

Гайсина Л. О. - аспирант кафедры патологической физиологии лечебного факультета Башкирского государственного университета г.Уфа. Аспирант кафедры неврологии лечебного факультета Харбинского медицинского университета г. Харбин.

Павлов В. Н. - доктор медицинских наук, профессор. Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

Lihua Wang - PhD, Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin.

ЦСЖ ТАУ БЕЛКИ КАК БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Аннотация: Данная обзорная статья дает обновленную информацию о научных исследованиях и разработках спинномозговой жидкости (ликвора) биомаркера для болезни Альцгеймера (БА) с акцентом на диагностических приложениях.

Abstract: This review article provides an update on the scientific research and development of a cerebrospinal fluid (liquor) biomarker for Alzheimer's disease (AD) with a focus on diagnostic applications.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, биомаркеры, кровь, цереброспинальная жидкость, диагноз.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarkers, blood, cerebrospinal fluid, diagnosis

В 1993 году был опубликован первый метод ИФА для количественной оценки тау в ЦСЖ [21]. Этот метод ИФА был основан на комбинации моноклонального анти - тау антитела в сочетании с поликлональным анти - тау антисыворотки в формате сэндвича[21]. Через два года был опубликован первый сэндвич - ИФА метод, основанный только на моноклональных антител, известных как «Innogenetics» или «INNOTEST» анализ [22]. Этот анализ основан на исследовании средней области моноклональных антител, распознающих все шесть изоформ тау, независимо от состояния фосфорилирования и, следовательно, получил ярлык в качестве «общего» тау (Т - тау) анализа [22]. Заметное увеличение в ЦСЖ Т - тау было обнаружено у больных с деменцией БА, нахождение которого с тех пор было воспроизведено в сотнях работ, и также с использованием несколько других форматов анализа [23].

Вскоре, Т - тау был предложен в качестве «маркеров» состояния, отражающих интенсивность нейродегенерации или тяжести острого повреждения нейронов [24]. Действительно, после острого повреждения головного мозга, в ЦСЖ Т - тау уровни являются динамическими и увеличиваются в течение нескольких дней после травмы, а затем остаются повышенными в течение нескольких недель до нормализации [25,26], а также при хронических нейродегенеративных расстройств, высокие уровни в ЦСЖ Т - тау встречаются при расстройствах с наиболее интенсивной нейродегенерации, особенно при болезни Крейтцфельда - Якоба, где уровни в 10 - 20 раз выше, чем при БА [27, 28]. В спектре БА, выше ЦСЖ, Т - тау и Р - тау предсказывают более быстрое прогрессирование клинического заболевания [29,30 - 32], поддерживая в ЦСЖ Т - тау в качестве биомаркера для интенсивности нейродегенерации.

Недавно был разработан ПЭТ для визуализации тау патологии непосредственно у пациентов. В 2016 году в двух исследованиях изучалась взаимосвязь между белками тау, измеренными в ЦСЖ и в тау - отложениях, оцениваемых ПЭТ - сканированием, и было продемонстрировано, что биомаркеры в ЦСЖ и ПЭТ - тау показывают слабые глобальные корреляции [33,34]. Одно исследование у здоровых пожилых исследуемых установило, что общая кортикальная тау - лиганд связывания коррелирует незначительно с ЦСЖ Р - тау, но не с Т - тау [33], в то время как корреляции были сильнее с тау ПЭТ SUVr в медиальных височных структурах, области, которые, как известно, будут затронуты при БА. Коэффициенты корреляции между биомаркером ЦСЖ и общими показателями тау ПЭТ сильнее, когда они включают оба элемента управления пациентов с БА [35], по - видимому, из - за большой разницы как в обоих уровнях тау в ЦСЖ и удержания тау - лиганд между контролем и пациентами с БА. Недавнее исследование, исследующее отношения между уровнями тау в ЦСЖ, МРТ - мерами атрофии и тау ПЭТ показали, что в то время как тау ПЭТ коррелирует со степенью атрофии на МРТ и тяжестью когнитивных нарушений, ЦСЖ Т - тау и Р - тау были тесно взаимосвязаны, с высоким уровнем в доклинической стадии БА, несмотря на нормальные тау ПЭТ - сканирования [36]. Эти данные подтверждают концепцию, что ЦСЖ, Т - тау и Р - тау в основном являются биомаркерами «болезненного состояния», нейродегенеративного и тау фосфорилированного состояния, соответственно, и увеличиваются также в более ранних стадиях заболевания, прежде чем тау агрегаты могут быть определены на ПЭТ сканирование. В отличие от этого, тау ПЭТ является биомаркером «стадии заболевания», коррелирующие со стадией атрофии мозга и тяжестью когнитивных нарушений.

Важно отметить, что при исследовании, других нейродегенеративных расстройств (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация и Frontotemporal деменция), ЦСЖ тау белки и тау ПЭТ оба показали высокую дифференциальную диагностическую ценность [35]. Это говорит о том, что как важно разработать специфические биомаркеры не только для тау патологии при болезни Альцгеймера.

