

# МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.831-005.1-031.11-06:616.89-008.45/.48]-092:612.015.13

## ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Д.П. Калинин<sup>1\*</sup>, Ю.В. Хлыстов<sup>2</sup>, П.П. Калинин<sup>3</sup>, О.С. Головина<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>1477 Военно-морской клинический госпиталь МО РФ, г. Владивосток,

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

## SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN DEVELOPMENT OF COGNITIVE DISORDERS DURING ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

*D.P. Kalinsky<sup>1\*</sup>, Yu.V. Khllystov<sup>2</sup>, P.P. Kalinsky<sup>3</sup>, O.S. Golovina<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>1477 Naval Clinical Hospital, Vladivostok,

<sup>2</sup>Army Medical College named after S.M. Kirov, St-Petersburg,

<sup>3</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Цель.** Изучение взаимосвязи между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** Обследованы 94 пациента с ишемическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии. На 1–2-е сутки заболевания проводилось определение концентрации ММП-9. На 7-е и 18–21-е сутки заболевания выполняли нейропсихологическое тестирование с целью определения выраженности когнитивных нарушений.

**Результаты.** У группы пациентов с высоким содержанием ММП-9 по сравнению с группой контроля ( $353,7 \pm 17,4$  и  $96,29 \pm 11,37$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) диагностированы достоверно более выраженные когнитивные нарушения.

**Выводы.** Установлена прямая взаимосвязь между уровнем содержания ММП-9 и выраженностью когнитивных нарушений, что позволяет рассматривать ММП-9 в качестве прогностического маркера развития постинсультных когнитивных нарушений.

© Калинин Д.П., Хлыстов Ю.В., Калинин П.П., Головина О.С., 2017

тел.: +7 984 196 66 37

e-mail: k888dp@gmail.com

[Калинский Д.П. (\*контактное лицо) – старший ординатор неврологического отделения; Хлыстов Ю.В. – ординатор клиники нервных болезней; Калинин П.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии; Головина О.С. – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии].

**Ключевые слова.** Острый период ишемического инсульта, когнитивные нарушения, матриксная металлопротеиназа-9.

**Aim.** To study the correlation between matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum concentration and manifestation of cognitive disorders in patients with ischemic stroke (IS) in its acute period.

**Materials and methods.** Ninety four patients with IS in the pool of the left medial cerebral artery were examined; MMP-9 concentration was determined within the days 1-2 of the disease. Neuropsychological testing to assess the degree of manifestation of cognitive disorders was carried out within the days 7 and 18-21.

**Results.** In the group of patients with high MMP-9 content compared to the control ( $353.7 \pm 17.4$  and  $96.29 \pm 11.37$  ng/ml) ( $p < 0.05$ ), significantly more marked cognitive disorders were diagnosed.

**Conclusions.** A direct correlation between the level of MMP-9 content and the degree of manifestation of cognitive disorders was stated, allowing to consider MMP-9 as a prognostic marker of the development of postinsult cognitive disorders.

**Key words.** Acute period of ischemic stroke, cognitive disorders, matrix metalloproteinase-9.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают одно из ведущих мест среди причин смерти и первое место среди причин стойкой утраты трудоспособности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется 15–20 млн новых случаев инсульта [8]. По данным популяционных регистров, в России ежегодно возникает 350–400 новых инсультов на 100 тыс. населения [5]. Предполагается, что реальное число инсультов в 1,5–2,0 раза больше, так как многие пациенты со стертой или атипичной клинической картиной не обращаются к врачам или им не выставляется верный диагноз [2].

Основой патогенеза ишемического инсульта (ИИ) у большинства пациентов считается развитие острой гипоксии и гипоперфузии головного мозга, в результате которых развивается неврологический дефицит, состоящий из двигательных, чувствительных, координаторных, когнитивных нарушений и других расстройств, которые определяют тяжесть и исход заболевания. Постинсультные

когнитивные нарушения (ПИКН) встречаются у 35–83 %, затрудняют процесс реабилитации, существенно снижают качество жизни пациента и его близких, становятся причиной инвалидизации [6, 7]. Принято считать, что морфологической основой развития ПИКН является наличие крупного единичного очага, или инфаркта «стратегической» зоны, мультиинфарктного состояния или диффузного поражения вещества головного мозга [6]. Но помимо острой гипоксии и снижения перфузии в патогенезе ИИ важную роль играет оксидативный стресс, приводящий к активации матриксных металлопротеиназ и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера. В исследовании М.К. Tobin и соавт. (2014) было установлено, что инфаркт мозга вызывает вторичное, нередко отсроченное повреждение мозга за счет нейровоспаления [9].

В то же время данные о роли локального воспаления как фактора риска возникновения ПИКН недостаточно изучены, что определяет актуальность исследования значимости ММП-9 в остром периоде ишемического инсульта как предиктора возникновения когнитивных нарушений.

