каспаза-3. Каспаза-3 — это эффекторная каспаза, приводящая к фрагментированию ДНК. Блокирование данной каспазы у животных приводило к уменьшению очага поражения. В экспериментах на животных ингибция каспаз уменьшала размер области повреждения инсультом на 40–50 %. В исследованиях, проводимых у пациентов, перенесших инсульт, плазменные уровни каспазы-3 были многократно повышены и коррелировали с объемом инфаркта и клиническим исходом [32].

У людей в остром инсульте отмечается повышение концентрации каспазы-3 в крови, что коррелирует с объемом ишемизированной ткани, краткосрочным и долгосрочным исходом [11].

Анализируя данные касательно биомаркеров крови, мы пришли к выводу, что уровень маркеров крови в основном коррелирует с объемом поврежденной ткани головного мозга, не предоставляя такой информации, как локализация и тип повреждения, объем пенумбры и т. д. Определение биомаркеров сыворотки дает скорее дополнительную информацию к основным методам исследования (нейровизуализации головного

мозга и определению клинической симптоматики): определение этиологического фактора инсульта, подтверждение диагноза, характеристика клинической тяжести, прогнозирование исхода, ответ на проводимую терапию. Чувствительность и специфичность определения биомаркеров крови невелики, и только при применении панелей, содержащих 50 маркеров и больше, можно добиться чувствительности 90 % [32]. Несмотря на это клиническое наблюдение и оценка при помощи прогностических систем более информативны.

Таким образом, в нашем обзоре мы пришли к выводу, что данные, полученные в результате определения биомаркеров крови и использования клинических шкал, имеют разные прогностические характеристики исхода в постинсультном состоянии. Наиболее полную информацию о локализации процесса клинической тяжести, прогнозировании исхода, ответа на проводимую терапию можно получить при разработке прогностического комплекса, включающего в себя клинические шкалы, нейровизуализацию и сывороточные биомаркеры.

Создание комбинаторных прогностических моделей для прогнозирования исхода в постинсультном состоянии является перспективным направлением развития для современной неврологии.

Список литературы

1. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (Инсульт приложение к журналу). 2003. № 9. С. 3–7.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 13.
3. Денисова Е. В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы) // Вестник общественного здоровья и здравоохранения. 2011. № 3. URL: <http://iesmu.ru/voz/20113/2011311.aspx> (дата обращения: 15.04.2015)
4. Alberts M. J. Ischemic stroke // *Cerebrovascular Diseases*. 2002. Vol. 13 (suppl. 1). P. 12–16.
5. Arenillas J. F., Alvarez-Sabin J., Molina C. A., Chacón P., Fernández-Cadenas I., Ribó M., Delgado P., Rubiera M., Penalba A., Rovira A., Montaner J. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis // *Stroke*. 2008. N 39 (5). P. 1456–1463.
6. Ay H., Arsava E. M., Gungor L., Greer D., Singhal A. B., Furie K. L., Koroshetz W. J., Sorensen A. G. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke // *Ann. Neurol*. 2008. N 64 (5). P. 499–506.
7. Barber M., Langhorne P., Rumley A., Lowe G. D., Stott D. J. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression // *Stroke*. 2004. N 35 (6). P. 1421–1425.
8. Birkner M. D., Kalantri S., Solao V., Badam P., Joshi R., Goel A., Pai M., Hubbard A. E. Creating diagnostic scores using data-adaptive regression. An application to prediction of 30-day mortality among stroke victims in a rural hospital in India // *Ther Clin Risk Manag*. 2007. N 3 (3). P. 475–484.
9. Bowler J. V., Hachinski V. Cognitive performance after first ever stroke related to progression of vascular brain damage: a 2 year follow up CT scan study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005. N 76 (8). P. 1075–1079.
10. Brott T., Adams H. P., Olinger C. P., et al. Measurements of acute cerebral infarction - a clinical examination scale // *Stroke*. 1989. N 20. P. 864–870.
11. Broughton B. R., Reutens D. C., Sobey C. G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia // *Stroke*. 2009. N 5. P. 331–339.
12. Bugnicourt J. M., Leclercq C., Chillon J. M., Diouf M., Deramond H., Canaple S., Lamy C., Massy Z. A., Godefroy O. Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: a cohort study // *Stroke*. 2011. N 42 (12). P. 3447–3453.
13. Carter A. M., Catto A. J., Mansfield M. W., Bamford J. M., Grant P. J. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke // *Stroke*. 2007. N 38 (6). P. 1873–1880.
14. Criddle L. M., Bonnono C., Fisher S. K. Standardizing stroke assessment using the National Institutes of Health Stroke Scale // *J. Emerg. Nurs*. 2003. N 6. P. 541–546.
15. Di Napoli M, Singh P. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients?: why, how, and when // *Stroke*. 2009. N 40 (5). P. 1549–1452.
16. Feigin V. L., Lawes C. M., Bennett D. A. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review // *Lancet Neurol*. 2009. P. 15–18.
17. Fonarow G. C., Saver J. L., Smith E. E., Broderick J. P., Kleindorfer D. O., Sacco R. L., Pan W., Olson D. M., Hernandez A. F., Peterson E. D., Schwamm L. H. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke // *J. Am. Heart Assoc*. 2012. N 1. P. 42–50.
18. Ghandehari K. J. Challenging comparison of stroke scales // *Res. Med. Sci*. 2013. N 10. P. 906–910.
19. Govan L., Langhorne P., Weir C. J. Categorizing stroke prognosis using different stroke scales // *Stroke*. 2009. N 40 (10). P. 3396–3399.
20. Grysiwicz R. A., Thomas K., Pandey D. K. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors // *Neurol. Clin*. 2008. N 26. P. 871–895.
21. Hankey G. J. et al. Long-Term Outcome after Ischaemic Stroke/Transient Ischaemic Attack // *Cerebrovasc. Dis*. 2003. Vol. 16.
22. Holm S., Ueland T., Dahl T. B., Michelsen A. E., Skjelland M., Russell D., Nymo S. H., Krohg-Sørensen K., Clausen O. P., Atar D., Januzzi J. L., Aukrust P., Jensen J. K., Halvorsen B. Fatty Acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and outcome in patients with acute ischemic stroke // *PLoS One*. 2011. N 6 (12).
23. Hsieh Y. C., Seshadri S., Chung W. T., Hsieh F. I., Hsu Y. H., Lin H. J., Tseng H. P., Lien L. M., Bai C. H., Hu C. J., Jeng J. S., Tang S. C., Chen C. I., Yu C. C., Chiou H. Y. Association between genetic variant on chromosome 12p13 and stroke survival and recurrence: a one year prospective study in Taiwan // *J. Biomed. Sci*. 2012. N 3. P. 19.
24. Jauch E. C., Lindsay C., Broderick J., Fagan S. C., Tilley B. C., Levine S. R. 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. N 10. P. 13.

