

РОЛЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Калинский Д.П.¹, Лобзин В.Ю.², Хлыстов Ю.В.²

¹1477 ВМКГ, Владивосток,

²ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) занимает одно из ведущих мест по смертности и первое – по инвалидизации населения в мире [6]. Средний уровень инвалидизации после инсульта может достигать 60%. Столь высокие значения инвалидизации во многом связаны с развитием после инсульта как двигательных и чувствительных, так и когнитивных нарушений. По данным современных эпидемиологических исследований, распространенность постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) составляет от 22 до 96% [2]. Такая существенная разница частоте диагностики ПИКН объясняется как неоднородностью исследуемых групп пациентов, использованием различных методик нейропсихологического тестирования, так и гетерогенностью причин, вызывающих развитие когнитивных нарушений (КН) после инсульта [1, 5].

Согласно современным представлениям, в патогенезе ПИКН, помимо острой гипоксии и снижения перфузии головного мозга, значимое место отводится локальным нейровоспалительным реакциям [9]. С одной стороны, активация провоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания способствует увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, санации клеточного детрита, последующему ангио- и нейрогенезу. В то же время чрезмерная активность провоспалительных цитокинов в остром периоде инсульта и последующий прогрессивный нейровоспалительный процесс могут вызвать активацию нейродегенеративных изменений и существенно снизить возможности нейрогенеза. Например, широко известно, что пациенты, страдающие нейродегенеративной патологией, в случае развития у них инсульта, в дальнейшем, характеризуются существенно более быстрым прогрессированием и основного заболевания [4].

Среди множества провоспалительных цитокинов при ИИ значимую роль в развитии повреждения мозговой ткани занимает семейство цинк-связывающих протеолитических ферментов, в частности матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9). Chongke Zhong et al. (2018) установили, что у пациентов с высоким уровнем сывороточной ММП-9 в раннем восстановительном периоде ИИ определялся наиболее выраженный когнитивный дефицит [8]. Также по результатам других исследований установлено, что ММП-9 принимает участие в развитии КН при болезни Альцгеймера и хронической ишемии головного мозга [7, 10].

Таким образом, дальнейшее изучение роли ММП-9 как предиктора возникновения ПИКН может повысить вероятность определения потенциально неблагоприятной по интеллектуальному уровню группы пациентов, включение их в группу динамического наблюдения и добиться наибольшей эффективности от лечения [3].

Цель исследования: изучение взаимосвязи между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Материалы и методы. Нами проведено обследование 135 пациентов. Из них основную группу составили 117 (81 мужчина – 69,2%, 36 женщин – 30,8%) пациентов-правшей с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, средний возраст 61 год (57; 64). Группу контроля составили 18 человек (11 мужчин – 61,1%, 7 женщин – 38,9%), признанных неврологически здоровыми, средний возраст которых составил 60 лет (55; 63).

Для оценки когнитивных функций пациентам проводилось комплексное нейропсихологическое тестирование на 18-21 и 87-90 сутки заболевания. Применялись следующие методики: MMSE (Folstein M.F. et al., 1975), FAB (Dubois V. et al., 2000), тест рисования часов (ТРЧ, Lovenstone S., Gauthier S., 2001), тест «5 слов» (ТПС, V. Dubois, 2002), методика «вербальных ассоциаций», (ВА, КА), тест слежения (ТМТ-А, В, англ. Trail making test, Lezak, 1983) [10].

Для определения выраженности нейровоспалительной реакции на 2-е сутки ИИ проводился забор крови с последующим определением в сыворотке концентрации ММП-9. Лабораторное исследование осуществлялось с использованием стандартных тест-систем (Cloud-Clone Corp, США) методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10.0 for Windows. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам нейропсихологического тестирования на 18-21 сутки заболевания 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 умеренные КН, а КН, соответствующие степени деменции, – у 8 (6,9%) больных. На 87-90 сутки заболевания КН были диагностированы у 72 (61,5%) пациентов, нормальные показатели – у 45 (38,5%) человек. При этом 59 (50,4%) пациентов имели умеренные КН, а КН, соответствующие степени деменции, определялись у 13 (11,1%).

