

Д.П. Калинин<sup>1</sup>, В.Ю. Лобзин<sup>2</sup>, И.Г. Ульянов<sup>3</sup>

## Уровень матриксной металлопротеиназы-9 как предиктор развития когнитивных нарушений после инсульта

<sup>1</sup>1477-й Военно-морской клинический госпиталь, Владивосток

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

<sup>3</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

**Резюме.** Ишемический инсульт является одной из ведущих причин инвалидизации населения. В структуре последствий инсульта наряду с двигательными и речевыми расстройствами важнейшую роль играют когнитивные нарушения, частота которых вариабельна и колеблется в пределах 25–40%. Постинсультные когнитивные расстройства – патогенетически гетерогенные состояния. Характер, модальность и степень тяжести определяются клиничко-патогенетическим вариантом их развития. Так, когнитивные нарушения наиболее часто могут быть следствием инфаркта в стратегической зоне, мультиинфарктного повреждения, декомпенсации хронической цереброваскулярной патологии на фоне острого состояния или нейродегенеративного процесса, существовавшего у больного и до появления признаков инсульта. Кроме того, имеет значение и подтип ишемического инсульта. При инсульте значимую роль в развитии повреждения мозговой ткани занимает семейство цинк-связывающих протеолитических ферментов, в частности матриксная металлопротеиназа-9, которая имеет большое значение в реконструировании внеклеточного матрикса. Высокий уровень сывороточной концентрации металлопротеиназы-9 увеличивает объем ишемического поражения, тяжесть инсульта и ухудшает функциональный исход заболевания. Кроме того, металлопротеиназа-9 рассматривается и как биомаркер для болезни Альцгеймера, поскольку выполняет роль протеолитического фермента, который наряду с неприлизином расщепляет амилоидный белок. Представлены результаты обследования 135 пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Изучался уровень металлопротеиназы-9 и состояние когнитивных функций на 1–2-й и 21–22-й дни заболевания. Было установлено, что более высокий уровень металлопротеиназы-9 в плазме крови отражает высокую вероятность развития постинсультных когнитивных нарушений в конце острого периода ишемического инсульта. Повышение металлопротеиназы-9 не зависело от локализации очага инсульта и его объема. Таким образом, исследование уровня металлопротеиназы-9 в острейшем периоде заболевания с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать развитие стойких интеллектуально-мнестических расстройств.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, матриксная металлопротеиназа-9, деменция, биомаркеры, протеолитический фермент, последствия инсульта.

**Введение.** Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих причин смертности или инвалидизации населения во всем мире [11, 28]. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, около 30% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи в быту, 20% утрачивают способность самостоятельно передвигаться, и лишь 20% больных способны вернуться к прежней профессиональной деятельности [1, 10]. Очевидно, что на начальных этапах заболевания основной причиной инвалидизации перенесших ИИ больных, становятся моторные расстройства, которые нарушают самообслуживание, резко ограничивают трудовую деятельность и кардинально изменяют качество жизни больного [9]. В то же время значимая роль когнитивных функций в восстановлении движений и обеспечении более высокого общего качества жизни пациентов после ИИ была определена сравнительно недавно [6]. Вероятнее всего, дальнейшее понимание модулирующей и регулирующей роли интеллектуально-

мнестических функций позволит достигнуть значимых успехов в долгосрочной реабилитации пациентов, перенесших ИИ [5].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) встречаются у 22–96% пациентов [4, 13, 26, 30]. Такая существенная разница в частоте диагностики ПИКН объясняется как неоднородностью исследуемых групп пациентов, использованием различных наборов методик нейропсихологического обследования, так и гетерогенностью причин, вызывающих развитие когнитивных нарушений (КН) после инсульта [3].

