

УДК 616.127-005.8:616.124-007.61]-07:577.112

# Предсказуемая ценность серийных измерений уровня циркулирующей матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии

А.Е. Березин, О.А. Лисова

*Запорожский государственный медицинский университет*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** матриксная металлопротеиназа-9, ишемический инсульт, гипертоническая болезнь III стадии, серийные измерения, клинические исходы, прогноз

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свое значение как одна из важнейших причин сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [8]. Мозговой ишемический инсульт является потенциально фатальным осложнением АГ и сопряжен с вовлечением различных патогенетических механизмов, обуславливающих тяжесть глионеуронального повреждения и последовательное вовлечение поражения иных органов-мишеней [16]. Установлено, что локальная и системная провоспалительная активация в значительной мере опосредует не только глубину и распространенность фокального повреждения мозговой ткани, но и выраженность дисфункции эндотелия, «жесткость» сосудистой стенки, а также нарушение механических качеств покрышки атеромы и структуры липидного ядра [5, 15]. Все это играет важную роль в возникновении повторных атеротромботических событий, в том числе и в иных сосудистых бассейнах [10]. Несмотря на значительное количество исследований, демонстрирующих непосредственную взаимосвязь между содержанием некоторых провоспалительных цитокинов и сердечно-сосудистым риском у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), перенесших мозговой ишемический инсульт, роль низкоинтенсивной провоспалительной активации в

модуляции отсроченных клинических событий остается противоречивой [3, 22]. Предполагают, что провоспалительные цитокины способны оказывать негативное влияние на устойчивость покрышки атеромы посредством активации системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и супрессии активности их тканевых ингибиторов [4, 12]. Кроме того, в ранее проведенных исследованиях установлено, что ММП-9, способствующая деградации широкого круга компонентов внеклеточного матрикса (желатин I, III, IV и V типов, а также коллаген III, IV, IX и X типов), принимает непосредственное участие в сердечно-сосудистом ремоделировании [6].

В некоторых ранних исследованиях установлено, что многие маркеры провоспалительной активации не обладают предсказуемой ценностью для наступления неблагоприятных клинических событий в когортах лиц с исходно низким или умеренным сердечно-сосудистым риском [17]. Напротив, для больных с очень высоким риском отмечена подобная ассоциация [18, 19]. В то же время, предсказуемая ценность серийных измерений ММП-9 для повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГБ III стадии при длительном наблюдении не установлена.

Цель работы – изучить предсказуемую ценность серийных измерений уровня циркулирую-

щей матриксной металлопротеиназы-9 для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью III стадии.

## Материал и методы

В исследование включено 102 пациента с ГБ III стадии, АГ легкой и умеренной степени тяжести через 3 нед после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Начальную тяжесть мозгового инсульта верифицировали с помощью шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [14]. Тип ишемического инсульта классифицировали на основании критериев TOAST [1]. Функциональную способность пациентов оценивали с помощью шкалы Бартел [9] и модифицированной шкалы Рэнкина [11]. Функциональные исходы оценивали при поступлении пациента в стационар и через 3 нед лечения до включения в исследование. Всем пациентам выполняли контрастную спиральную компьютерную томографию на аппарате Somatom Spirit (Siemens, Германия) по традиционной методике с использованием неионного контраста Omnipak (Amersham Health, Ирландия).

Критериями включения пациентов в исследование являлись мягкая или умеренная АГ, перенесенный ишемический инсульта не раньше чем за 21 сут до включения в исследование, синусовый ритм на ЭКГ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были инфаркт миокарда с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), тяжелая или неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность (СН) III–IV ФК, фракция выброса левого желудочка менее 39 %, декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> и менее 15 кг/м<sup>2</sup>, инфекционные заболевания в течение 3 нед до момента скринирования пациента, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 мес до включения в исследование, критические стенозы / окклюзии уязвимых участков венечных артерий, включая ствол левой и правой венечной артерии, требующие немедленно проведения аортокоронарного шунтирования

или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/(мин · м<sup>2</sup>), а также другие состояния, которые, по мнению исследователей, затрудняли участие больного в исследовании.

Образцы крови для последующего определения уровней ММП-9 и высокочувствительного С-реактивного протеина (С-РП) отбирали в утренние часы (7:00–8:00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5 % раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в 1 мин в течение 15 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не выше –35 °С. Содержание ММП-9 измеряли методом ELISA в начале исследования и через 6 мес наблюдения с использованием коммерческих лабораторных наборов производства R&D (R&D System Europe Ltd; Великобритания) в соответствии с инструкцией производителя. Содержание высокочувствительного С-РП определяли с помощью нефелометрической техники на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

Для верификации клинически значимых сердечно-сосудистых событий использовали метод интервью с интервалом 1 мес, а также ревьюирование доступной медицинской документации на протяжении 1 года наблюдения. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы, а именно: повторный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, ишемическую болезнь сердца (ИБС), внезапную смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую СН и потребность в госпитализации по этим причинам. Впервые возникшие случаи ИБС, сосудистых событий, СН, а также сахарного диабета верифицировали с учетом действующих клинических соглашений [2, 20, 23]. Все данные о возникших сердечно-сосудистых событиях представляли как кумулятивные.

Организация исследования: открытое, когортное проспективное испытание.