25. *Jefferisa B., Whincup P., Welsh P., Wannamethee G., Rumley A., Lennon L., Thomson A., Lawlor D., Carone C., Ebrahime S., Lowe G.* Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 208, N 2. P. 557–563.
26. *Johnston S. C., Mendis S., Mathers C. D.* Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling // *Lancet Neurol*. 2009. P. 56–59.
27. *Kang D. W., Yoo S. H., Chun S., Kwon K. Y., Kwon S. U., Koh J. Y., Kim J. S.* Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2009. N 40 (5). P. 1653–1658.
28. *Karlsson K. E., Wilkins J. J., Jonsson F., Zingmark P. H., Karlsson M. O., Jonsson E. N.* Modeling disease progression in acute stroke using clinical assessment scales // *AAPS J*. 2010. N 12 (4). P. 683–691.
29. *Kitagawa K.* Cerebral vessel disease and inflammatory process // *Brain Nerve*. 2009. N 61. P. 1061–1068.
30. *Kuhlmann C. R., Librizzi L., Closhen D., Pflanzner T., Lessmann V., Pietrzik C. U., de Curtis M., Luhmann H. J.* Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption // *Stroke*. 2009. N 40 (4). P. 1458–1466.
31. *MacDonald B. K., Cockerell O. C., Sander J., Shorvon S. D.* The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // *Brain*. 2000. P. 665–676.
32. *Matthew B. Maas, Karen L. Furie.* Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis // *Biomarkers in Medicine*. 2009. N 4. P. 363–375.
33. Official periodical: World Health Organization: Ten leading causes of death // *Information byulleten*. 2014. № 310. URL: http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_ru.pdf. (дата обращения: 15.04.2015)
34. *Panel M., Ed D., Robertson J., Broderick J., Duncan P., Hershey L., Roth E., Thies H., Trombly C.* The American Heart Association Stroke Outcome Classification // *Stroke*. 1998. N 29. P. 1274–1280.
35. *Park K. P., Rosell A., Foerch C. et al.* Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats // *Stroke*. 2009. N 40 (8). P. 2836–2842.
36. *Purroy F., Montaner J., Molina C. A., Delgado P., Arenillas J. F., Chacon P., Quintana M., Alvarez-Sabin J.* C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients // *Acta Neurol. Scand*. 2007. N 115 (1). P. 60–61.
37. *Ribo M., Montaner J., Molina C. A., Arenillas J. F., Santamarina E., Alvarez-Sabin J.* Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator // *J. Thromb Haemost*. 2004. N 91 (6). P. 1146–1151.
38. *Rosell A., Alvarez-Sabin J., Arenillas J. F., Rovira A., Delgado P., Fernández-Cadenas I., Penalba A., Molina C. A., Montaner J.* A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke // *J. Stroke*. 2005. N 36. P. 1415–1420.
39. *Rosell A., Ortega-Aznar A., Alvarez-Sabin J., Fernández-Cadenas I., Ribó M., Molina C. A., Lo E. H., Montaner J.* Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke // *Stroke*. 2006. N 37 (6). P. 1399–1406.
40. *Smith C. J., Emsley H. C., Gavin C. M., Georgiou R. F., Vail A., Barberan E. M., del Zoppo G. J., Hallenbeck J. M., Rothwell N. J., Hopkins S. J., Tyrrell P. J.* Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome // *Neurol*. 2004. N 15. P. 2.
41. *Sotgiu S., Barone R., Zanda B., Arru G., Fois M.L., Arru A., Rosati G., Marchetti B., Musumeci S.* Chitotriosidase in patients with acute ischemic stroke // *Eur. Neurol*. 2005. N 54 (3). P. 53.
42. *Sotgiu S., Zanda B., Marchetti B., Fois M. L., Arru G., Pes G. M., Salaris F. S., Arru A., Pirisi A., Rosati G.* Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia // *Eur. J. Neurol*. 2006. N 13 (5). P. 505–513.
43. *Van Seeters T., Biessels G. J., van der Schaaf I. C., Dankbaar J. W., Horsch A. D., Luitse M. J., Niesten J. M., Mali W. P., Kappelle L. J., van der Graaf Y., Velthuis B. K.* Prediction of outcome in patients with suspected acute ischaemic stroke with CT perfusion and CT angiography: the Dutch acute stroke trial (DUST) study protocol // *BMC Neurol*. 2014. N 25. P. 14–37.
44. *Weimar C. I., König I. R., Kraywinkel K., Ziegler A., Diener H. C.* Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models // *German Stroke Study Collaboration. Stroke*. 2004. N 35 (1). P. 158–162.
45. *Weiss A., Beloosesky Y., Kenett R. S., Grossman E.* Systolic blood pressure during acute stroke is associated with functional status and long-term mortality in the elderly // *Stroke*. 2013. N 44 (9). P. 2434–2440.
46. *Welsh P., Barber M., Langhorne P., Rumley A., Lowe G. D., Stott D. J.* Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis*. 2009. N 27 (3). P. 247–253.
47. *Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C.* Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 // *PLoS Med*. 2009. N 6 (9). P. e1000145.
48. *Williams D. R.* Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau // *Intern. Med. J*. 2006. N 36 (10). P. 652–660.
49. *Wunderlich M. T., Lins H., Skalej M., Wallesch C. W., Goertler M.* Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2006. N 6. P. 63.
50. *Yamamoto L., Magalong E.* Outcome measures in stroke // *Crit. Care Nurs. Q*. 2003. N 4. P. 283–293.

