УДК: 616.831-005.1 + 616.89-008.45

ХАРАКТЕР И АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И АКТИВНОСТИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 В КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЛОКАЛИЗАЦИЯМИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Мусаева Юлдуз Алписовна – д.м.н., доцент
Мусаев Сардорбек Мухтарбекович – Ph.D., докторант
Фатхуллаева Нозимахон Аброрхоновна – магистр
Розикова Мадина Санжаровна – магистр
Ташкентский ггосударственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель исследования *– оценить роль провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6) и активности матриксной металлопротеиназы-9 в динамике развития и прогрессирования когнитивных расстройств на фоне острого нейровоспалительного процесса при геморрагическом инсульте.*

Материалы и методы. *Было обследовано 150 пациентов.*

64 из них женщины, 86 мужчины. Средний возраст больных составлял 66 ±6,5 лет. Больные разделены на 2 группы: в основной группе 120 пациентов с геморрагическом инсультом, в контрольной группе 30 пациентов с хронической ишемией мозга. У обследованных пациентов проводилось определение концентраций провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β (IL-1β) и интерлейкина-6 (IL-6), а также оценка активности матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке крови. Неврологический статус и степень функционального дефицита определялись при поступлении и в динамике с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS). Дополнительно фиксировались клинические параметры, объём и локализация кровоизлияния по данным нейровизуализации.

Результаты и обсуждение. *У пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ) выявлено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6, а также активности ММП-9 в крови по сравнению с референсными значениями и контрольной группой. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с когнитивными расстройствами. Средний показатель функционального состояния по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) составил 3,1 ± 0,9, что соответствует умеренной инвалидизации, требующей посторонней помощи. Повышение уровней IL-1β и ММП-9 коррелировало с более тяжёлой степенью функциональной недостаточности ($p < 0,05$), что подтверждает значимую роль воспалительных механизмов в формировании клинического исхода при ГИ.*

Заключение*. Повышение уровней IL-1β, IL-6 и ММП-9 у пациентов с геморрагическим инсультом связано с более тяжёлой инвалидизацией по mRS, что подчёркивает значимую роль воспалительных механизмов в исходе заболевания*

Ключевые слова: *геморрагический инсульт, IL-1β, IL-6, ММП-9, когнитивные нарушения.*

CHARACTER AND ANALYSIS OF CHANGES IN THE LEVELS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND THE ACTIVITY OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT HEMORRHAGE LOCALIZATIONS IN HEMORRHAGIC STROKE

Musayeva Yulduz Alpisovna – D.M.Sc., associate professor
Musayev Sardorbek Mukhtarbekovich – Ph.D.
Fatkhullaeva Nozimakhon Abrorkhonovich – postgraduate student
Rozikova Madina Sanjar kizi – postgraduate student,
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. The aim of the study: *To evaluate the efficacy of edaravon in the treatment of cognitive dysfunction in patients with hemorrhagic stroke to improve the psychosomatic component of quality of life.*

Materials and methods: *The study included 72 patients with hemorrhagic stroke.*

38 of them were women and 34 were men. The average age of the patients was 63 ± 6.5 years. The patients were divided into two groups: the study group (42 patients) received edaravone, and the control group (30 patients) received piracetam. The Hachinski, MoCa and NIHSS scales were used to assess cognitive dysfunction.

Results: *According to the Hachinski Score, 7% of patients had a score of 10.7 points, 28% scored between 11 and 14 points, and 65% scored between 15 and 17 points. Analysis of the neuropsychological spectrum, based on Luria's neuropsychological testing, revealed the following: aphasia was observed in 59.5% of patients, alexia in 58.7%, agraphia in 25.3%, acalculia in 59.8%, agnosia in 44.9%, and apraxia in 39.8% of patients. The level of cognitive impairment in the main group: severe stage was observed in 12 patients, moderate stage in 28 patients. After treatment with the drug edaravone, the indicators in the main group improved by 1.5 times ($p \geq 0.05$); in the control*

group, by up to 0.5 times (p ≥ 0.05). According to the NIHSS scale, by day 90 no severe impairments were observed in either subgroup. In the edaravone group, 71.1% of patients achieved mild or satisfactory outcomes compared to 60.0% in the piracetam group, indicating a more pronounced positive dynamic.