При оценке результатов лабораторного исследования уровня ММП-9 медиана сывороточной концентрации среди пациентов основной группы составила 738,2 (614,6; 901,4) нг/мл, в контрольной группе – 435,5 (238,7; 623,4) нг/мл ($p < 0,05$). Для определения корреляции между выраженностью КН и сывороточной концентрацией

ММП-9 пациенты основной группы были разделены на 4 подгруппы в соответствии с границами квартилей полученной концентрации ММП-9: I подгруппа – 0-614,6 нг/мл – 29 (24,8%) человек, II подгруппа 614,7-738,2 нг/мл – 28 (23,9%) человек, III подгруппа – 738,3-901,4 нг/мл – 31 (26,5%) человек, IV подгруппа – 901,5 и более нг/мл – 29 (24,8%) человек.

По результатам оценки когнитивных функций на 18-21 и 87-90 сутки ИИ установлено, что пациенты из подгрупп с высоким уровнем ММП-9 имели самые выраженные когнитивные расстройства. Результаты исследования по отдельным нейропсихологическим шкалам представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выраженность КН на 18-21 сутки при различном уровне ММП-9

Показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	p
MMSE	26,7±2,1	26,4±1,3	26,1±1,1	25,8±1,6	p<0,05
FAB	16,2±1,2	16,1±0,6	15,9±0,9	15,7±0,9	p<0,05
ТРЧ	7,3±0,9	7,1±0,5	6,9±0,8	6,7±0,8	p<0,05
ТПС	4,2±0,8	4,1±1,2	3,9±1,1	3,9±1,2	p<0,05
BA	11,6±1,9	10,7±1,8	10,4±1,9	9,9±3,2	p<0,05
КА	16,6±2,4	15,7±2,6	15,4±3,2	15,1±4,3	p<0,05
TMT-A	44,8±7,4	49,9±11,2	51,7±16,1	54,2±16,6	p<0,05
TMT-B	93,4±26,1	117,3±37,5	114,8±42,7	116,2±38,5	p<0,05

Значимые различия были получены по результатам всех примененных нейропсихологических методик (Kruskal-Wallis test, p<0,05). Динамика КН по результатам отдельных нейропсихологических шкал также имела значимые различия как для всей основной группы, так и для каждой подгруппы в частности (p-v<0,05, Wilcoxon Test). На 87-90 сутки ИИ результаты нейропсихологических тестов также оказались достоверно хуже у пациентов уровнем ММП-9 выше 783,3 нг/мл (III, IV подгруппа), в то время как у пациентов с сывороточной концентрацией ММП-9 менее 783,3 нг/мл (I, II подгруппа) была отмечена компенсация или сохранение когнитивных функций на прежнем уровне. Между четырьмя подгруппами пациентов по результатам всех нейропсихологических шкал наблюдались значимые различия (p<0,05). Результаты нейропсихологического тестирования на 87-90 сутки представлены в таблице 2.

Таблица 2

Выраженность КН на 87-90 сутки при различном уровне ММП-9

Показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	p
MMSE	28,4±1,1	26,6±1,8	25,6±1,8	22,8±2,1	p<0,05
FAB	17,0±0,7	16,6±0,6	15,5±0,7	13,7±1,1	p<0,05
ТРЧ	8,4±1,3	7,3±1,0	6,5±0,7	5,9±0,9	p<0,05
ТПС	4,6±0,7	4,3±0,9	3,8±1,2	3,7±1,1	p<0,05
BA	12,9±1,5	12,0±1,3	10,3±1,1	9,3±1,2	p<0,05
КА	18,3±2,3	16,7±1,9	13,9±1,5	13,2±1,9	p<0,05
TMT-A	42,3±4,1	44,3±7,4	54,3±11,4	70,8±17,9	p<0,05
TMT-B	84,9±17,4	96,1±18,1	126,9±27,5	156,6±38,2	p<0,05

Графическое отображение выраженности КН в динамике по результатам теста MMSE представлено на рисунке 1.