После подписания информированного согласия всем пациентам провели общеклиническое исследование, оценку неврологической симптоматики и сосудистых факторов риска, тяжести АГ, выполнили электрокардиографию, тяжести АГ, выполнили электрокардиографию, эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию, взяли образцы крови.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательства Украины.

Полученные данные анализировали с использованием программы SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS Inc., США). Все данные представлены в виде среднего значения (M), 95 % доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), а также квартилей, межквартильного интервала (МКИ) или перцентилей. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от типа распределений анализируемых показателей использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для сравнения двух показателей в лонгитуде использовали метод ANOVA. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или  $\chi^2$  тест. Потенциальные факторы (возраст, пол, тип инсульта, индексы по шкалам Бартел и Рэнкина, латерализация поражения, тяжесть АГ, сосудистые факторы риска, наличие сахарного диабета, гиперлипидемия, уровень высокочувствительного СРП и ММП-9), которые могли бы ассоциироваться с наступлением кумулятивных клинических событий, были идентифицированы с помощью унивариантного анализа (ANOVA). В последующем в мультивариантной пропорциональной модели Кокса были верифицированы предикторы сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года наблюдения. С помощью ROC (Receiver operating characteristic) анализа установлены концентрации ММП-9 с наиболее оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивной клинической точки. Кривые выживаемости Каплана – Мейера были построены для групп пациентов с различными концентрациями ММП-9. Различия считали достоверными при значениях  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в *таблице*. Все больные (78 пациентов с мягкой АГ и 24 – с умеренной АГ) при включении в исследование имели контролируемые уровни артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт. ст. Вместе с тем, в 45,1 % случаев верифицирована гиперлипидемия, 42,2 % пациентов имели приверженность к курению, а у 14,7 % больных диагноз сахарного диабета 2-го типа был установлен до госпитализации. Атеротромботический тип мозгового ишемического инсульта регистрировали у 2 % лиц, лакунарный и кардиоэмболический типы – у 86,3 и 11,7 %. Правостороннюю, левостороннюю и двустороннюю локализацию очага инфаркта мозга верифицировали соответственно у 63,7; 34,3 и 2 % обследованных.

Индекс NIHSS при госпитализации и через 3 нед после возникновения инсульта составлял 10 (межквартильный интервал (МКИ) 7–18) и 5 (МКИ 3–9) соответственно. Индекс Бартел и индекс Рэнкина при госпитализации и через 3 нед после возникновения инсульта составляли 65 (МКИ 40–85) и 4 (МКИ 2–4), а также 75 (МКИ 55–90) и 4 (МКИ 2–5) соответственно.

Содержание общего холестерина и ХС ЛПНП составило соответственно 5,28 ммоль/л (95 % ДИ 3,82–6,74 ммоль/л) и 3,26 ммоль/л (95 % ДИ 2,14–4,38 ммоль/л). Целевые уровни ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и менее 2,5 ммоль/л достигнуты у 23 (22,5 %) и 33 (32,4 %) пациентов к периоду включения их в исследование. До момента госпитализации статины получал 71 (69,6 %) пациент (56 – аторвастатин и 15 – симвастатин). Медиана суточной дозы для аторвастатина и симвастатина составляла соответственно 30 мг (МКИ 20–60 мг) и 20 мг (МКИ 10–40 мг). После госпитализации у пациентов с верифицированным мозговым ишемическим инсультом статины не отменяли. К моменту включения больных в исследование 82 (80,4 %) из них получали статины (преимущественно аторвастатин) в дозах, эквивалентных 40 мг/сут (МКИ 20–80 мг/сут) аторвастатина. Кроме того, всем пациентам назначили адекватную терапию с использованием ИАПФ, БМКК, антиагрегантов. В день включения в исследования все отобранные пациенты были гемодинамически стабильными, не имели каких-либо кардио- и цереброваскулярных событий, наступивших после даты возникновения мозгового инсульта.