References

- Gusev E. I. The problem of stroke in Russia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S. S. Korsakova*. 2003, 9, pp. 3-7. [in Russian]
- Gusev E. I., Skvortcova V. I. *Ishemiya golovnoy mozga* [Brain ischemia]. Moscow, Meditsina Publ., 2001. P.13. [in Russian]
- Denisova E. V. Actual epidemiological issues of cerebrovascular diseases in the world (literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdoroviya i zdravoohraneniya* [Journal of Public Health and Healthcare]. 2011, 3. Available at: <http://iesmu.ru/voz/20113/2011311.aspx> (date of the

application: 15.04.2015). [in Russian]

4. Alberts M. J. Ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2002, 13 (suppl. 1). pp. 12-16.

5. Arenillas J. F., Alvarez-Sabin J., Molina C. A., Chacón P., Fernandez-Cadenas I., Ribí M., Delgado P., Rubiera M., Penalba A., Rovira A., Montaner J. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis. *Stroke*. 2008, 39 (5), pp. 1456-63.

6. Ay H., Arsava E. M., Gungor L., Greer D., Singhal A. B., Furie K. L., Koroshetz W. J., Sorensen A. G. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008, 64 (5), pp. 499-506.

7. Barber M., Langhorne P., Rumley A., Lowe G. D., Stott D. J. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke*. 2004, 35 (6), pp. 1421-1425.