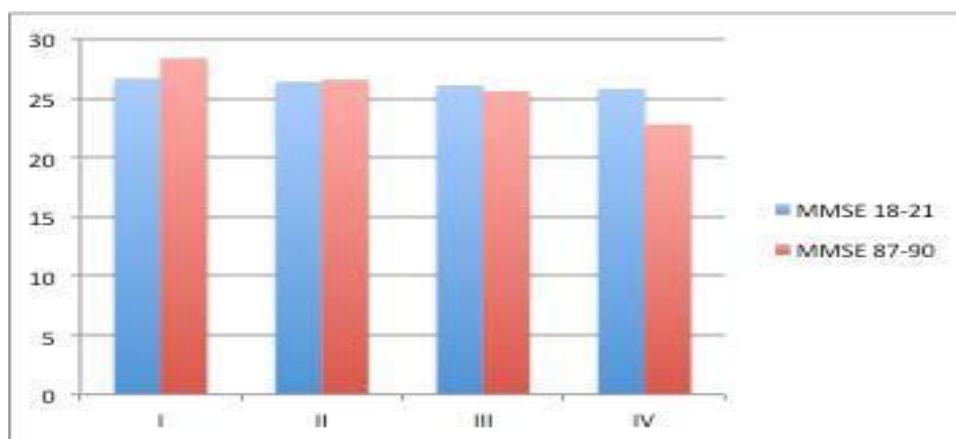


Рис. 1. Результаты MMSE в динамике при различном уровне ММП-9

Заключение. В ходе проведенного исследования установлено, что уровень сывороточной ММП-9 коррелирует с тяжестью КН в остром периоде ИИ. Также экспериментальным путем установлено пороговое значение ММП-9, при котором отмечается прогрессирование КН и в раннем восстановительном периоде заболевания. Таким образом, исследование уровня ММП-9 в острейшем периоде 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 постин-сультных когнитивных расстройств.

Литература

- Емелин, А.Ю. Сосудистые когнитивные нарушения. Учебное пособие для слушателей медицинских вузов в системе высшего и дополнительного профессионального образования / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, И.С. Железняк, И.В. Бойков. - СПб.: ВМедА, 2016. - 80 с.: ил.
- 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. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, № 11. - С. 72-79.
- Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, П.А. Коваленко, В.Ю. Лобзин // Воен.-мед. журн. - 2009. - Т. 330, № 4. - С. 32-40.
- 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.: ил.
- Adair, J.C. Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease / J.C. Adair, J. Charlie, J.E. Dencoff, J.A. Kaye, J.F. Quinn, R.M. Camicioli W.G. Stetler-Stevenson, G.A. Rosenberg // Stroke. - 2004. - No. 35. - P.159-162.
- Chongke Zhong. Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Cognitive impairment after acute ischemic stroke / Zhong Chongke, Xiaoqing Bu, Tan Xu, Libing Guo, Jing Chen, Yonghong Zhang, Jiang He // Journal of American Heart Association. - 2018. - Vol. 7, No. 1. - doi: 10.1161/JAHA.117.007776.
- Tobin, M.K. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall, D.A. Pelligrino, F.D. Testai & O. Lazarov // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. - 2014. Vol.34 (10). - P.1573-1584.
- Xiang-Xiang Wang. Matrix Metalloproteinases and Their Multiple Roles in Alzheimer's Disease / Wang Xiang-Xiang, Meng-Shan Tan, Jin-Tai Yu, and Lan Tan // BioMed Research International Volume. - 2014. - Article ID 908636, 8 p.