



УДК 616.831-005.1-036.1:577.15-042.2

Е. В. Баранова^{1,2}

Сравнительный анализ содержания матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов

¹Запорожский государственный медицинский университет,²КУ «6 городская клиническая больница», г. Запорожье**Ключевые слова:** инсульт, матриксная металлопротеиназа-9.

С целью определения содержания протеолитического фермента ММП-9 обследовали 116 пациентов с мозговым ишемическим инфарктом, геморрагическим инсультом, ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией, а также с дисциркуляторной энцефалопатией (группа сравнения). Провели клиничко-неврологическое, лабораторно-биохимическое исследования, дуплексное или триплексное сканирование сосудов головы и шеи, компьютерную томографию; для объективизации выраженности неврологического дефицита использовали шкалу NIHSS; концентрацию ММП-9 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установили, что концентрация ММП-9 у больных геморрагическим инсультом и ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией выше, чем у пациентов с ишемическим инсультом. У больных ишемическим инсультом, у которых ММП-9 ниже 50 нг/мл, геморрагическую трансформацию не отмечали независимо от тяжести состояния и объема очага поражения. Это может быть использовано в прогностическом плане для определения угрозы вторичных геморрагических осложнений.

Порівняльний аналіз вмісту матриксної металопротеїнази-9 у хворих у гострому періоді різних типів мозкових інсультів

К. В. Баранова

З метою визначення вмісту протеолітичного ферменту ММП-9 обстежили 116 пацієнтів із мозковим ішемічним інфарктом, геморагічним інсультом, ішемічним інсультом із геморагічною трансформацією, а також із дисциркуляторною енцефалопатією (група порівняння). Здійснили клініко-неврологічне, лабораторно-біохімічне дослідження, дуплексне чи триплексне сканування судин голови та шії, комп'ютерну томографію; для об'єктивізації виразності неврологічного дефіциту використовували шкалу NIHSS; концентрацію ММП-9 у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Встановили, що концентрація ММП-9 у хворих на геморагічний інсульт та ішемічний інсульт із геморагічною трансформацією вища, ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом. У хворих на ішемічний інсульт, у яких ММП-9 менше ніж 50 нг/мл, геморагічну трансформацію не відзначали незалежно від тяжкості стану й обсягу вогнища ураження. Це можна використовувати з прогностичною метою для визначення загрози вторинних геморагічних ускладнень.

Ключові слова: інсульт, матриксна металопротеїназа-9.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 32–35

Comparative analysis of content of the matrix metalloproteinase-9 in patients with acute cerebral strokes of different types

E. V. Baranova

Aim. It was conducted a comparative determination of matrix metalloproteinase-9 in 116 patients with ischemic cerebral infarction, hemorrhagic stroke, ischemic stroke with hemorrhagic transformation in patients with circulatory encephalopathy.

Methods and results. The study determined that the concentration of MMP-9 in patients with hemorrhagic stroke and ischemic stroke with hemorrhagic transformation is higher than in patients with ischemic stroke.

Conclusion. It was determined that in patients with ischemic stroke, in which MMP-9 is below 50 ng/ml, hemorrhagic transformation were not observed regardless of the severity of the condition and volume of the lesion.

Key words: stroke, matrix metalloproteinase-9.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 32–35

Цереброваскулярная патология занимает в структуре сосудистых заболеваний одно из ведущих мест, т. к. они являются одной из наиболее частых причин смертности и инвалидизации населения [3]. Так, за 2012 г. в Украине зарегистрировано более 111 000 пациентов, перенесших инсульт, что составляет 297,3 случая на 100 000 населения. Частота встречаемости ишемического инсульта (ИИ) в 3–4 раза превышала такую для геморрагического инсульта (ГИ).

В исследованиях последних лет установлено, что изменения концентрации некоторых биологических маркеров дают возможность повысить точность прогноза возникновения неблагоприятного исхода заболевания, а также вероятность возникновения осложнений, таких как геморрагические трансформации [9,13,14]. Идеальный биомаркер инсульта

должен соответствовать таким требованиям, как высокая чувствительность, специфичность, а также способность дифференцировать тип инсульта [1].