На сегодняшний день роль ИИ в развитии КН четко определена, однако остается много вопросов в отношении закономерностей и условий возникновения когнитивного дефицита. Принято считать, что морфологической основой развития ПИКН может выступать крупный единичный очаг или инфаркт в «стратегической» зоне [6]. В то же

время ПИКН могут быть результатом декомпенсации имеющейся хронической ишемии головного мозга (мультиинфарктного состояния или диффузного поражения вещества головного мозга) или активации предшествующего инсульта нейродегенеративного процесса [2, 13].

В последние годы помимо острой гипоксии и снижения перфузии в патогенезе ПИКН важную роль отводят механизмам аутоиммунной агрессии и локальным нейровоспалительным реакциям. Отмечена прямая связь активации провоспалительных цитокинов с худшим исходом ИИ. Установлено, что инфаркт мозга вызывает вторичное, нередко отсроченное повреждение мозга за счет прогрессивного нейровоспаления [34].

При ИИ значимую роль в развитии повреждения мозговой ткани занимает семейство цинк-связывающих протеолитических ферментов, в частности матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), которая имеет большое значение в реконструировании внеклеточного матрикса. ММП-9 в организме принимает участие в специфическом разрушении коллагена IV типа, ламинина и фибронектина, являющихся основными компонентами базальной мембраны сосудов головного мозга [25]. На животных моделях церебральной ишемии экспрессия ММП-9 была значительно увеличена и связана с нарушением гематоэнцефалического барьера, формированием вазогенного отека головного мозга и геморрагической трансформацией инсульта [27, 29].

Схожие выводы получены при обследовании пациентов, страдающих ИИ. Так, по мнению J. Castillo et al. [17], более высокая концентрация ММП-9 у пациентов, страдающих ИИ, получавших тканевой активатор плазминогена, приводила к неблагоприятному клиническому исходу и более высокому риску геморрагической трансформации инсульта. Кроме того, ММП-9 была предложена в качестве составной части панели биомаркеров вместе с d-димером, белком S100 и натрийуретическим фактором мозга, пригодной для экспресс-диагностики и дифференциации типов инсульта [21].

По результатам исследований J.C. Adair [14] и M.A. Bruno [16], ММП-9 принимает участие в развитии КН при хронической ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. Так, у пациентов, страдающих сосудистой деменцией, в цереброспинальной жидкости определяются повышенные концентрации ММП-9. Подтверждена прямая взаимосвязь уровня ММП-9 и выраженности КН у пациентов, страдающих ИИ. Кроме того, ММП-9 играет важную роль в развитии нейровоспалительного процесса при болезни Альцгеймера.

Полагаем, что высокий уровень сывороточной концентрации ММП-9 увеличивает объем ишемического поражения, тяжесть инсульта и ухудшает функциональный исход заболевания. Кроме того, серийные измерения ММП-9, по-видимому, являются полезным

маркером для идентификации текущей ишемии головного мозга, так как значительно более высокие уровни встречаются у пациентов с инсультом по сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы. Также высокие показатели ММП-9 определяются у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией.

Таким образом, изучение роли локального воспаления как фактора риска ПИКН определяет актуальность исследования ММП-9 при ИИ как предиктора возникновения КН.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов после ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** Обследованы 135 пациентов в возрасте  $61 \pm 7$  лет, из них основную группу составили 117 человек (81 (69,2%) мужчина и 36 (30,8%) женщин) – правшей, перенесших ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии. Группу контроля составили 18 человек (11 (61,1%) мужчин и 7 (38,9%) женщин), сопоставимых по возрасту, уровню образования, социальному статусу, проходивших обследование с экспертной целью и признанных неврологически здоровыми. Диагноз ИИ устанавливался на основании клинических данных и результатов нейровизуализационного исследования (компьютерная томография головного мозга). Патогенетический подтип инсульта устанавливался в соответствии с критериями диагностики основных патогенетических подтипов ишемического инсульта Научно-исследовательского института неврологии Российской академии медицинских наук [12]. Атеротромботический подтип (АТИ) был диагностирован у 40 (34,2%) пациентов, кардиоэмболический (КЭИ) – у 38 (32,5%), гемодинамический (ГДИ) – у 39 (33,3%) чел.