Таблиця  
Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Пациенты с ССС (n=55)	Пациенты без ССС (n=47)	Все пациенты (n=102)
Возраст, годы (95 % ДИ)	57,2 (56–69)	58,5 (55–66)	58,38 (54–72)
Мужской пол, n (%)	34 (61,8 %)	33 (70,2 %)	67 (65,7 %)
САД при поступлении, мм рт. ст., M±m	185,2±2,77	190,1±2,33	189,6±2,91
ДАД при поступлении, мм рт. ст., M±m	103,1±1,25	103,5±1,19	103,2±1,28
САД при включении в исследование, мм рт. ст., M±m	137,9±1,82	139,1±1,32	137,9±1,82
ДАД при включении в исследование, мм рт. ст., M±m	80,1±1,02	81,2±0,47	80,3±1,06
Мягкая АГ, n (%)	44 (80,0 %)	34 (72,3 %)	78 (76,5 %)
Умеренная АГ, n (%)	11 (20,0 %)	13 (27,7 %)	24 (23,5 %)
Левосторонняя локализация зоны инфаркта мозга, n (%)	18 (32,7 %)	17 (36,2 %)	35 (34,3 %)
Правосторонняя локализация зоны инфаркта мозга, n (%)	34 (61,2 %)	31 (66,0 %)	65 (63,7 %)
Двусторонняя локализация зоны инфаркта мозга, n (%)	1 (1,8 %)	1 (2,1 %)	2 (2 %)
Атеротромботический инсульт, n (%)	2 (3,6 %)	0 (0 %)	2 (2 %)
Лакунарный инсульт, n (%)	46 (83,6 %)	42 (89,4 %)	88 (86,3 %)
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	5 (9,1 %)	7 (14,9 %)	12 (11,7 %)
Индекс NIHSS, Ме (МКИ)	10 (7–15)	11 (8–16)	10 (7–18)
Индекс Бартел, Ме (МКИ)	64 (42–80)	65 (45–82)	65 (40–85)
Индекс Рэнкина, Ме (МКИ)	4 (2–4)	4 (2–5)	4 (2–5)
Приверженность к курению, n (%)	24 (43,6 %)	19 (40,4 %)	43 (42,2 %)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,9±3,12	23,9±2,07	24,8±3,45
Гиперлипидемия, n (%)	22 (40,0 %)	24 (51,1 %)	46 (45,1 %)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (10,9 %)	9 (19,1 %)*	15 (14,7 %)
Высокочувствительный С-РП, мг/л (95 % ДИ)	4,47 (3,60–5,80)	7,24 (4,43–10,21)*	5,91 (2,90–10,55)
Креатинин, мкмоль/л (95 % ДИ)	87,1 (67,1–100,3)	99,5 (72,0–122,0)	96,8 (61–138)
Триглицериды, ммоль/л (95 % ДИ)	1,56 (0,94–2,16)	1,57 (0,92–2,20)	1,57 (0,92–2,22)
Общий холестерин, ммоль/л (95 % ДИ)	5,02 (3,90–5,88)	5,33 (4,35–6,23)*	5,28 (3,82–6,74)
ХС ЛПНП, ммоль/л (95 % ДИ)	3,14 (2,19–4,22)	3,42 (2,16–4,30)	3,26 (2,14–4,38)
Глюкоза натощак, ммоль/л (95 % ДИ)	5,32 (4,30–6,10)	5,70 (4,72–6,82)	5,61 (4,23–6,99)
ИАПФ при включении в исследование, n (%)	54 (98,2 %)	47 (100 %)	101 (99 %)
АСК до госпитализации, n (%)	48 (87,3 %)	39 (83,0 %)	87 (85,3 %)
АСК при включении в исследование, n (%)	48 (87,3 %)	43 (91,5 %)	91 (89,2 %)
Другие антиагреганты при включении в исследование, n (%)	7 (12,7 %)	4 (8,5 %)*	11 (10,9 %)
Бета-адреноблокаторы при включении в исследование, n (%)	28 (50,9 %)	26 (55,3 %)	54 (52,9 %)
Диуретики при включении в исследование, n (%)	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	77 (75,5 %)
Статины до госпитализации, n (%)	40 (72,7 %)	31 (66,0 %)*	71 (69,6 %)
Статины при включении в исследование, n (%)	44 (80,0 %)	38 (80,9 %)	82 (80,4 %)
БМКК при включении в исследование, n (%)	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	78 (76,5 %)

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в группе с ССС ( $P < 0,05$ ). ССС – сердечно-сосудистые события; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АСК – ацетилсалициловая кислота; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Анализ полученных данных показал, что после подписания информированного согласия на протяжении всего периода наблюдения зарегистрировали 57 сердечно-сосудистых событий, среди которых 4 смертельных исхода (2 фатальных инсульта и 2 фатальных инфаркта миокарда), 6 клинически значимых эпизодов аритмий (фибрилляций предсердий), 17 впервые вы-

явленных случаев ИБС (стенокардии напряжения низких ФК), 9 повторных инсультов (5 лакунарных и 2 кардиоэмболических), 10 новых случаев сахарного диабета 2-го типа, 4 впервые возникших случая хронической СН и 7 повторных госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин.

Обе когорты больных с ГБ (с верифицированными сердечно-сосудистыми событиями

и без них при наблюдении в течение 1 года) существенно не различались по демографическим показателям, тяжести АГ, индексу массы тела, локализации очага инфаркта мозга, типу мозгового инсульта, а также тяжести последнего, оцененного по шкалам NIHSS, Бартел и Рэнкина. Такие дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, как приверженность к курению, гиперлипидемия, концентрация креатинина, абсолютное содержание ХС ЛПНП и глюкозы натощак, в обеих когортах пациентов с ГБ III стадии регистрировали с одинаковой частотой. Вместе с тем, у больных с верифицированными сердечно-сосудистыми исходами на протяжении одного года наблюдения концентрация высокочувствительного С-РП, общего холестерина, а также частота выявления в анамнезе сахарного диабета 2-го типа были достоверно выше, чем у лиц без повторных сердечно-сосудистых событий. В целом, в обеих когортах пациентов не отмечено статистически значимых различий в характере проводимой терапии. Исключение составляют частота назначения статинов на догоспитальном этапе и антиагрегантов, не относящихся к АСК, в первые 3 нед лечения. Клиническое значение, вероятно, может иметь достоверно более низкий уровень использования статинов на догоспитальном этапе у лиц с верифицированными сердечно-сосудистыми событиями, чем у пациентов без таковых.