*Цель исследования* – изучить взаимосвязь между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов в острый период ишемического инсульта.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ и первичного сосудистого центра КГБУЗ «Владивостокская городская клиническая больница № 1» в период с 2014 по 2017 г. В исследование были включены пациенты в остром периоде ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии. В исследование не включались больные с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения, психическими заболеваниями, грубыми речевыми и двигательными расстройствами, когнитивными нарушениями до ИИ.

Пациентам проводилась комплексная диагностика согласно стандартам ведения больных с ИИ. Проведено обследование 94 пациентов (62 мужчин (66 %) и 32 женщин (34 %)) с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии. Средний возраст пациентов составил  $58,4 \pm 5,3$  г. В первые 6 часов от момента заболевания госпитализировано 52 человека (55,3 %), от 6 до 24 часов – 30 (32 %), а 12 (12,7 %) обратились за медицинской помощью на вторые сутки заболевания. Согласно критериям TOAST атеротромботический подтип (АТИ) ИИ был диагностирован у 44 пациентов (46,8 %), кардио-

эмболический (КЭИ) – у 26 (27,6 %), лакунарный (ЛИ) – у 16 (17 %), другой установленной этиологии – у 8 (8,6 %). У 54 пациентов (57,4 %) на момент обследования отмечался легкий неврологический дефицит (менее 5 баллов по шкале NIHSS), у 40 (42,6 %) – умеренный дефицит (от 5 до 15 баллов).

Для диагностики нарушения функций нервной системы применялось неврологическое исследование по общепринятой методике [3], включавшее оценку уровня сознания, когнитивных функций, состояния черепно-мозговых нервов, двигательной, чувствительной, рефлекторной и координаторной сфер. Для стандартизации уровня неврологического дефицита использовалась шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS).

На 1–2-е сутки заболевания путем венепункции проводился забор крови для определения в сыворотке концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного анализа. На 7-е сутки от момента заболевания, при стабилизации гемодинамических показателей и регресса общемозговой симптоматики, в условиях максимальной трудоспособности пациента (утром), в отдельном помещении для исключения влияния внешних раздражителей проводилось нейропсихологическое исследование. Применялись методики: MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), FAB (батарея тестов оценки лобной дисфункции), тест рисования часов (ГРЧ), тест «5 слов» (ТПС), повторение цифр в прямом и обратном порядке (ТПЦ), тест на вербальные и категориальные ассоциации (ВА, КА) [4]. Особое вни-

мание уделяли оценке нарушений отдельных видов памяти: оптико-мнестической, слухоречевой, непосредственному и отсроченному воспроизведению слов, предложений, устойчивости внимания. Повторное обследование по вышеуказанным методикам проводилось на 18–21-е сутки. В зависимости от концентрации ММП-9 пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: I подгруппа – пациенты с нормальным содержанием ММП-9 (38 человек), II подгруппа – пациенты с повышенным содержанием ММП-9 (56 человек).

Группу контроля составили 15 человек (9 мужчин – 60 %, 6 женщин – 40 %), сопоставимых по возрасту, уровню образования, социальному статусу, проходивших обследование с экспертной целью и признанных неврологически здоровыми. Средний возраст пациентов в группе контроля составил  $59,2 \pm 3,6$  г.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 1–2-е сутки ишемического инсульта у пациентов второй подгруппы основной группы содержание ММП-9 было достоверно

выше по сравнению с показателями первой подгруппы основной группы и группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Результаты лабораторного анализа содержания ММП-9 у пациентов таковы: I подгруппа –  $121,21 \pm 11,34$ ; II подгруппа –  $586,19 \pm 23,54$ ; контрольная группа –  $96,29 \pm 11,37$ .

В течение первых 7 дней заболевания у большинства пациентов в клинической картине, помимо очаговой неврологической симптоматики, значимое место занимала общемозговая симптоматика, которая была наиболее выражена на 2–4-е сутки заболевания и встречалась достоверно чаще у пациентов второй подгруппы, чем у пациентов первой подгруппы и контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Пациенты предъявляли жалобы на шум в голове, головную боль, головокружение, повышенную утомляемость, общую слабость, нарушения сна. Выраженность общемозговой симптоматики оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (табл. 1).