За последние 20 лет наблюдается огромное количество исследований по жидкостным биомаркерам для болезни Альцгеймера. Основные биомаркеры БА ЦСЖ Т - тау, Р - тау и Аβ42 (и соотношение Аβ42 / 40) были оценены в сотнях клинических нейробиохимических исследований с высокими результатами, показывающими высокую диагностическую точность при болезни Альцгеймера. Эти биомаркеры прошли этап стандартизации, а новые версии анализов на полностью автоматизированных инструментах демонстрируют отличную аналитическую производительность. Основные биомаркеры БА сегодня являются частью диагностических критериев исследования, и мы предвидим более широкое использование этих диагностических тестов в обычной клинической практике. Набор биомаркеров БА в ЦСЖ был расширен новыми биомаркерами, отражающими дополнительные аспекты патологии БА, такие как синаптическая дисфункция. Мы предусматриваем дальнейшее развитие и проверку анализов, отражающих другие патологии, распространенных при возрастных нейродегенеративных расстройствах, включая деменцию с тельцами Леви, достигающих стадии клинического применения в ближайшие годы, так что ЦСЖ биомаркеры могут быть частью персонализированного подхода медицины для улучшения оценки пациентов с когнитивными нарушениями.

Литература:

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9, 63 - 75.e62.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 366, 2112 - 2117.
3. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367, 795 - 804.
4. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010) Hypo - thetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9, 119 - 128.
5. Sheinerman KS, Umansky SR (2013) Circulating cell - free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci* 7, 150.
6. Bekris LM, Lutz F, Montine TJ, Yu CE, Tsuang D, Peskind ER, Leverenz JB (2013) MicroRNA in Alzheimer's disease: An exploratory study in brain, cerebrospinal fluid and plasma. *Biomarkers* 18, 455 - 466.
7. Seubert P, Vigo - Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta - peptide from biological fluids. *Nature*. 1992;359(6393):325 - 7.
8. Nakamura T, Shoji M, Harigaya Y, Watanabe M, Hosoda K, Cheung TT, et al. Amyloid beta protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early - onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1994;36(6):903 - 11.
9. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end - specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*. 1994;13(1):45 - 53.
10. Motter R, Vigo - Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson - Wood K, Galasko D, et al. Reduction of beta - amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. 1995;38(4):643 - 8.
11. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta - analysis. *Lancet neurology*. 2016;15(7):673 - 84.
12. D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid - neuropathology in a population - based autopsy study. *Neurology*. 2003;60(4):652 - 6.
13. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of neurology*. 2006;59(3):512 - 9.
14. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta - amyloid 42: a cross - validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1282 - 9.

15. Blennow K, Mattsson N, Scholl M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(5):297 - 309
16. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid - beta accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1226 - 36.
17. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1 - 40 and A beta 1 - 42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1998;158(2):134 - 40.
18. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF A beta42 / A beta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;23(5):316 - 20.
19. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta - amyloid 42: a cross - validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1282 - 9.
20. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A beta42 / A beta40 and A beta42 / A beta38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(3):154 - 65.
21. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, van de Voorde A, Martin JJ, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme - linked immunosorbent assay. *Journal of neurochemistry*. 1993;61(5):1828 - 34.
22. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Molecular and chemical neuropathology* / sponsored by the International Society for Neurochemistry and the World Federation of Neurology and research groups on neurochemistry and cerebrospinal fluid. 1995;26(3):231 - 45.
23. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta - analysis. *Lancet neurology*. 2016;15(7):673 - 84.
24. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet neurology*. 2003;2(10):605 - 13.
25. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, et al. Transient increase in total tau but not phospho - tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*. 2001;297(3):187 - 90.
26. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrd E, Karlsson I, et al. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1277 - 80.
27. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretschmar H, et al. Phospho - tau / total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt - Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry*. 2003;8(3):343 - 7.
28. Skillback T, Rosen C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt - Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):476 - 83.
29. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid - beta PET and predict clinical

progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement.* 2018.

30. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology.* 2010;74(19):1531 - 7.

31. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta - amyloid 1 - 42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of general psychiatry.* 2012;69(1):98 - 106.

32. Hertz J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow - up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(4):1119 - 28.

33. Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez - Isla T, Dumurgier J, et al. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho - tau in normal elderly. *Neurology.* 2016;87(9):920 - 6.

34. Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain.* 2016;139(Pt 8):2249 - 60.

35. La Joie R, Bejanin A, Fagan AM, Ayakta N, Baker SL, Bourakova V, et al. Associations between [(18F)AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample. *Neurology.* 2018;90(4):e282 - e90.

© Гайсина Л.О., Павлов В.Н.

УДК 614

Гочияева З.Д., Абайханова Л.М.

Студентки Северо - Кавказской государственной академии, город Черкесск.

Научный руководитель: Узденов Марат Борисович, канд. мед. наук.

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Аннотация: В данной статье рассматривается уровень качества жизни, связанного со здоровьем и симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у пациентов после кардиохирургических операций, а также связанных с ними факторов риска. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) присутствует примерно у 10 % населения после кардиохирургических операций, по некоторым данным достигают 38 % . Интенсивная терапия, испуг во время события, воспринимаемая угроза жизни, высокий уровень риска и социальная изоляция - все это может способствовать развитию ПТСР. Пациенты с ПТСР подвержены осложнениям после операции, включая физические, психологические проблемы, повышенную заболеваемость и смертность, влияющие на качество жизни и благополучие.

This article examines the level of quality of life associated with health and symptoms of post - traumatic stress disorder (PTSD) in patients after cardiac surgery, as well as associated risk factors. Post - traumatic stress disorder (PTSD) is present in about 10 % of the population after