Анализ полученных данных показал, что средние значения исходного содержания ММП-9 в крови пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с лицами без таковых статистически значимо различались и составляли 1059,50 нг/мл (95 % ДИ 801,19–1514,51 нг/мл) и 679,77 нг/мл (95 % ДИ 590,11–769,43 нг/мл) соответственно ( $P < 0,001$ ). Через 6 мес наблюдения уровни циркулирующей ММП-9 у обследованных лиц с повторными сердечно-сосудистыми событиями и без таковых составляли 1102,3 нг/мл (95 % ДИ 902,12–1390,0 нг/мл) и 466,54 нг/мл (95 % ДИ 380,57–552,51 нг/мл) соответственно ( $P < 0,001$ ). При этом статистически значимых различий между содержанием ММП-9 у пациентов с ГБ III стадии обеих когорт в зависимости от возраста, гендерной принадлежности, типа ишемического инсульта, тяжести АГ и уровня АД при включении в исследование, а также в зависимости от наличия традиционных факторов сердечно-

сосудистого риска, индексов NIHSS, Бартел и Рэнкина не обнаружено. Обращает на себя внимание тот факт, что в когорте больных с повторными сердечно-сосудистыми событиями на протяжении одного года наблюдения в первые 6 мес исследования уровень циркулирующей ММП-9 статистически значимо возрастал (на 40,40 %;  $P < 0,001$ ). Напротив, у больных без повторно возникших сердечно-сосудистых событий концентрация ММП-9 снижалась на протяжении 6 мес наблюдения (на 31,36 %;  $P < 0,001$ ), что и привело к появлению статистически значимых различий в концентрациях ММП-9 в исследуемых когортах больных через 6 мес наблюдения.

Для последующего анализа содержание ММП-9 представлено в зависимости от количества повторных сердечно-сосудистых событий за 1 год наблюдения (рис. 1). Оказалось, что начальный уровень циркулирующей ММП-9 у больных с ГБ III стадии, у которых возникли одно, два, три и более повторных сердечно-сосудистых событий, составляет 903,86 нг/мл (95 % ДИ 801,19–1006,54 нг/мл), 1190,07 нг/мл (95 % ДИ 984,93–1395,22 нг/мл) и 1190,50 нг/мл (95 % ДИ 866,49–1514,51 нг/мл) соответственно, что достоверно превышает таковой у лиц, у которых новые клинически значимые сердечно-сосудистые исходы не регистрировали (М 679,77 нг/мл; 95 % ДИ 590,11–769,43 нг/мл) ( $P = 0,001$  для всех случаев). Концентрация ММП-9, измеренная через 6 мес наблюдения, у больных с одним, двумя, тремя и больше повторными сердечно-сосудистыми событиями составляла 484,51 нг/мл (95 % ДИ 428,19–588,01 нг/мл), 815,45 нг/мл (95 % ДИ 583,02–1045,99 нг/мл) и 964,61 нг/мл (95 % ДИ 806,61–1135,83 нг/мл) соответственно, что достоверно превышает таковую у лиц, для которых новые клинически значимые сердечно-сосудистые исходы не регистрировали (М 466,54 нг/мл; 95 % ДИ 380,57–552,51 нг/мл) ( $P = 0,001$  для всех случаев).

Вместе с тем, в когорте пациентов с документированными сердечно-сосудистыми событиями уровень циркулирующей ММП-9, измеренный как в начале исследования, так и через 6 мес наблюдения, достоверно различался только у пациентов, имеющих более 2 зарегистрированных событий по сравнению с лицами, у которых последние возникали один раз в год.

С помощью ROC-анализа установили, что наиболее оптимальными точками разделения

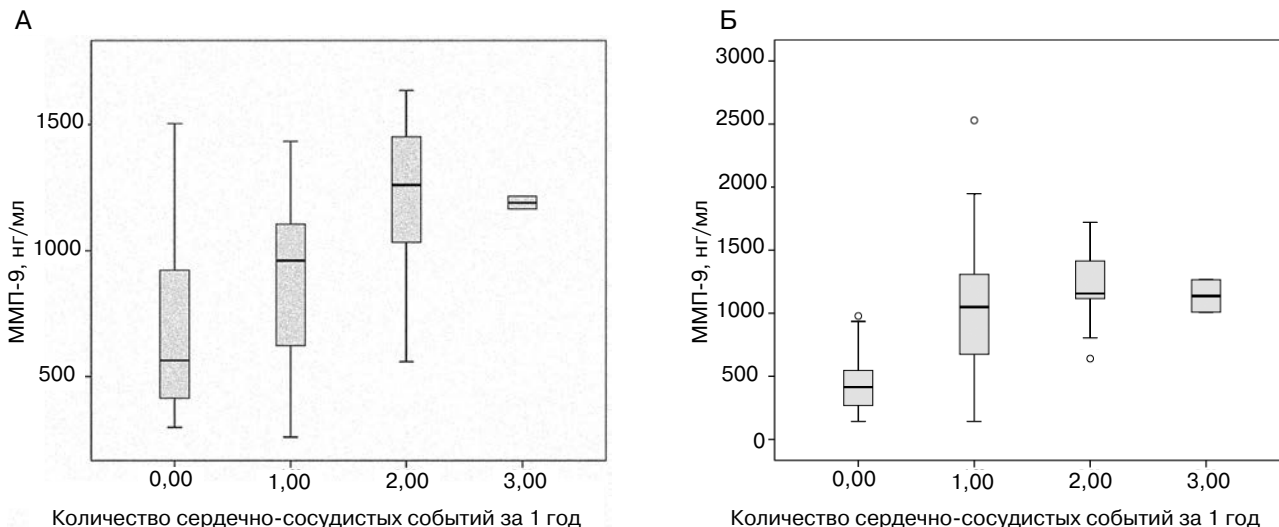


Рис. 1. Распределение содержания ММП-9 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б) у обследованных лиц в зависимости от количества повторных сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных за 1 год наблюдения.