Для диагностики нарушения функций нервной системы применялось неврологическое исследование по общепринятой методике [7], включавшее оценку уровня сознания, когнитивных функций, состояния черепных нервов, двигательной, чувствительной, рефлекторной и координаторной сфер. Для стандартизации выраженности неврологического дефицита у пациентов использовали общепринятую шкалу инсульта Национального института здоровья NIHSS. При поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила  $5 \pm 2$  балла, что соответствует легкой степени.

Для оценки состояния интеллектуально-мнестических функций пациентам проводилось комплексное нейропсихологическое обследование на 2–3-и сутки (1-й визит) и 18–21-е сутки заболевания (2-й визит). Применялись следующие методики: MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) [20], FAB (батарейка методик оценки лобной дисфункции) [18], методика «Рисование часов» (РЧ) [33], методика «5 слов» (МПС) [22], методика «вербальных

ассоциаций» (BA), «категориальных ассоциаций» (KA) [24], методика «слежения», части А и В (МС-А, МС-В) [8, 32].

Для диагностики ишемического инсульта всем пациентам выполнялась компьютерная томография головного мозга на рентгеновском компьютерном томографе «Emotion 6» фирмы «Siemens» (Германия). В определении размеров очага поражения в мозге пользовались классификацией Научно-исследовательского института неврологии Российской академии медицинских наук, в которой выделяют следующие градации инфарктов: обширные или массивные инфаркты (поражение интракраниального отдела внутренней сонной артерии) – 71–100 мм в максимальном диаметре; большие (поражение основных стволов мозговых артерий) – 31–70 мм; средние (поражение корковых или глубоких ветвей одной из мозговых артерий каротидной системы) – 16–30 мм; малые (поражение бассейна внутримозговых артерий, отходящих от передней, средней или задней мозговых артерий) – 5–15 мм. Оценка изменений белого вещества головного мозга проводилась ранговым методом по аналогии с визуальной шкалой Fazekas (1998) [19], применяющейся при определении выраженности лейкоареоза (ЛА) по данным магнитно-резонансной томографии: 0 – нет ЛА, 1 – мягкий ЛА, 2 – умеренный сливающийся ЛА, 3 – тяжелый сливной ЛА. Атрофию коры головного мозга оценивали ранговым методом, используя визуальную шкалу: 0 – изменения отсутствуют, 1 – умеренные изменения, 2 – выраженные изменения.

Для определения выраженности нейровоспалительной реакции на 2-е сутки заболевания путем венепункции проводился забор крови для определения в сыворотке концентрации ММП-9. Лабораторное исследование осуществлялось с использованием стандартных тест-систем фирмы «Cloud-Clone Corp» (Соединенные Штаты Америки) путем твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 for Windows. Полученные данные представлены в виде среднего значения (М), 95%-ного доверительного интервала (ДИ) либо медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей. Для оценки гипотезы о нормальности распределения показателей использовался критерий Шапиро – Уилка. При анализе двух независимых выборок использовался U-критерий Манна – Уитни. При сравнении трех и более независимых переменных применялся критерий Краскела – Уоллиса, который позволяет установить значимость различий количественного фактора (выраженности КН) как в основной группе, так и между отдельными подгруппами. Для выявления и оценки связи между двумя выборочными совокупностями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при значениях  $r < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении средняя тяжесть неврологической симптоматики по NIHSS составляла  $5 \pm 2$  балла. Среди различных подтипов ИИ результаты не имели значимых различий и составили  $5 \pm 2$  балла при АТИ,  $5 \pm 2$  балла при КЭИ и  $5 \pm 2$  балла при ГДИ (критерий Краскела – Уоллиса (КУ) = 1,80;  $p = 0,40$ ). На 18–21-е сутки отмечалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, средние значения по шкале NIHSS составили  $4 \pm 1$  балла среди всех пациентов с ИИ,  $3 \pm 1$  балла у больных с АТИ,  $4 \pm 1$  балла с КЭИ и  $3 \pm 1$  балла с ГДИ. Выраженность неврологического дефицита среди пациентов с различными подтипами ИИ по окончании острого периода заболевания не имела значимых различий (КУ = 3,33;  $p = 0,19$ ). В то же время результаты NIHSS на 1-е и 18-21-е сутки имели значимые различия как среди всех пациентов ( $p < 0,05$ ), так и среди различных подтипов ИИ (АТИ –  $p = 0,01$ , КЭИ –  $p = 0,01$ , ГДИ –  $p = 0,01$ ).