8. Birkner M. D., Kalantri S., Solao V., Badam P., Joshi R., Goel A., Pai M., Hubbard A. E. Creating diagnostic scores using data-adaptive regression. An application to prediction of 30-day mortality among stroke victims in a rural hospital in India. *Ther Clin Risk Manag*. 2007, 3 (3), pp. 475-84.

9. Bowler J. V., Hachinski V. Cognitive performance after first ever stroke related to progression of vascular brain damage: a 2 year follow up CT scan study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005, 76 (8), pp. 1075-1079.

10. Brott T., Adams H. P., Olinger C. P., et al. Measurements of acute cerebral infarction - a clinical examination scale. *Stroke*. 1989, 20, pp. 864-870.

11. Broughton B. R., Reutens D. C., Sobey C. G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*. 2009, 5, pp. 331-339.

12. Bugnicourt J. M., Leclercq C., Chillon J. M., Diouf M., Deramond H., Canaple S., Lamy C., Massy Z. A., Godefroy O. Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge: a cohort study. *Stroke*. 2011, 42 (12), pp. 3447-53.

13. Carter A. M., Catto A. J., Mansfield M. W., Bamford J. M., Grant P. J. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007, 38 (6), pp. 1873-80.

14. Criddle L. M., Bonnono C., Fisher S. K. Standardizing stroke assessment using the National Institutes of Health Stroke Scale. *J Emerg Nurs*. 2003, 6, pp. 541-546.

15. Di Napoli M., Singh P. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients?: why, how, and when. *Stroke*. 2009, 40 (5), pp. 1549-52.

16. Feigin V. L., Lawes C. M., Bennett D. A. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009, pp. 15-18.

17. Fonarow G. C., Saver J. L., Smith E. E., Broderick J. P., Kleindorfer D. O., Sacco R. L., Pan W., Olson D. M., Hernandez A. F., Peterson E. D., Schwamm L. H. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-Day Mortality in Medicare Beneficiaries With Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012, 1, pp. 42-50.

18. Ghandehari K. J. Challenging comparison of stroke scales. *Res Med Sci*. 2013, 10, pp. 906-910.

19. Govan L., Langhorne P., Weir C. J. Categorizing stroke prognosis using different stroke scales. *Stroke*. 2009, 40 (10), pp. 3396-3399.

20. Grysiewicz R. A., Thomas K., Pandey D. K. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence,

mortality, and risk factors. *Neurol. Clin*. 2008, 26, pp. 871-895.

21. Hankey G. J. et al. Long-Term Outcome after Ischaemic Stroke/Transient Ischaemic Attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003, 16, pp. 1-6.

22. Holm S., Ueland T., Dahl T. B., Michelsen A. E., Skjelland M., Russell D., Nymo S. H., Krohg-Sorensen K., Clausen O. P., Atar D., Januzzi J. L., Aukrust P., Jensen J. K., Halvorsen B. Fatty Acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and outcome in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2011, 6 (12), pp. 843-848.

23. Hsieh Y. C., Seshadri S., Chung W. T., Hsieh F. I., Hsu Y. H., Lin H. J., Tseng H. P., Lien L. M., Bai C. H., Hu C. J., Jeng J. S., Tang S. C., Chen C. I., Yu C. C., Chiou H. Y. Association between genetic variant on chromosome 12p13 and stroke survival and recurrence: a one year prospective study in Taiwan. *J Biomed Sci*. 2012, 3, p. 19.

24. Jauch E. C., Lindsell C., Broderick J., Fagan S. C., Tilley B. C., Levine S. R. 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, 10, p. 13.

25. Jefferisa B., Whincup P., Welshc P., Wannametheea G., Rumleyc A., Lennona L., Thomsons A., Lawlord D., Carsone C., Ebrahime S., Lowec G. Prospectivestudy of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women. *Atherosclerosis*. 2010, 208 (2), pp. 557-563.

26. Johnston S. C., Mendis S., Mathers C. D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling. *Lancet Neurol*. 2009, pp. 56-59.

27. Kang D. W., Yoo S. H., Chun S., Kwon K. Y., Kwon S. U., Koh J. Y., Kim J. S. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009, 40 (5), pp. 1653-8.

28. Karlsson K. E., Wilkins J. J., Jonsson F., Zingmark P. H., Karlsson M. O., Jonsson E. N. Modeling disease progression in acute stroke using clinical assessment scales. *AAPS J*. 2010, 12 (4), pp. 683-91.

29. Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process. *Brain Nerve*. 2009, 61 (9), pp. 1061-1068.