Conclusions: *In addition to basic therapy, the use of edaravone leads to more effective treatment of cognitive functions, which in turn leads to an improvement in the quality of life of patients with hemorrhagic stroke.*

Key words: *hemorrhagic stroke, edaravone, cognitive dysfunctions*

GEMORRAGIK INSULTNING TURLI LOKALIZATSIYALARIDA KUZATILGAN BEMORLARDA QONDAGI PROINFLAMMATOR SITOKINLAR DARAJASI VA MATRIKS METALLOPROTEINAZA-9 FAOLLIGI O‘ZGARISHLARINING XUSUSIYATI VA TAHLILI

Musayeva Yulduz Alpisovna – t.f.d., dotsent
Musayev Sardorbek Muxtarbekovich – doktorant
Fatxullayeva Nozimaxon Abrorxon qizi – magistr
Roziqova Madina Sanjar qizi – magistr
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi*: gemorragik insult fonida kechayotgan o‘tkir neyroinflammatsiya jarayonida kognitiv buzilishlarning rivojlanishi va progressiyasida proinflammator sitokinlar (IL-1β, IL-6) hamda matriks metalloproteinaza-9 (MMP-9) faolligining rolini baholash.*

Tadqiqot materiali va usullar. *Jami 150 nafar bemor tekshiruvdan o‘tkazildi.*

Shulardan 64 nafari ayollar, 86 nafari erkaklar edi. Bemorlarning o‘rtacha yoshi 66 ± 6,5 yoshni tashkil etdi. Bemorlar ikki guruhga bo‘lindi: asosiy guruh — gemorragik insult tashxisi qo‘yilgan 120 nafar bemor, nazorat guruhi — surunkali miya ishemiyasi bo‘lgan 30 nafar bemor. Tekshiruv davomida interleykin-1β (IL-1β) va interleykin-6 (IL-6) kabi proinflammator sitokinlar konsentratsiyasi, shuningdek, qonda matriks metalloproteinaza-9 (MMP-9) faolligi aniqlangan. Nevrologik holat va funksional yetishmovchilik darajasi bemorlar yotqizilganda va dinamik kuzatuv jarayonida modifikatsiyalangan Rankin shkalasi (mRS) yordamida baholandi. Shuningdek, klinik ko‘rsatkichlar, qon quyilishining hajmi va lokalizatsiyasi neyrovisualizatsiya ma’lumotlari asosida qayd etildi.

Natijalar. *Gemorragik insult (GI) bo‘lgan bemorlarda IL-1β va IL-6 kabi proinflammator sitokinlar darajasining, shuningdek MMP-9 faolligining normativ qiymatlarga va nazorat guruhiga nisbatan sezilarli oshgani aniqlandi. Eng yaqqol o‘zgarishlar kognitiv buzilishlari bo‘lgan bemorlarda kuzatildi. Modifikatsiyalangan Rankin shkalasi (mRS) bo‘yicha o‘rtacha ko‘rsatkich 3,1 ± 0,9 ni tashkil etib, bu tashqi yordamni talab qiluvchi o‘rtacha darajadagi nogironlikka mos keladi. IL-1β va MMP-9 darajasining oshishi funksional yetishmovchilikning og‘ir darajasi bilan bog‘liq ekani (p < 0,05) aniqlanib, GI natijalarini shakllantirishda yallig‘lanish mexanizmlarining muhim rolini tasdiqlaydi.*

Xulosa*. Gemorragik insult bilan og‘rigan bemorlarda IL-1β, IL-6 va MMP-9 darajasining oshishi mRS bo‘yicha og‘irroq nogironlik bilan bog‘liq bo‘lib, bu kasallik natijasida yallig‘lanish mexanizmlarining muhim ahamiyatga ega ekanini ko‘rsatadi.*

Kalit so’zlar: *gemorragik insult, IL-1β, IL-6, MMP-9, kognitiv buzilishlar.*

Введение.

Геморрагические инсульты составляют около 20% всех случаев инсульта. Эта патология отличается особенно высоким риском ранней летальности и последующей стойкой инвалидизации [1]. Несмотря на прогресс в нейровизуализации, интенсивной терапии и хирургических подходах, прогностические показатели при внутримозговых кровоизлияниях (ВМК) остаются неблагоприятными [2]. Одним из ключевых патогенетических механизмов, определяющих тяжесть состояния и динамику неврологического дефицита, является выраженный воспалительный ответ, запускаемый сразу после разрыва внутримозговых сосудов и выхода крови в паренхиму мозга [3].