По результатам клинического осмотра и данным нейропсихологического обследования на 2–3-и сутки заболевания КН были диагностированы у 99 (84,6%) пациентов, нормальные показатели интеллектуально-мнестического статуса отмечались у 18 (15,4%) человек. При этом 78 (66,7%) пациентов имели УКН, а КН, соответствующие степени деменции, определялись у 21 (17,9%) больного. Выраженность КН среди пациентов с АТИ, КЭИ и ГДИ была сопоставима и не имела значимых различий.

По результатам большинства нейропсихологических шкал на 2-3-и сутки не было выявлено значимых отличий между различными патогенетическими подгруппами пациентов. Результаты оценки интеллектуально-мнестических функций представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Выраженность когнитивных нарушений у обследуемых пациентов на 2–3-и сутки заболевания

Показатель	Подтип ИИ		
	АТИ	КЭИ	ГДИ
MMSE	24,7±1,8	24,5±2,6	24,4±2,5
FAB	14,7±1,6	14,8±1,5	14,9±1,8
РЧ	5,9±0,9	6,0±1,01	6,0±1,1
МПС	3,9±1,2	4,1±1,1	3,8±1,3
BA	8,7±2,2	8,6±2,4	9,4±2,8
KA	12,7±3,3	12,3±3,9	14,3±3,5
МС-А	64,6±26,2	62,3±21,06	62,5±24,3
МС-В	144,2±61,1	146,2±56,7	139,1±53,9

На 18–21-е сутки заболевания отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности КН, соответствующих степени деменции, и увеличения количества пациентов с нормальными интеллектуально-мнестическими способностями. КН

были диагностированы у 90 (76,9%) пациентов, нормальные показатели интеллектуально-мнестического статуса отмечались у 27 (23,1%) пациентов. При этом у 82 (70,1%) пациентов были определены УКН, а КН, соответствующие степени деменции, выявлены у 8 (6,9%) больных. Тяжесть КН среди подгрупп пациентов с АТИ, КЭИ и ГДИ не имела статистически значимых различий как по результатам клинической оценки когнитивных функций, так и по результатам отдельных нейропсихологических шкал, за исключением данных методики КА ( $p < 0,05$ ). В то же время при сравнении тяжести КН на 2–3-и и 18–21-е сутки были определены значимые различия как среди всех пациентов ( $p = 0,01$ ), так и среди пациентов с АТИ ( $p = 0,005$ ) и ГДИ ( $p = 0,01$ ), значимые различия отсутствовали при КЭИ. В динамике по результатам отдельных нейропсихологических методик среди подгрупп пациентов с определенными подтипами ИИ также были выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия. Результаты оценки когнитивных функций при 2-м визите представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Выраженность когнитивных нарушений у обследуемых пациентов на 18–21-е сутки заболевания**

Показатель	Подтип ИИ		
	АТИ	КЭИ	ГДИ
MMSE	26,1±1,4	25,6±1,9	25,8±1,5
FAB	15,8±1,0	15,7±1,1	15,9±0,8
ТРЧ	7,1±0,7	6,9±0,8	7,2±0,7
ТПС	4,1±1,1	4,3±0,9	4,0±1,2
ВА	10,9±1,9	10,5±2	11,7±2,6
КА	15,2±2,8	14,8±2,8*	16,8±2,8
ТМТ-А	53,2±18,2	51,0±12,6	52,3±18,5
ТМТ-В	114,3±39,5	120,3±37,9	114,1±38,7

Примечание: \* – различия между КЭИ и ГДИ.