(cutoff-points) концентраций циркулирующей ММП-9 у больных с ГБ III стадии в начале исследования (модель 1) и через 6 мес наблюдения (модель 2) являются соответственно 1001,0 и 956,5 нг/мл. Для указанных точек разделения чувствительность и специфичность составили соответственно 85,7 и 72,1 %, а также 85,7 и 70,0 %. При этом площадь под ROC-кривой (AUC – area under curve) для обеих моделей составляла 0,814 (95 % ДИ 0,671–0,958; P=0,001) и 0,810 (95 % ДИ 0,722–0,897; P=0,001), что характеризует достаточно высокую их надежность (рис. 2).

При проведении унивариантного анализа установлено, что общая частота возникновения сердечно-сосудистых событий при одногодичном наблюдении тесно и достоверно ассоциируется с содержанием ММП-9, превышающим 956,5 нг/мл через 6 мес наблюдения (R=0,780; P=0,001), исходным содержанием ММП-9, превышающим 1001,0 нг/мл (R=0,768; P=0,002), абсолютной величиной диастолического АД в начале исследования (R=0,617; P=0,001), уровнем циркулирующего высокочувствительного С-РП (R=0,606; P=0,001) в начале исследования, уровнем общего холестерина в плазме крови в начале исследования (R=0,51; P=0,001), сахарным диабетом 2-го типа (R=0,49; P=0,001), содержанием ХС ЛПНП в начале исследования (R=0,44; P=0,004), возрастом пациентов (R=0,436; P=0,001), мужским полом (R=0,42; P=0,001), приверженностью к курению (R=0,41; P=0,001),

Мультивариантный анализ позволил выявить независимые предикторы наступления сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении за пациентами с ГБ III стадии. Оказалось, что только содержание ММП-9, превышающее 956,5 нг/мл через 6 мес наблюдения (R=0,734; P=0,001), начальная концентрация ММП-9 более 1001,0 нг/мл (R=0,628;

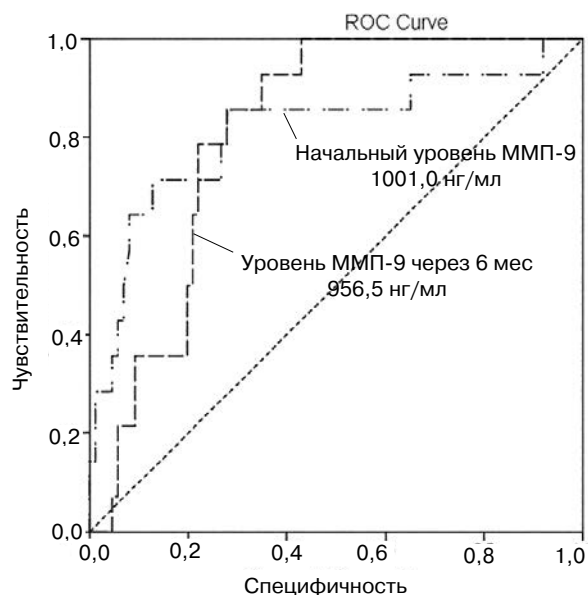


Рис. 2. Точки разделения концентраций ММП-9 в начале исследования и через шесть месяцев наблюдения, обладающие оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивных сердечно-сосудистых событий: результаты ROC-анализа.

$P=0,001$ ), начальный уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП ( $R=0,522$ ;  $P=0,001$ ), сахарный диабет 2-го типа в анамнезе ( $R=0,46$ ;  $P=0,001$ ) и мужской пол ( $R=0,41$ ;  $P=0,001$ ) сохраняют свою независимую ассоциацию с частотой кумулятивных сердечно-сосудистых событий в течение одного года после возникновения мозгового ишемического инсульта у пациентов с ГБ.

При этом наиболее значимым прогностическим потенциалом обладают содержание ММП-9 через 6 мес наблюдения более 956,5 нг/мл (коэффициент  $B=-2,048$ ; индекс  $Wald=14,011$ ;  $P=0,001$ ), исходное повышение содержания ММП-9 более 1001,0 нг/мл (коэффициент  $B=-1,402$ ; индекс  $Wald=12,58$ ;  $P=0,001$ ), уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП (коэффициент  $B=0,44$ ; индекс  $Wald=10,2$ ;  $P=0,002$ ), мужской пол (коэффициент  $B=0,025$ ; индекс  $Wald=1,90$ ;  $P=0,002$ ). При проведении последующего регрессионного анализа Кокса мы скорректировали полученные данные в зависимости от гендерной принадлежности и уровня циркулирующего высокочувствительного С-РП. Оказалось, что скорректированное отношение шансов (ОШ) для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий для пациентов с ГБ III стадии

при начальном уровне ММП-9 более 1001,0 нг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последней составляет 2,78 (95 % ДИ 2,41–2,95;  $P=0,001$ ), а при содержании циркулирующей ММП-9 к шестому месяцу наблюдения более 956,5 нг/мл по сравнению с более низкими ее концентрациями ОШ возрастает до 3,02 (95 % ДИ 2,72–3,57;  $P=0,001$ ).