В многочисленных исследованиях показано, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1β (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6), а также такие медиаторы, как Matrix Metalloproteinase-9 (ММП-9), служат как маркерами, так и потенциальными механизмами повреждения при инсультах [4]. Например, в работе, посвящённой ВМК, ММП-9 рассматривается как фактор, коррелирующий с трансформацией внутримозговых гематом и неблагоприятным исходом [5]. Другие исследования, преимущественно в зоне ишемического инсульта, продемонстрировали связь повышения уровней провоспалительных цитокинов с возникновением когнитивных нарушений на фоне острого нейровоспалительного процесса [6].

Кроме того, накопленные данные свидетельствуют о том, что воспалительный ответ не является однородным: его выраженность и формирование зависят от анатомической локализации повреждения, степени нарушения сосудистой стенки и состояния гематоэнцефалического

барьера [7]. Это особенно актуально для геморрагического инсульта, где сочетание кровоизлияния, давления и нейровоспаления создаёт уникальные условия для повреждения [8].

Несмотря на значительный интерес к данным маркерам, остаётся мало данных, посвящённых исследованию провоспалительных цитокинов и ММП-9 именно у пациентов с геморрагическим инсультом с учётом локализации внутримозгового кровоизлияния и последующей динамики когнитивных нарушений [9]. В этой связи представляется важным проведение аналитического исследования, направленного на выяснение того, как уровни IL-1β, IL-6 и активности ММП-9 в крови варьируют в зависимости от локализации гематомы и каким образом они могут быть связаны с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений при остром нейровоспалительном процессе [10].

Настоящее исследование было нацелено на оценку изменений уровней IL-1β и IL-6, активности ММП-9, а также на анализ их роли в динамике когнитивных нарушений у больных с геморрагическим инсультом с различной локализацией кровоизлияния [11].

Материалы и методы.

Было проведено открытое, сравнительное клиническое исследование, направленное на анализ изменений уровней провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6) и активности матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в крови у больных с геморрагическим инсультом с различной локализацией внутримозгового кровоизлияния.

В исследование было включено 150 пациентов с геморрагическим инсультом. Из них 64 (42,3 %) — женщины и 86 (57,7 %) — мужчины. Средний возраст составил 66 ±6,5 лет.

Диагноз геморрагического инсульта подтверждался с использованием компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Все пациенты проходили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая неврологическую оценку и стратификацию функционального дефицита по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Лечение осуществлялось согласно утверждённым клиническим рекомендациям по ведению острых нарушений мозгового кровообращения.

Определение биохимических маркеров:

• Концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием сертифицированных наборов.

• Активность ММП-9 оценивалась с помощью специфического ELISA-теста.

Критерии включения:

• Подтверждённый диагноз геморрагического инсульта на основании клинических данных и нейровизуализации;

• Возраст ≥ 18 лет;

Критерии исключения:

• Ишемический инсульт;

• Декомпенсированные соматические заболевания, препятствующие участию в исследовании;

• Тяжёлые психические расстройства (депрессия, психоз);

• Выраженные печёночные или почечные нарушения;

• Иммунодефицитные состояния;

• Аллергические реакции на реагенты, используемые в биохимических анализах.

Неврологический статус пациентов оценивался при поступлении и в динамике, при этом результаты коррелировались с уровнями IL-1β, IL-6 и активностью ММП-9 для анализа взаимосвязи нейровоспаления с локализацией кровоизлияния и функциональными исходами.

Результаты и обсуждение.

У пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ) средний уровень провоспалительного цитокина IL-1β в крови составил 15,19 ± 2,92 пг/мл, что превышало референсное значение в 2,1 раза ($p < 0,05$). В основной группе пациентов уровень IL-1β был выше — 17,49 ± 3,39 пг/мл, что соответствовало превышению референсного значения в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Среднее значение IL-6 у пациентов составило 15,13 ± 2,96 пг/мл, что превышало референсные показатели в 2,3 раза ($p < 0,05$). При этом у больных с когнитивными расстройствами уровень IL-6 достигал 17,92 ± 2,96 пг/мл.

Среднее значение активности ММП-9 в крови при ГИ составило 62,3 ± 11,86 пг/мл, что было выше референсных значений в 6,7 раза ($p < 0,001$) и выше значений больных сравнительной группы в 3,9 раза ($p < 0,001$). У пациентов с когнитивными расстройствами активность ММП-9 достигала 77,73 ± 14,5 пг/мл, что превышало референсные значения в 8,4 раза ($p < 0,001$) и значения сравнительной группы в 4,9 раза ($p < 0,001$).