Уровень ММП-9 в плазме крови на 2-е сутки ИИ у пациентов основной группы был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с контрольной группой. Медиана сывороточной концентрации среди пациентов основной группы составила 738,2 (614,6–901,4) нг/мл. При различных подтипах ИИ медиана содержания ММП-9 составила 747,2 (604,5–856,9) нг/мл при АТИ, 740,4 (637,2–976,4) нг/мл при КЭИ и 732,6 (613,7–915,6) нг/мл при ГДИ. При этом значимых различий между подтипами ИИ у пациентов не выявлено. Медиана сывороточной концентрации ММП-9 в контрольной группе составила 435,5 (238,7–623,4) нг/мл.

Для определения корреляционной связи между выраженностью интеллектуально-мнестических нарушений и сывороточной концентрацией ММП-9 пациенты основной группы были разделены на 4 подгруппы в соответствии с границами квартилей

полученной концентрации ММП-9: I подгруппа – пациенты с содержанием ММП-9 от 0 до 614,6 нг/мл – 29 (24,8%) человек, II подгруппа – с содержанием ММП-9 от 614,7 до 738,2 нг/мл – 28 (23,9%) человек, III подгруппа – с содержанием ММП-9 от 738,3 до 901,4 нг/мл – 31 (26,5%) человек, IV подгруппа – с содержанием ММП-9 от 901,5 и более нг/мл – 29 (24,8%) человек. Выявлено, что значения ММП-9 среди пациентов I подгруппы и группы контроля не имели значимых отличий, в то время как значения II, III и IV подгрупп, а также контрольной группы достоверно отличались. У 24,8% пациентов, страдающих ИИ (I подгруппа), уровень ММП-9 был сопоставим с результатами группы контроля, у остальных 75,2% больных в острейшем периоде ИИ выявлена более высокая концентрация ММП-9.

Выраженность КН у пациентов с высоким содержанием ММП-9 в сыворотке крови оказалась достоверно выше ( $KU = 41,08777$ ;  $p < 0,01$ ). Так, в I подгруппе когнитивные функции соответствовали норме у 9 (31,1%) пациентов, у 19 (65,5%) отмечались УКН, а у 1 (3,4%) определялись КН, соответствующие степени деменции. Во II подгруппе у 4 (14,3%) пациентов КН отсутствовали, у 20 (71,4%) диагностированы УКН, у 4 (14,3%) больных отмечены КН, соответствующие степени деменции. В III подгруппе нормальный уровень интеллектуально-мнестических функций отмечен у 5 (16,1%) больных, 25 (80,7%) пациентов имели УКН, а КН, соответствующие степени деменции, определялись у 1 (3,2%) больного. В IV подгруппе все 29 пациентов имели КН различной степени выраженности: УКН определялись у 14 (48,3%) пациентов, а КН, соответствующие степени деменции, у 15 (51,7%) больных.

Результаты нейропсихологических методик также оказались достоверно хуже у пациентов с высоким уровнем ММП-9 (IV подгруппа). Между всеми подгруппами пациентов по результатам большинства нейропсихологических шкал наблюдались значимые различия ( $p < 0,05$ ), за исключением методик 5 слов и вербальных ассоциаций. Данные нейропсихологического тестирования представлены в таблице 3.

На 18–21-е сутки отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) уменьшение выраженности КН во всех подгруппах. Тем не менее в IV подгруппе с наиболее высокими концентрациями ММП-9 при повторном обследовании все 29 пациентов имели КН различной степени выраженности, также, как и при первичном обследовании (табл. 4). При этом УКН определялись у 22 (75,9%) пациентов, а КН, соответствующие степени деменции, – у 7 (24,1%) больных, в то время как выраженность КН имела достоверно значимый уровень различия ( $KU = 25,57$ ;  $p < 0,01$ ).