При построении кривых Каплана – Мейера (рис. 3) подтверждено, что у пациентов с начальным содержанием ММП-9 более 1001,0 нг/мл накопление ожидаемых суммарных сердечно-сосудистых событий достоверно больше, чем у лиц с более низким содержанием ММП-9 ( $P=0,001$ ). При этом расхождение кривых накопления событий достигало статистической значимости уже через 14 нед наблюдения. Аналогичная динамика накопления сердечно-сосудистых событий прослеживалась и для уровня ММП-9 (более и менее 956,5 нг/мл), измеренного через 6 мес наблюдения. С клинической точки зрения наибольшую ценность могло бы представлять доказательство прогностической ценности факта нарастания концентрации ММП-9 при серийных измерениях в динамике.

В этой связи мы проверили гипотезу о том, что для каждого пациента с ГБ III стадии прирост

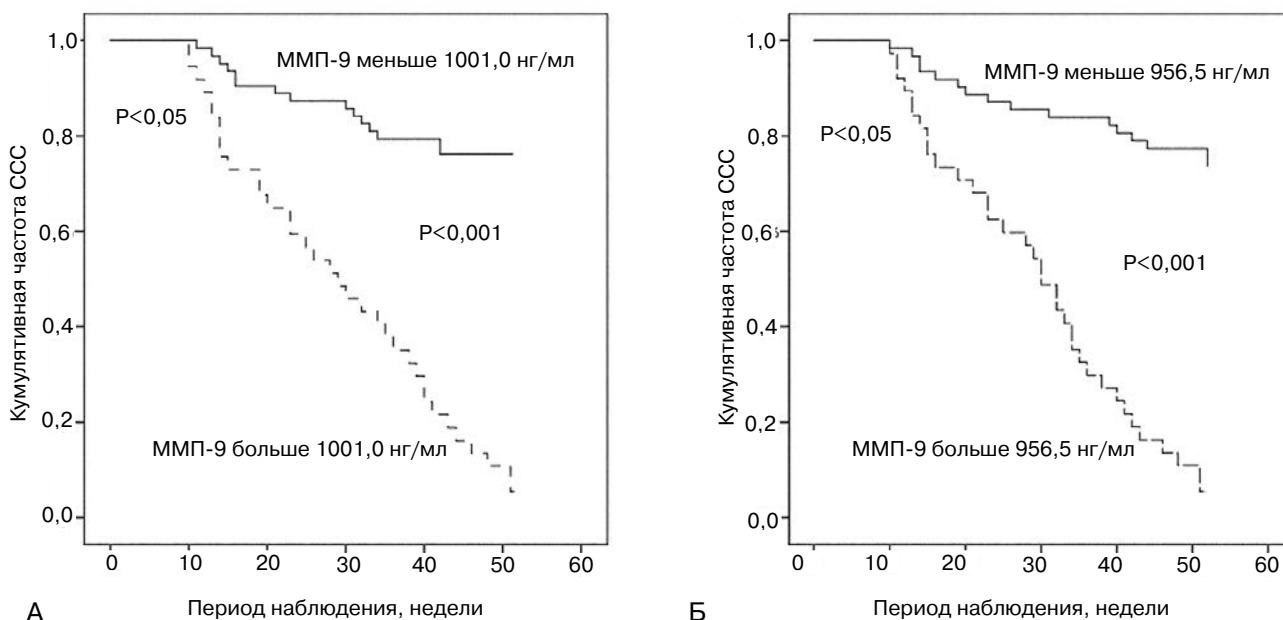


Рис. 3. Сердечно-сосудистые события у пациентов с ГБ III стадии на протяжении 1 года наблюдения. Результаты анализа Каплана – Мейера для возникновения кумулятивной клинической точки в зависимости от содержания циркулирующей ММП-9 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б).

концентрації ММП-9 більше ніж на одне стандартне відхилення за 6 міс спостереження може мати ще більшу цінність для накоплення клінічних точок, ніж локальне підвищення рівня ММП-9 при випадковому виміренні. Аналіз отриманих даних показав, що в когорті пацієнтів з наростанням концентрації ММП-9 частота накоплення серцево-судинних подій статистично значимо опередує такову у осіб з відсутністю прироста ММП-9 (рис. 4). Розходження кривих Каплана – Мейера відзначається вже через 10 нед і наростає кінці періоду спостереження.

Крім того, кориговане ОШ для виникнення кумулятивних серцево-судинних подій у пацієнтів з ГБ III стадії при підвищенні рівня ММП-9 при серійних виміреннях становить 4,80 (95 % ДІ 4,12–5,40;  $P=0,001$ ), що суттєво вище, ніж аналогічні дані для випадкових виміреннь концентрацій ММП-9 в початку дослідження і через 6 міс спостереження.

Таким чином, отримані нами дані дозволили встановити, що в когорті хворих з контролюваною АГ незалежно від типу перенесеного мозгового інсульту, його тяжкості і наявності інших серцево-судинних факторів ризику, виключаючи рівень С-РП, чоловічий статі і наявність цукрового діабету в анамнезі, рівень

ММП-9, оцінений через 3 нед і через 6 міс після ішемічного мозгового катастрофи, має достатньо високу незалежну передбачувальну цінність для виникнення будь-яких серцево-судинних подій на протязі 1 року спостереження. При цьому факт наростання концентрації ММП-9 перевищує по своїй прогностичній цінності випадкові вимірення її рівня.