Ряд авторов отметили, что целесообразно использование у больных мозговым инсультом различных сочетаний более 50 биологических маркеров. Установлено, что совместное определение матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), протеина S100β, В-типа нейротрофического ростового фактора, фактора Виллебранда, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в первые 12 часов ИИ обладает высокой диагностической чувствительностью (91%) и специфичностью (97%) [11].

В исследованиях [8–10,12,15] установлено, что экспрессия ММП-9 происходит в течение первых суток от начала



мозгового инсульта, играет значимую роль в формировании ишемического очага повреждения, а также после формирования зоны некроза при инфаркте миокарда. Предполагается, что стремительное повышение уровня ММП-9 может ассоциироваться с высокой степенью риска наступления кардиоваскулярных событий, таких как острый Q-инфаркт миокарда, и позволяет прогнозировать геморрагическую трансформацию мозгового ишемического инсульта [2,6].

Цель работы

Определение содержания протеолитического фермента матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов мозговых инсультов.

Пациенты и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 116 пациентов с первичными мозговыми инсультами (средний возраст – 62,29±0,89 года). У 84 из них диагностирован мозговой ИИ (65 – ишемический инсульт, 19 – ишемический инсульт с геморрагической трансформацией (ИИГТ)), у 32 больных – ГИ. Группу сравнения составили 15 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Больные или их родственники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным за период пребывания в стационаре проведено клинико-неврологическое, лабораторно-биохимическое обследования, дуплексное или триплексное сканирование сосудов головы и шеи, компьютерная томография головного мозга с целью определения характера и объема очага поражения. Для объективизации выраженности неврологического дефицита у больных использовали шкалу NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Концентрацию ММП-9 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы BenderMedSystems (Австрия).

Результаты исследования статистически обрабатывали при помощи статистического пакета Statistica 6.0. Для сравнительного анализа двух независимых выборок использовали U-тест Манна – Уитни, для анализа двух взаимосвязанных совокупностей – T-критерий Вилкоксона. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Имуноферментные исследования (табл. 1) показали, что на первые сутки заболевания концентрация ММП-9 у больных ИИ, ГИ и ИИГТ достоверно повышалась на 59,3% ($p < 0,05$), 135,1% ($p < 0,05$), 175,1% ($p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы сравнения. Полученные результаты совпадают с данными других авторов, которые установили, что у больных в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта концентрация сывороточной ММП-9 была достоверно выше, чем в группе контроля [6]. В то же время в доступной специализированной литературе недостаточно сведений об уровне ММП-9 при геморрагических инсультах.

Полученные результаты (табл. 1) показали: внутри-мозговое кровоизлияние сопровождается достоверным

повышением ММП-9 по сравнению с уровнем ММП-9 у пациентов с инфарктом мозга. Так, содержание ММП-9 в крови пациентов, у которых диагностирован ГИ, на первые сутки заболевания в 1,5 раза превышает аналогичный показатель в группе больных ИИ. Сочетание двух патологических процессов в ткани головного мозга (ишемия и кровоизлияние) при ИИГТ сопровождался еще более выраженной активацией ММП-9. Если сравнивать группы с ИИ и ИИГТ по данному показателю, то во второй группе он в 1,7 раз выше, чем в первой.

Под влиянием лечения на 7–10 сутки у больных ГИ отмечена тенденция к снижению концентрации ММП-9 на 29,5% ($p > 0,05$) (табл. 1). Аналогичную тенденцию установили М.Х. Шурдумова и Е.В. Константинова [4,6] на 7–10 сутки ишемического инсульта.

Таблица 1

Содержание матриксной металлопротеиназы-9 в крови больных в остром периоде ишемического, геморрагического инсультов и ишемического инсульта с геморрагической трансформацией

Характер инсульта	Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	
	1 сутки	7–10 сутки
	M±m	M±m
Ишемический инсульт, n=65	78,88±4,57*	71,28±5,63*
Геморрагический инсульт, n=32	116,40±10,03**	82,09±7,61*
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n=19	136,25±11,16**	165,36±15,60**#
Группа сравнения, n=15	49,52±5,68*	

Примечания: n – количество исследований; * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения (ДЭ); * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к группе больных ишемическим инсультом; # – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к первым суткам заболевания.