На 18–21-е сутки ИИ пациенты из подгруппы с высоким уровнем ММП-9 имели самый низкий балл по результатам всех нейропсихологических методик ( $p < 0,05$ ). Динамика КН по результатам отдельных нейропсихологических шкал также имела значимые различия как для всей основной группы, так и для каждой подгруппы. У пациентов с наиболее высоким уровнем ММП-9 наблюдался наиболее выраженный когнитивный дефицит (табл. 5).

Таблица 3

**Выраженность КН по результатам нейропсихологического обследования на 2–3-е сутки у пациентов с различным уровнем ММП-9**

Показатель	Подгруппа				p
	I	II	III	IV	
MMSE	25,6±2,1	25,1±1,3	24,9±1,1	22,3±2,6	IV-I, II, III<0,05
FAB	15,6±1,2	15,1±1,3	14,8±1,3	13,6±2,1	IV-I, II, III<0,05
РЧ	6,4±0,9	6,2±0,9	5,9±0,7	5,3±1,1	IV-I, II, III<0,05
МПС	3,9±1,2	3,8±1,1	3,6±1,3	3,4±1,3	=0,89
ВА	9,6±2,4	8,9±1,9	8,6±1,9	8,6±3,2	=0,11
КА	14,1±2,7	13,1±3,1	12,5±3,8	12,3±4,3	IV-I<0,05
МС-A	52,4±11,4	62,2±20,7	62,9±24,7	75,3±29,6	IV-I, II, III<0,05
МС-B	112,6±39,5	150,6±64,3	148,1±65,5	164,9±43,2	IV, III, II-I<0,05

Таблица 4

**Частота встречаемости КН различной выраженности в динамике острого периода инсульта у пациентов обследуемых подгрупп**

Показатель	Подгруппа							
	I		II		III		IV	
	Сутки заболевания							
	2-3	18-21	2-3	18-21	2-3	18-21	2-3	18-21
Нет КН	9 (31,1)	13 (44,8)	4 (14,3)	6 (21,4)	5 (16,1)	8 (25,9)	–	–
УКН	19 (65,5)	16 (55,2)	20 (71,4)	22 (78,6)	25 (80,7)	22 (70,9)	14 (48,3)	22 (75,9)
Тяжелые КН	1 (3,4)	–	4 (14,3)	–	1 (3,2%)	1 (3,2)	15 (51,7)	7 (24,1)

Таблица 5

**Выраженность КН по результатам нейропсихологического обследования на 18–21-е сутки у пациентов с различным уровнем ММП-9**

Показатель	Подгруппа				p<
	I	II	III	IV	
MMSE	26,7±2,1	26,4±1,3	26,1±1,1	25,8±1,6	I-III, IV, 0,0001
FAB	16,2±1,2	16,1±0,6	15,9±0,9	15,7±0,9	I-III, IV, 0,0001
РЧ	7,3±0,9	7,1±0,5	6,9±0,8	6,7±0,8	I-III, IV, 0,05
ПС	4,2±0,8	4,1±1,2	3,9±1,1	3,9±1,2	I-III, IV, 0,05
ВА	11,6±1,9	10,7± 1,8	10,4±1,9	9,9±3,2	I-III, IV, 0,05
КА	16,6±2,4	15,7±2,6	15,4±3,2	15,1±4,3	I-III, IV, 0,05
МС-A	44,8±7,4	49,9±11,2	51,7±16,1	54,2±16,6	I-II, III, IV, 0,01
МС-B	93,4±26,1	117,3±37,5	114,8±42,7	116,2±38,5	I-II, III, IV, 0,001

На 1-е сутки заболевания между уровнем ММП-9 и тяжестью инсульта по NIHSS отмечена слабая положительная корреляционная связь ( $r=0,14$ ;  $p<0,05$ ). В то же время на 18–21-е сутки заболевания между тяжестью ИИ по NIHSS и уровнем ММП-9 имелась очень слабая отрицательная корреляционная связь

( $r=-0,07$ ;  $p<0,05$ ), что могло быть связано с тенденцией к стабилизации общего состояния пациентов по окончании острого периода ИИ.