Отримані нами дані підтримують гіпотезу про те, що ММП-9 є незалежним предиктором виникнення серцево-судинних наслідків, включаючи атеротромботичні, на протязі як мінімум 1 року після серйозного ішемічного події. Інтересно, що факт наростання рівня циркулюючої ММП-9 починає асоціюватися з накопленням серцево-судинних подій ще до того, як буде документовано досягнення прогностично оптимальної точки розділення ММП-9 через 6 міс спостереження. При цьому наростання концентрації біомаркера може бути відображенням феномену прогресування судинного ремоделювання в віддаленій перспективі, що асоціюється з збільшенням частоти виникнення повторних серцево-судинних подій. Як пояснення цього факта можна передбачити, що неоваскуляризація в області «загрожуваної» атероми буде сприяти прогресуючому порушенню механічних властивостей покриття, формуванню феномену «втоми» покриття, дисфункції ендотелію, що в кінцевому підсумку призводить до атеротромбозу [7, 21]. Необхідно відзначити, що всі включені в дослідження пацієнти мали контролюваний рівень АД, а переважна більшість з них продовжували отримувати ІАПФ, БМКК, статини і антиагреганти вже після виникнення церебрального події. Тим не менше, незважаючи на використання статинів, цільових рівнів ХС ЛПНП не досягли у більшості пацієнтів. Враховуючи той факт, що статини здатні реалізовувати антипроліферативні і протизапальні ефекти, отримані нами дані можна інтерпретувати як косвенний аргумент на користь розширення призначення статинів у пацієнтів з АГ невідразу після перенесеного мозгового інсульту. При цьому наростання рівня циркулюючої ММП-9 має більш високу прогностичну цінність, ніж випадкові вимірення її рівня, перевищуючі документиро-

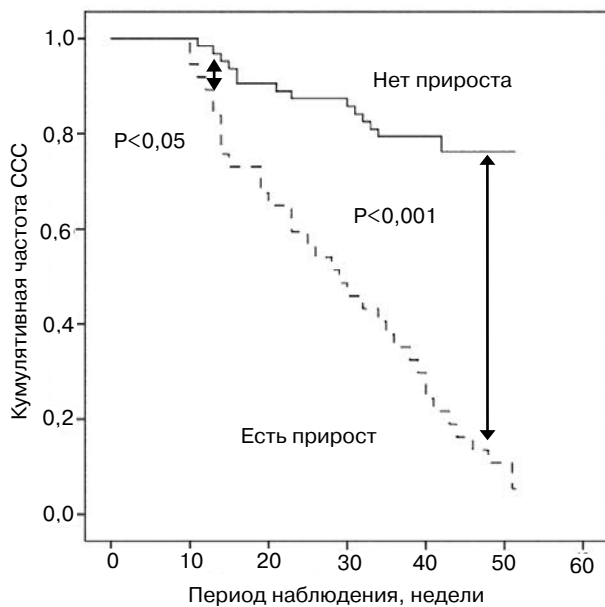


Рис. 4. Результати аналізу Каплана – Мейера для виникнення кумулятивної клінічної точки в залежності від прироста вмісту циркулюючої ММП-9 за 6 міс спостереження.



ванные точки разделения с оптимальным отношением правдоподобия.

## Выводы

1. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года после перенесенного мозгового ишемического инсульта.

2. У пациентов с гипертонической болезнью III стадии нарастание концентрации матриксной металлопротеиназы-9 на протяжении 6 месяцев после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковой у лиц с отсутствием прироста уровня данного биомаркера.

3. Корригированное отношение шансов для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при начальном уровне матриксной металлопротеиназы-9 более 1001,0 нг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последней составляет 2,78 (95 % доверительный интервал 2,41–2,95;  $P=0,001$ ), а при содержании циркулирующей матриксной металлопротеиназы-9 через 6 месяцев наблюдения более 956,5 нг/мл по сравнению с более низкими ее уровнями отношение шансов возрастает до 3,02 (95 % доверительный интервал 2,72–3,57;  $P=0,001$ ).

## Литература

- Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*.– 1993.– Vol. 24.– P. 35–41.
- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology; Society of Cardiovascular Computed Tomography, Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // *J. Neurointerv. Surg.*– 2011.– Vol. 3 (2).– P. 100–130.
- Arenillas J.F., Alvarez-Sabín J., Molina C.A. et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke*.– 2003.– Vol. 34 (10).– P. 2463–2468.

- Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107.– P. 1579–1585.
- Castillo J., Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice // *Cerebrovasc. Dis.*– 2004.– Vol. 17 (Suppl. 1).– P. 7–18.
- Chen Q., Jin M., Yang F. et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling // *Mediators Inflamm.*– 2013.– Vol. 2013.– P. 928315.
- Cho A., Reidy M.A. Matrix metalloproteinase-9 is necessary for the regulation of smooth muscle cell replication and migration after arterial injury // *Circulation Research*.– 2002.– Vol. 91 (9).– P. 845–851.
- Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // *JAMA*.– 2013.– Vol. 310 (9).– P. 959–968.
- Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study // *Int. Disabil. Stud.*– 1988.– Vol. 10.– P. 61–63.
- Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A. et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2011.– Vol. 9 (12).– P. 1565–1584.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet*.– 1998.– Vol. 352.– P. 1245–1251.
- Inzitari D., Giusti B., Nencini P. et al. MMP9 Variation After Thrombolysis Is Associated With Hemorrhagic Transformation of Lesion and Death // *Stroke*.– 2013.– Vol. 44 (10).– P. 2901–2903.
- Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nat Med*.– 2008.– Vol. 14.– P. 497–500.
- Lyden P.D., Lu M., Levine S. et al. A modified National Institutes of Health stroke scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity // *Stroke*.– 2001.– Vol. 32.– P. 1310–1317.
- Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: The outs and ins of vascular disease // *Cardiovasc. Res.*– 2007.– Vol. 75 (4).– P. 636–639.
- Perlini S., Grassi G. Hypertension-related target organ damage: is it a continuum? // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31 (6).– P. 1083–1085.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 836–843.
- Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N. et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men // *Circulation*.– 2008.– Vol. 118 (22).– P. 2243–2251.
- Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 344.– P. 1959–1965.
- Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus // *Clin. Chem.*– 2011.– Vol. 57 (6).– P. 1–47.
- Siasos G., Tousoulis D., Kioufis S. et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases // *Cur. Topics in Medicinal Chemistry*.– 2012.– Vol. 12 (10).– P. 1132–1148.
- Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes // *Curr. Pharm. Des.*– 2012.– Vol. 18 (28).– P. 4289–4310.
- Williams S.V., Fihn S.D., Gibbons R.J.; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification // *Ann. Intern. Med.*– 2001.– Vol. 135 (7).– P. 530–547.