Таблица 1

#### Выраженность общемозговой симптоматики у пациентов исследуемых групп по ВАШ

Показатель	I подгруппа (2-е сутки)	II подгруппа (2-е сутки)	I подгруппа (18-е сутки)	II подгруппа (18-е сутки)	Контрольная группа
Шум в голове	$0,62 \pm 0,1$	$1,32 \pm 1,2$	$0,52 \pm 0,1$	$1,03 \pm 1,2$	$0,41 \pm 0,1$
Головная боль	$0,6 \pm 0,2$	$2,56 \pm 0,5$	$0,46 \pm 0,2$	$1,96 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$
Общая слабость	$1,46 \pm 0,1$	$2,14 \pm 0,4$	$1,03 \pm 0,1$	$1,83 \pm 0,2$	$0,94 \pm 0,1$
Головокружение	$0,63 \pm 0,1$	$1,07 \pm 0,2$	$0,24 \pm 0,1$	$0,86 \pm 0,1$	0
Повышенная утомляемость	$1,52 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,2$	$1,05 \pm 0,1$
Нарушение сна	$0,61 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,8$	$0,45 \pm 0,1$	$0,97 \pm 0,1$	$0,53 \pm 0,1$

К 18-му дню отмечалось уменьшение выраженности общемозговых жалоб. В то же время наиболее стойкое сохранений общемозговой симптоматики наблюдалось у пациентов II подгруппы.

Нейропсихологическое тестирование проводилось на 7-е сутки заболевания после уменьшения клинических проявлений общемозговой симптоматики (табл. 2). По результатам нейропсихологического тестиро-

вания ПИКН диагностированы у 68 пациентов (72,3 %), в том числе достигающие степени деменции у 6 (6,4 %). Деменция развилась у 6 пациентов из группы лиц с повышенным содержанием ММП-9. Исходно

когнитивные нарушения у пациентов I подгруппы были выражены незначительно и быстро регрессировали. Наиболее тяжелые когнитивные нарушения отмечены у пациентов II подгруппы.

Таблица 2

### Выраженность когнитивных нарушений по результатам нейропсихологического тестирования

Показатель	I подгруппа (2-е сутки)	II подгруппа (2-е сутки)	I подгруппа (18-е сутки)	II подгруппа (18-е сутки)	Контрольная группа
MMSE	26 ± 1,45	24 ± 1,36	27 ± 1,13	25 ± 1,17	29 ± 1
FAV	16 ± 1,13	14 ± 1,22	17 ± 0,75	15 ± 0,34	17
ТРЧ	8 ± 0,9	5 ± 0,7	9 ± 0,4	6 ± 0,57	9 ± 1
ТПС	4 ± 0,53	3 ± 1,19	5	4 ± 0,37	5
ТПЦ	6 ± 1,17	4 ± 1,63	7 ± 0,97	5 ± 1,31	7 ± 0,16
ВА	9 ± 1,14	6 ± 1,35	11 ± 2,05	8 ± 1,14	13 ± 1,5
КА	14 ± 1,78	9 ± 1,74	18 ± 2,13	12 ± 2,65	19 ± 1,67

Как показал корреляционный анализ, у пациентов, перенесших ИИ, с высоким уровнем ММП-9 был достоверно ( $p < 0,05$ ) диагностирован более выраженный когнитивный дефицит при одинаковом уровне выраженности двигательных расстройств по сравнению с пациентами, у которых уровень ММП-9 был нормальным. Кроме того, выраженность общемозговой симптоматики также имела прямую корреляционную зависимость от уровня ММП-9.

Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что при высоком показателе ММП-9 у пациентов наблюдались достоверно более выраженный когнитивный дефицит и общемозговая симптоматика.

### Выводы

В ходе проведенного исследования установлена взаимосвязь между уровнем содержания ММП-9 в сыворотке крови и вы-

раженностью когнитивных нарушений у пациентов в острый период ишемического инсульта. Связь выраженности когнитивных нарушений и высокой концентрации ММП-9 позволяет рассматривать ее в качестве прогностического маркера развития ПИКН.

### Библиографический список

1. *Гомазков О.А.* Системы нейрохимической регуляции при патологии мозга. Биомедицинская химия 2004; 50 (4): 322–343.
2. *Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О.* Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский совет 2015; 10: 14–20.
3. Михайленко А.А. Топическая диагностика в неврологии. СПб.: Гиппократ 2000; 262 с.
4. *Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А., Лобзин В.Ю.* Нарушение когнитив-

ных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. Военно-медицинский журнал 2009; 4: 32–40.

5. *Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А.* Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ 2016; 536.

6. *Чердак М.А., Яхно Н.Н.* Постинсультные когнитивные расстройства. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського 2013; 1: 31–37.

7. *Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A.* Poststroke dementia. Lancet Neurology 2005; 4 (11): 752–759.

8. The atlas of heart disease and stroke. ВОЗ 2004.

9. *Tobin M.K., Bonds J.A., Minsball R.D., Pelligrino D.A., Testai, F.D., Lazarov O.* Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2014; 34 (10): 1573–1584.

10. *Whiteley W., Jackson C., Lewis S.* Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. PLoS Medicine 2009; 6 (9) Article ID e1000145.severity.

Материал поступил в редакцию 20.08.2017