Для пациентов основной группы коэффициент корреляции выраженности КН и уровня ММП-9 имел умеренную положительную связь, составив 0,44 при

первичном осмотре и 0,44 на 18–21-е сутки заболевания. Таким образом, высокая концентрация ММП-9 не была непосредственно связана с тяжестью переносимого ИИ. Вместе с тем более высокие уровни фермента были достоверно связаны с тяжестью КН в конце острого периода ИИ.

**Заключение.** Установлено, что уровень сывороточной ММП-9 коррелирует с тяжестью КН в остром периоде ИИ. Пациенты с высокой сывороточной концентрацией ММП-9 имели наиболее выраженные нарушения когнитивных функций. Таким образом, исследование уровня ММП-9 в остром периоде заболевания с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать развитие стойких интеллектуально-мнестических расстройств после окончания острого периода ишемического инсульта, а высокое содержание ММП-9 может рассматриваться как предиктор развития ПИКН вне зависимости от объема и локализации повреждения головного мозга.

### Литература

- Гусев, Е.И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Доктор.Ру: Неврология, психиатрия. – 2013. – № 5 (83). – С. 7–12.
- Емелин, А.Ю. Постинсультные расстройства когнитивных функций (клинико-нейровизуализационное исследование) / А.Ю. Емелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013, Спецвыпуск 2. – С. 9–15.
- Емелин, А.Ю. Сосудистые когнитивные нарушения. Учебное пособие для слушателей медицинских вузов в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А.Ю. Емелин [и др.]. – СПб.: ВМА, 2016. – 80 с.
- Захаров, В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии / В.В. Захаров // Нервные болезни. – 2015. – № 2. – С. 2-8.
- Литвиненко, И.В. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни / И.В. Литвиненко, К.М. Наумов, М.М. Одинак // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 35–40.
- Лобзин, В.Ю. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В.Ю. Лобзин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 51–56.
- Михайленко, А.А. Топическая диагностика в неврологии / А.А. Михайленко. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 262 с.
- Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога / М.М. Одинак [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 32–40.
- Сергеева, О.Б. Вопросы ранней медицинской и социальной реабилитации пациентов с двигательными и речевыми нарушениями после перенесенного ишемического инсульта / О.Б. Сергеева // Физическая культура, спорт и здоровье. – 2015. – № 25. – С. 70–73.
- Скворцова, В.И. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе / В.И. Скворцова, Г.С. Алексеева, Н.Ю. Трифонова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – Т. 29. – № 1. – С. 1–8.
- Суслина, З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варикин // – М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 440 с.
- Суслина, З.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / З.А. Суслина, Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // Consilium Medicum. – 2001. – № 3 (5). – С. 218–221.
- Чердак, М.А. Постинсультные когнитивные расстройства / М.А. Чердак, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2013. – № 1. – С. 31–37.
- Adair, J.C. Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease / J.C. Adair, [et al.] // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 159–162.
- Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott [et al.]. - Stroke. – 1989. – Vol. 20, № 7. – P. 864–870.
- Bruno, M.A. Increased matrix metalloproteinase 9 activity in mild cognitive impairment / M.A. Bruno [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2009. – № 68. – P. 1309–1318.
- Castillo, J. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice / J. Castillo, I. Rodriguez // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – № 17 (Suppl 1). – P. 7–18.
- Dubois, B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626.
- Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 1987 – Vol. 149, № 2. – P. 351–356.
- Folstein, M.F. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // J. Psychiatr. Res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189–198.
- Glickman, S.W. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department / S.W. Glickman [et al.] // J. emergency Med. – 2011. – Vol. 41 (3). – P. 333–339.
- Grober, E. Screening for dementia by memory testing / E. Grober, H. Buschke, H. Crystal [et al.] // Neurology. – 1988. – Vol. 38, № 6. – P. 900–903.
- H non, H. Poststroke dementia / H. H non, F. Pasquier, D. Leys // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – № 22. – P. 61–70.
- Kazdin, A.E. Single-case research designs: methods for clinical and applied settings / A.E. Kazdin. – New York, NY: Oxford University Press, 1982. – 55 p.
- Kurzepa, J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke / J. Kurzepa [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 707–716.
- Leys, D. Poststroke dementia / D. Leys [et al.] // Lancet Neurology. – 2005. – Vol. 4, № 11. – P. 752–759.
- Lucivero, V. Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke / V. Lucivero [et al.] // Neuro Sci. – 2007. – № 28. – P. 165–170.
- Marsh, J.D. Stroke prevention and treatment / J.D. Marsh, S.G. Keyrouz // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 683–691.
- Montaner, J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke / J. Montaner [et al.] // Stroke. – 2001. – № 32. – P. 2762–2767.
- Pendlebury, S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8, № 11. – P. 1006–1018.
- Ramos-Fernandez M. Matrix Metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review / M. Ramos-Fernandez, M. Fernanda Bellolio, L.G. Stead // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2011. – № 20 (1). – P. 47–54.
- Reitan, R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage / R.M. Reitan // Percept. Mot. Skills. – 1958. – Vol. 8. – P. 271–276.