## Прогностична цінність серійних вимірювань рівня матриксної металопротеїнази-9, що циркулює, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії

О.Є. Березін, О.О. Лісова

*Запорізький державний медичний університет*

**Мета роботи** – дослідити прогностичну цінність серійних вимірювань рівня матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), що циркулює, для настання повторних серцево-судинних подій у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) III стадії.

**Матеріал і методи.** У дослідження залучено 102 пацієнтів з ГХ III стадії, артеріальною гіпертензією легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тиж після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Період спостереження становив 1 рік з інтервалами 3 місяці. Рівень ММП-9, що циркулює, оцінювали на початку дослідження і через 6 міс спостереження. Клінічне інтерв'ю проводили кожні 3 міс протягом 1 року після отримання зразків крові. Як клінічні точки враховували всі серцево-судинні результати, а саме: повторний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, ішемічну хворобу серця, раптову смерть, цукровий діабет, серцево-судинні події, зокрема хронічну серцеву недостатність і потребу в госпіталізації з цих причин.

**Результати.** Аналіз отриманих даних показав, що збільшення концентрації ММП-9 протягом 6 міс після перенесеного мозкового ішемічного інсульту асоціюється зі збільшенням частоти виникнення серцево-судинних подій порівняно з такою в осіб без приросту рівня ММП-9. Кориговане відношення шансів щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для пацієнтів з ГХ III стадії при початковому рівні ММП-9 більше 1001,0 нг/мл порівняно з нижчими концентраціями останнього становить 2,78 (95 % довірчий інтервал 2,41–2,95;  $P=0,001$ ), а при збереженні рівня ММП-9 через 6 міс спостереження більше 956,5 нг/мл порівняно з нижчими її концентраціями відношення шансів зростає до 3,02 (95 % довірчий інтервал 2,72–3,57;  $P=0,001$ ).

**Висновки.** Рівень ММП-9 є незалежним предиктором виникнення кумулятивних серцево-судинних наслідків у хворих на ГХ III стадії протягом 1 року після перенесеного мозкового ішемічного інсульту.

**Ключові слова:** матриксна металопротеїназа-9, ішемічний інсульт, гіпертонічна хвороба III стадії, серійні вимірювання, клінічні наслідки, прогноз.

## Prognostic value of serial measurements of matrix metalloproteinase-9 in stage III essential hypertension patients

O.E. Berezin, O.O. Lisova

*Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

**The aim** – to investigate the predictive value of serial measurements of circulating matrix metalloproteinase-9 level in stage III essential hypertension patients at 12 months after ischemic stroke.

**Material and methods.** 102 patients with mild to moderate essential hypertension within 3 weeks after ischemic stroke were included into the study. Neurological impairment at presentation was assessed by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). The type of acute ischemic stroke was classified according to the TOAST classification. The Barthel Index and the modified Rankin Scale were used to assess functional disability. The functional outcome was evaluated at admission and on the 21st day of stroke before including into the study. Contrast-enhanced computer spiral tomography (CT) was performed. Follow-up was 12 months with 3 month intervals. The circulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) level was assessed at baseline and after six months of baseline.

**Results.** One hundred two mild-to-moderate arterial hypertension patients (67 men and 35 women; mean age, 58.38 years (95 % CI 54–72 years)) were included in this study in 3 weeks after first clinical signs of ischemic stroke. NIHSS score of the series at admission and in 21st day after hospitalization date was 10 (interquartile range of 7–18) and 5 (interquartile range of 3–9) respectively. The median Barthel Index score was 65 (interquartile range of 40 to 85) at admission and 75 (interquartile range of 55 to 90) on the 21st day of hospitalization; and the median Rankin Scale score was 4 (interquartile range of 2 to 5) at admission and on the 21st day before enrollment, respectively. During observation period 58 cumulative clinical events occurred. Increased MMP-9 concentration within six months after ischemic stroke was positively associated with incidence of cardiovascular events, when compared with individuals without increased circulating levels of MMP-9.

**Conclusion.** We found that circulating MMP-9 level is an independent predictor of 1 year cumulative cardiovascular events in patients with stage III hypertension after cerebral ischemic stroke.

**Key words:** matrix metalloproteinase-9, ischemic stroke, arterial hypertension, serial measurements, clinical outcomes, predictive value.