30. Kuhlmann C. R., Librizzi L., Closhen D., Pflanzner T., Lessmann V., Pietrzik C. U., de Curtis M., Luhmann H. J. Mechanisms of C-reactive protein-induced blood-brain barrier disruption. *Stroke*. 2009, 40 (4), pp. 1458-66.

31. MacDonald B. K., Cockerell O. C., Sander J., Shorvon S. D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000, pp. 665-676.

32. Matthew B. Maas, Karen L. Furie Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in Medicine*. 2009, 4, pp. 363-375.

33. Official periodical: World Health Organization: Ten leading causes of death. *Information byulleten*. 2014. № 310. URL: http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_ru.pdf. (date of the application: 15.04.2015).

34. Panel M., Ed D., Robertson J., Broderick J., Duncan P., Hershey L., Roth E., Thies H., Trombly C., The American Heart Association Stroke Outcome Classification. *Stroke*. 1998, 29, pp. 1274-1280.

35. Park K. P., Rosell A., Foerch C. et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2009, 40 (8), pp. 2836-2342.

36. Purroy F., Montaner J., Molina C. A., Delgado P., Arenillas J. F., Chacon P., Quintana M., Alvarez-Sabin J.

C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients. *Acta Neurol Scand.* 2007, 115 (1), pp. 60-61.

37. Ribo M., Montaner J., Molina C.A., Arenillas J. F., Santamarina E., Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *J. Thromb Haemost.* 2004, 91 (6), pp. 1146-51.

38. Rosell A., Alvarez-Sabin J., Arenillas J. F., Rovira A., Delgado P., Fernandez-Cadenas I., Penalba A., Molina C. A., Montaner J. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *J Stroke.* 2005, 36, pp. 1415-20.

39. Rosell A., Ortega-Aznar A., Alvarez-Sabin J., Fernandez-Cadenas I., Ribó M., Molina C. A., Lo E. H., Montaner J. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke.* 2006, 37 (6), pp. 1399-406.

40. Smith C. J., Emsley H. C., Gavin C. M., Georgiou R. F., Vail A., Barberan E. M., del Zoppo G. J., Hallenbeck J. M., Rothwell N. J., Hopkins S. J., Tyrrell P. J. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *Neurol.* 2004, 15, p. 2.

41. Sotgiu S., Barone R., Zanda B., Arru G., Fois M. L., Arru A., Rosati G., Marchetti B., Musumeci S. Chitotriosidase in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2005, 54 (3), p. 53.

42. Sotgiu S., Zanda B., Marchetti B., Fois M. L., Arru G., Pes G. M., Salaris F. S., Arru A., Pirisi A., Rosati G. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol.* 2006, 13 (5), pp. 505-13.

43. Van Seeters T., Biessels G. J., van der Schaaf I. C., Dankbaar J. W., Horsch A. D., Luitse M. J., Niesten J. M., Mali W. P., Kappelle L. J., van der Graaf Y., Velthuis B. K. Prediction of outcome in patients with suspected acute ischaemic stroke with CT perfusion and CT angiography: the Dutch acute stroke trial (DUST) study protocol. *BMC Neurol.* 2014, 25, pp. 14- 37.

44. Weimar C. I., König I. R., Kraywinkel K., Ziegler A., Diener H. C. Age and National Institutes of Health Stroke

Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. German Stroke Study Collaboration. *Stroke.* 2004, 35 (1), pp. 158-62.

45. Weiss A., Beloosesky Y., Kenett R. S., Grossman E. Systolic blood pressure during acute stroke is associated with functional status and long-term mortality in the elderly. *Stroke.* 2013, 44 (9), pp. 2434-40.

46. Welsh P., Barber M., Langhorne P., Rumley A., Lowe G. D., Stott D. J. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009, 27 (3), pp. 247-53.

47. Whiteley W., Jackson C., Lewis S., Lowe G., Rumley A., Sandercock P., Wardlaw J., Dennis M., Sudlow C. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med.* 2009, 6 (9), p. e1000145.

48. Williams D. R. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Intern Med J.* 2006, 36 (10), pp. 652-60.

49. Wunderlich M. T., Lins H., Skalej M., Wallesch C. W., Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006, 6, p. 63.

50. Yamamoto L., Magalong E. Outcome measures in stroke. *Crit Care Nurs Q.* 2003, 4, pp. 283-293.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, старший советник Национального института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; директор Архангельской международной школы общественного здоровья, г. Архангельск, Россия; профессор Международного казахско-турецкого университета им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

Адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

Тел.: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)

E-mail: Andrej.Grijibovski@gmail.com