33. Sunderland, T. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity / T. Sunderland // J. Am. Geriatr. Soc. – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 725–729.
34. Tobin, M.K. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here / M. K. Tobin [et al.] // J. Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2014. - Vol. 34, № 10. – P. 1573–1584.

D.P. Kalinsky, V.Yu. Lobzin, I.G. Ulyanov

### Matrix metalloproteinase-9 blood level as a predictor of post-stroke cognitive impairment

**Abstract.** Ischemic stroke is one of the leading causes of disability of the population. Among the consequences of stroke besides motor, speech disorders, the most important cause of cognitive impairments, it's frequency is variable between 25–40%. Post-stroke cognitive disorders are pathogenetically heterogeneous conditions. The nature, modality and severity are determined by the clinical subtype of it's development. So, cognitive impairment most often can be a consequence of a strategic infarcts, multi-infarct damage, decompensation of chronic cerebrovascular pathology against the background of an acute condition or neurodegenerative process that existed earlier and diagnosed before the appearance of any signs of stroke. In addition, the subtype of ischemic stroke also matters. In stroke, a family of zinc-binding proteolytic enzymes, in particular matrix metalloproteinase-9, plays a significant role in the development of damage of the brain tissue, which is of great importance in the reconstruction of the extracellular matrix. A high serum concentration of metalloproteinase-9 increases the severity of ischemic damage, the severity of the stroke and worsens the functional outcome of the disease. In addition, metalloproteinase-9 is also considered as a biomarker for Alzheimer's disease, since it acts as a proteolytic enzyme, which, along with neprilzine, cleaves the amyloid protein. The results of a survey of 135 patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke are presented. The level of metalloproteinase-9 and cognitive impairment have been studied on 1–2 and 21–22 days of the disease. It was found that a higher level of metalloproteinase-9 in blood plasma reflects a high probability of post-stroke cognitive impairment at the end of an acute period of ischemic stroke. The increase in metalloproteinase-9 did not depend on the localization of the focus of the stroke and its volume. Thus, metalloproteinase-9 investigation in the acute period of the ischemic stroke can predict the development of post-stroke cognitive decline.

**Key words:** ischemic stroke, post-stroke cognitive impairment, matrix metalloproteinase-9, dementia, biomarkers, proteolytic enzyme, stroke consequences.

Контактный телефон: +7-984-196-66-37; e-mail: k888dp@gmail.com