У больных ИИ мы не отметили достоверных изменений содержания ММП-9 в динамике заболевания. При ИИГТ в динамике течения заболевания содержание ММП-9 в сыворотке крови повышалось на 21,4% ($p < 0,05$). Сравнивая показатели ММП-9 в группах больных ИИ, ГИ и ИИГТ (табл. 1) отмечено, что при ГИ и ИИГТ ММП-9 достоверно выше, чем при ИИ ($p < 0,05$). Это согласуется с результатами исследований, проведенных зарубежными авторами [7]. В то же время между концентрацией ММП-9 у больных ГИ и ИИГТ достоверную разницу не отметили ($p > 0,05$).

При обследовании двух пациентов с высокими значениями ММП-9 сыворотки крови получены результаты, требующие уточнения. В обоих случаях имели место повторный инсульт и очень высокие значения ММП-9. У больного с рецидивом ИИ высокое содержание ММП-9 (253,6 нг/мл) на 7–10 сутки заболевания изменялось в сторону регрессии показателя (до 138,8 нг/мл). А у пациента, госпитализированного с ГИ после перенесенного инфаркта миокарда и ИИ, высокое значение ММП-9 в дебюте (147,6 нг/мл) зна-



чительно увеличивалось в динамике (до 278,6 нг/мл). Эти единичные случаи не позволяют говорить о существовании определенной закономерности, но показывают перспективность будущих исследований, связанных с изучением динамики ММП-9 у лиц с повторным мозговым инсультом.

Поскольку уровень ММП-9 в сыворотке крови меняется при сосудистых нарушениях, возникла необходимость установить пороговое значение ММП-9, которое в большинстве случаев сопровождается нарушениями мозгового кровотока. Отмечено, что большинство пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения имели значение ММП-9 выше 50 нг/мл. В таблице 2 представлена частота встречаемости значений ММП-9 ниже 50 нг/мл. Так, более 50% обследованных пациентов с ДЭ имели уровень ММП-9 ниже 50 нг/мл. С диагнозом ИИ у 30,8% больных значение ММП-9 не превышало 50 нг/мл. Из 32 человек, госпитализированных с ГИ, только в двух случаях значение ММП-9 не превышало 50 нг/мл (6,25%), остальные имели более высокий уровень ММП-9 в крови. Следует также отметить, что у 100% больных ИИГТ количественное содержание ММП-9 в крови показало очень высокие значения (значительно выше 50 нг/мл). Тяжесть течения заболевания, оцениваемая по шкале NIHSS, достоверно отличалась лишь между группами больных ИИ и ГИ: 9,13±0,44 балла и 11,81±0,61 балла соответственно ($p < 0,05$) и не отличалась между группами больных ИИ и

ИИГТ (9,13±0,44 балла и 10,89±1,11 балла соответственно, $p > 0,05$) и ГИ и ИИГТ (11,81±0,61 балла и 10,89±1,11 балла соответственно, $p > 0,05$).

Размеры очага поражения по данным компьютерной томографии у больных с ИИ с количественным содержанием ММП-9 ниже 50 нг/мл существенно варьировали. Так как ни у одного больного с уровнем ММП-9 ниже 50 нг/мл не диагностировали геморрагическую трансформацию, можно предположить, что при проведении тромболизиса геморрагических осложнений не возникнет. Этот факт имеет значение при выборе тактики лечения пациентов с ишемическим характером очага поражения. У пациентов с ИИ целесообразно анализировать не только общеклинические лабораторные данные, тяжесть течения заболевания и объем очага поражения, но и оценивать уровни ММП-9 на 1–7–10 сутки заболевания, что позволит прогнозировать риск геморрагических осложнений.

Выводы

При различных типах мозговых инсультов достоверное повышение концентрации ММП-9 в сыворотке крови отмечено уже в первые часы от начала заболевания, что говорит о ранней активации провоспалительной системы.

У больных геморрагическим инсультом и ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией концентрация ММП-9 в первые 12 часов от начала заболевания достоверно выше по сравнению с соответствующим показателем у пациентов с ишемическим инсультом. На 7–10 сутки геморрагического инсульта уровень ММП-9 снижался, а при ишемическом инсульте с геморрагической трансформацией – повышался. По всей вероятности, ишемия мозга способствует стабильно высокому содержанию ММП-9 в крови, а кровоизлияние является мощным стимулом для повышения его уровня в крови больных мозговыми инсультами.