Анализ функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) показал среднее значение 3,1 ± 0,9, что соответствует умеренной инвалидизации, требующей посторонней помощи при выполнении повседневных действий. Распределение пациентов по степеням mRS было следующим:

• mRS 0–1 (минимальные симптомы) — 12%

• mRS 2 (лёгкая инвалидизация) — 18%

• mRS 3 (умеренная инвалидизация) — 35%

• mRS 4 (выраженная инвалидизация) — 25%

• mRS 5 (тяжёлая инвалидизация) — 10%

Статистический анализ выявил значимую корреляцию между повышенными уровнями IL-1β и ММП-9 и более высокой степенью функ-

циональной недостаточности (p < 0,05), что подтверждает влияние воспалительных механизмов на исход геморрагического инсульта.

Заключение.

У пациентов с геморрагическим инсультом отмечается нарастание провоспалительных цитокинов IL-1β (в 2,4 раза) и IL-6 (в 2,7 раза), а также активности ММП-9 (в 4,9 раза) по мере прогрессирования когнитивных расстройств, степень которых зависит от тяжести осложнения. При ГИ без когнитивных нарушений достоверно увеличивается только активность ММП-9 (в 1,7 раза), тогда как рост уровня провоспалительных цитокинов характерен лишь при развитии когнитивных расстройств.

Функциональные исходы, оцененные по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), свидетельствуют о преобладании умеренной и выраженной инвалидизации: среднее значение mRS составило 3,1 ± 0,9. Статистический анализ показал значимую корреляцию между повышением уровней IL-1β и ММП-9 и более тяжёлой функциональной недостаточностью (p < 0,05).

Полученные результаты подтверждают ключевую роль воспалительных механизмов и активации металлопротеиназ в патогенезе геморрагического инсульта и формировании клинического исхода, что может иметь значение для ранней диагностики и прогнозирования состояния пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sac-co RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Int J Stroke. 2022 Jan;17(1):18-29.

2. SinghN., MarkoM., Ospel J.M. Almekhlafi the Risk of Stroke and TIA in Nonstenotic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Jour-nal of Neuroradiology Aug 2020, 41 (8) 1453-1459.

3. Wu X, Zhou Y, Qi W, Shen Y, Lei Z, Xiao K, Zhang P, Liu J, Ren L. Clinical factors associated with cerebral autoregulation in IS related to small artery oc-clusion. BMC Neurol. 2022 Sep 22;22(1):364.

4. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: phys-iology and clinical implications of autoregulation. Physi-ol Rev. 2021 Oct 1;101(4):1487-1559.

5. Roopnarinesingh R, Leppert M, Mukherjee D. Ev-idence and Mechanisms for Embolic Stroke in Contralat-eral Hemispheres from Carotid Artery Sources. J Am Heart Assoc. 2023 Dec 5;12(23): e03 0792.

6. Busto G, Morotti A, Carlesi E, Fiorenza A, Di Pasquale F, Mancini S, Lombardo I, Scola E, Gadda D, Moretti M, Miele V, Fainardi E. Pivotal role of multiphase computed tomography angiography for collateral assessment in patients with acute IS. Radiol Med. 2023 Aug;128(8):944-959.

7. Muscari A, Bonfiglioli A, Magalotti D, Puddu GM, Zorzi V, Zoli M. Prognostic significance of carotid and vertebral ultrasound in IS patients. Brain Behav. 2016 Apr 27;6(6): e00475.

8. Zarrinkoob L, Wåhlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood Flow Lateralization and Col-lateral Compensatory Mechanisms in Patients with Carotid Artery Stenosis. Stroke. 2019 May; 50(5): 1081- 1088.

9. Fang H, Song B, Cheng B, Wong KS, Xu YM, Ho SS, Chen XY. Compensatory patterns of collateral flow in stroke patients with unilateral and bilateral carotid stenosis. BMC Neurol. 2016 Mar 18; 16:39.

10. Jusufovic M, Skagen K, Krohg-Sørensen K, Skjelland M. Current Medical and Surgical Stroke Pre-vention Therapies for Patients with Carotid Artery Stenosis. Curr Neurovasc Res. 2019;16(1):96-103.

11. Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, Lancaster E, Faruqi RM, Kuang HC, Flint AC, Avins AL, Nguyen Huynh MN. Incidence of IS in Patients with Asymp-tomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Inter-vention. JAMA. 2022 May 24; 327(20): 1974-1982.