У больных, у которых в первые 12 часов ишемического инсульта ММП-9 была ниже 50 нг/мл вне зависимости от тяжести состояния и объема очага поражения геморрагическую трансформацию не установили. Это может быть использовано в прогностическом плане для определения угрозы вторичных геморрагических осложнений, а также может быть одним из относительных противопоказаний для использования тромболизиса.

Таблица 2

Количественно-процентное соотношение больных, у которых концентрация ММП-9 ниже 50 нг/мл

Характер инсульта	NIHSS у всех больных в группах, баллы	ММП-9 < 50 нг/мл	
		N	%
Ишемический инсульт, n=65	9,13±0,44	20	30,8
Геморрагический инсульт, n=32	11,81±0,61	2	6,25
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией, n=19	10,89±1,11	0	0
Группа сравнения, n=15	-	8	53,3

Примечания: n – количество исследований; N – количество больных, у которых концентрация ММП-9 ниже 50 нг/мл.

Список литературы

1. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт: прогностическая ценность С-реактивного протеина / А.Е. Березин, О.А. Лисовая // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – №5. – С. 97–102.
2. Березин А.Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы-3, матриксной металлопротеиназы-9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А.Е. Березин, Т.А. Самура // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 43–51.
3. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева / Міжнародний неврологічний журнал. – 2006. – № 3(7). – С. 9–13.
4. Константинова Е.В. Сравнительное изучение механизмов реализации ишемического повреждения у больных с инфарктом миокарда и с ишемическим атеротромботическим инсультом : автореферат дис. на соискание ученой степени д.мед.н. / Е.В. Константинова. – М., 2013. – 45 с.
5. Мищенко Т.С. Осложнения восстановительного периода ишемического инсульта / Т.С. Мищенко // XV Международная конференция «Основные направления фармакотерапии в неврологии». – Судак, 2013.
6. Шурдумова М.Х. Исследование иммунновоспалительных маркеров развития атеротромботического ишемического инсульта и механизмов реализации ишемического повреждения головного мозга : автореферат дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / М.Х. Шурдумова. – М., 2011. – 26 с.
7. Castellanos M. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts



- hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / M. Castellanos, R. Leira, J. Serena et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 40–46.
8. Chang D.I. Activation systems for latent matrix metalloproteinase-2 are upregulated immediately after focal cerebral ischemia / D.I. Chang, N. Hosomi, J. Lucero et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23. – № 12. – P. 1408–1419.
 9. Mori S. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C.F. McTiernan // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.
 10. Park K.P. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats / K.P. Park, A. Rosell, C. Foerch et al. // *Stroke*. – 2009. – № 40(8). – P. 2836–2842.
 11. Reynolds M.A. Early biomarkers of stroke / M.A. Reynolds, H.J. Kirchick, J.R. Dahlen et al. // *Clin. Chem.* – 2003. – № 49. – P. 1733–1739.
 12. Romanic A.M. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit / A.M. Romanic, C.L. Burns-Kurtis, B. Gout et al. // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68. – P. 799–814.
 13. Silva G. Biomarkers in neurology / G. Silva, K. Furie // *Front. Neurol. Neurosci.* – 2009. – № 25. – P. 55–61.
 14. Thom T Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / T. Thom, N. Haase, W. Rosamond et al. // *Circulation*. – 2006. – № 113. – P. e85–151.
 15. Van den Borne S.W. Increased matrix metalloproteinase 8 and 9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / S.W. Van den Borne, J.P. Cleutjens, R. Hanemaaijer et al. // *Cardiovasc. Pathol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.
- References**
1. Berezin, A. E., & Lisovaya, O. A. (2011). Biologicheskie markery kardiovaskulyarnogo riska u pacientov, perenesikh mozgovoy ishemicheskij insul't: prognosticheskaya cennost' S-reaktivnogo proteina [Biological markers of cardiovascular risk in patients after cerebral ischemic stroke: predictive value of C-reactive protein]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(13), 97–102. [in Ukrainain].
 2. Berezin, A. E., & Samura, T. A. (2012). Prognosticheskij potencial matriksnoj metalloproteinazy-3, matriksnoj metalloproteinazy-9 i mozgovogo natriyureticheskogo peptida u pacientov, perenesikh Q-infarct miokarda [Prognostic value of matrix metalloproteinase_3, matrix metalloproteinase-9 and brain natriuretic peptide in patients after Q-wave myocardial infarction]. *Ukrainskyi terapevtychnii zhurnal*, 1, 43–51. [in Ukrainain].
 3. Voloshyn, P. V., Mishchenko, T. S., Lekomtseva, Ye. V. (2006). Analiz poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na nervovi khvoroby v Ukraini [Analysis of the prevalence and incidence of nervous diseases in Ukraine]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 3(7), 9–13. [in Ukrainain].
 4. Konstantinova, E. V. (2013) *Sravnitel'noe izuchenie mekhanizmov realizacii ishemicheskogo povrezhdeniya u bol'nykh s infarktom miokarda i s ishemicheskim aterotromboticheskim insul'tom* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [A comparative study of implementation mechanisms of ischemic injury in patients with myocardial infarction and ischemic atherothrombotic stroke. Dr. med. sci. diss. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
 5. Mishchenko, T. S. (2013) *Oslozhneniya vosstanovitel'nogo perioda ishemicheskogo insul'ta* [Oslozhneniya vosstanovitel'nogo perioda ishemicheskogo insul'ta [Complications of recovery period of ischemic stroke]. *Osnovnye napravleniya farmakoterapii v nevrologii*; Proceedings of the 15th International Conference. Sudak. [in Russian].
 6. Shurdumova, M. Kh. (2011). *Issledovanie immunnovospalitel'nykh markerov razvitiya aterotromboticheskogo ishemicheskogo insul'ta i mekhanizmov realizacii ishemicheskogo povrezhdeniya golovnogogo mozga* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Investigation immunoinflammatory markers of atherothrombotic ischemic stroke and implementation mechanisms of ischemic brain damage. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].
 7. Castellanos, M., Leira, R., Serena, J., Pumar, J. M., Lizasoain, I., Castillo, J., & Dávalos, A. (2003). Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34, 40–46. doi: 10.1161/01.STR.0000046764.57344.31.
 8. Chang, D. I., Hosomi, N., Lucero, J., Heo, J. H., Abumiya, T., Mazar, A.P., & del Zoppo, G. J. (2003). Activation systems for latent matrix metalloproteinase-2 are upregulated immediately after focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 12(23), 1408–1419. doi: 10.1097/01.WCB.0000091765.61714.30.
 9. Mori, S., Gibson, G., & McTiernan, C. F. (2006). Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model. *J. Card. Fail.*, 12, 314–325. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.01.009.
 10. Park, K. P., Rosell, A., Foerch, C., Xing, C., Kim, W. J., Lee, S., et al. (2009). Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 40(8), 2836–2842. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554824.
 11. Reynolds, M. A., Kirchick, H. J., Dahlen, J. R., Anderberg, J. M., McPherson, P. H., Nakamura, K. K., et al. (2003). Early biomarkers of stroke. *Clinical Chemistry*, 49, 1733–1739.
 12. Romanic, A. M., Burns-Kurtis, C. L., Gout, B. Berrebi-Bertrand, I., & Ohlstein, E. H. (2001). Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life Sciences*, 68, 799–814. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00982-6.
 13. Silva, G., & Furie, K. (2009). Biomarkers in neurology. *Front. Neurol. Neurosci.*, 25, 55–61.
 14. Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., et al. (2006). Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 113, 85–151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600.
 15. Van den Borne, S. W., Cleutjens, J. P., Hanemaaijer, R., Creemers, E. E., Smits, J. F., Daemen, M. J., & Blankesteijn, W. M. (2009). Increased matrix metalloproteinase 8 and 9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*, 18, 37–43. doi: 10.1016/j.carpath.2007.12.012.

Сведения об авторе:

Баранова Е.В., заочный аспирант каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, врач-невролог КУ «6 городская клиническая больница», E-mail: bkvn86@i.ua.

Поступила в редакцию 21.07.2014 г.