

**Учреждение образования «Гомельский государственный  
медицинский университет»**

**Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской  
реабилитации, психиатрии, ФПКиП**

**Роль  
нейротрофических  
факторов в  
патогенезе  
инфаркта мозга у  
пациентов с апноэ  
во сне**

**Сереброва Екатерина  
Вячеславовна**

# Актуальность

➤ Ежегодно в Европе инсульт поражает около 1,1 млн человек, при этом у 440 000 пациентов приводя к летальному исходу  
*(Burden of Stroke in Europe /A. W. Hatem [et. al.] // Stroke. – 2020)*

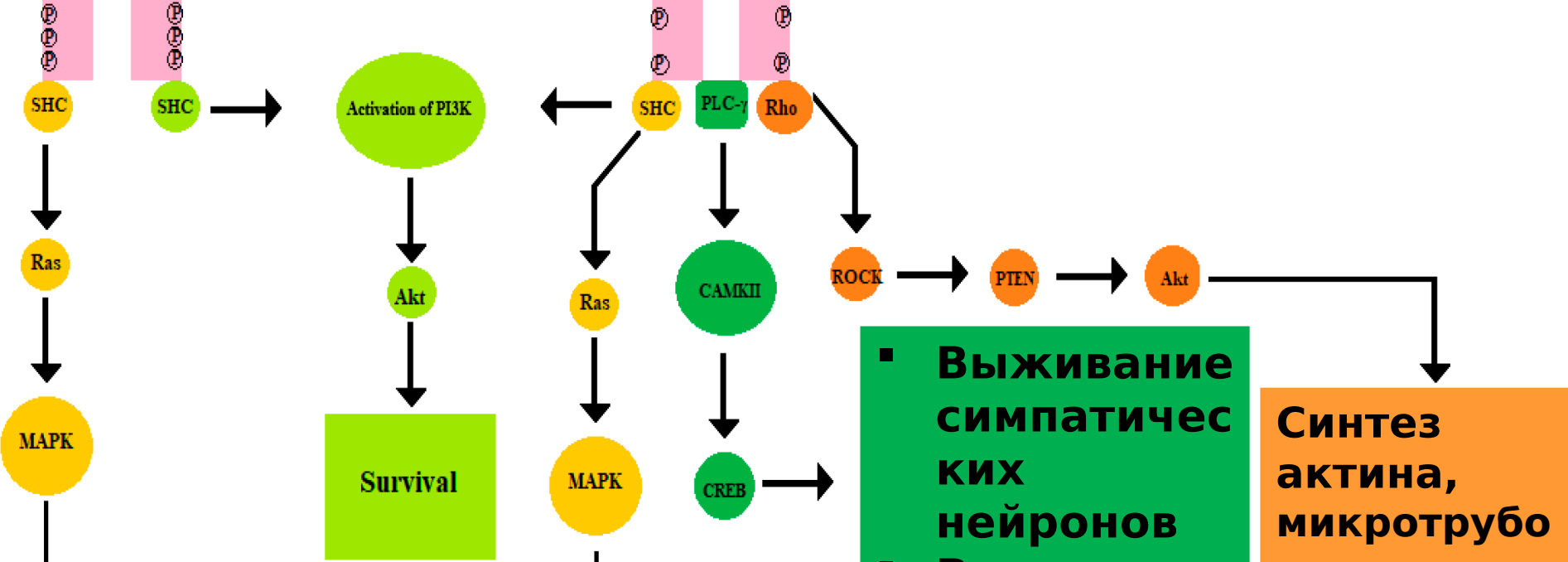
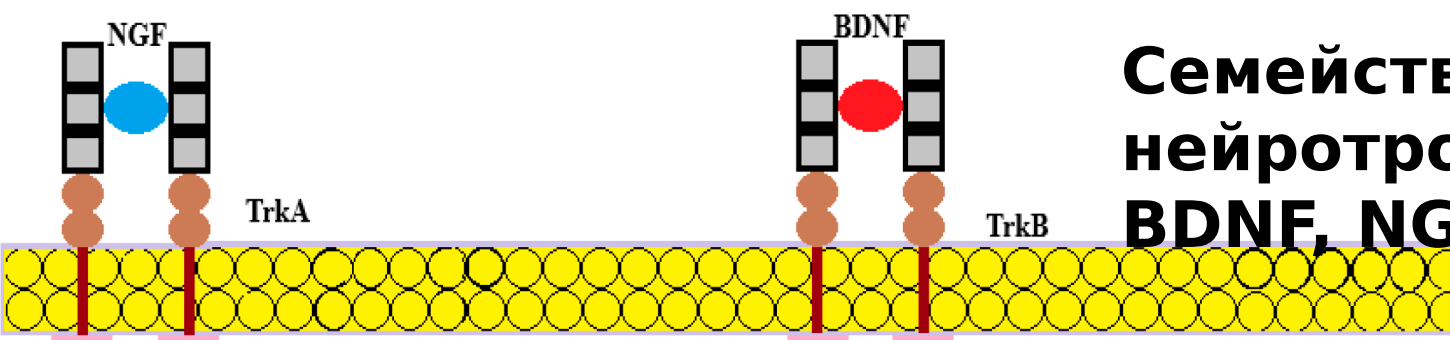
➤ Апноэ во сне (АС) широко распространено среди пациентов с инфарктом мозга (ИМ), при этом в трети случаев наблюдаются тяжелые формы дыхательных нарушений.\*

➤ Наличие у пациента апноэ во сне тяжелой степени увеличивает риск развития инсульта в 2 раза, особенно у пациентов в возрасте до 65 лет. \*

➤ Апноэ во сне является фактором риска повторных ОНМК и может быть ассоциировано с повышенным риском смерти.\*

\**EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke/ C. Bassetti [et al.] // European Respiratory Journal. – 2020.*

# Семейство нейротрофинов: BDNF, NGF, NT3



- **Нейрональная дифференциация**
- **Регуляция клеточного цикла**
- **Синаптическая**

- **Выживание симпатических нейронов**
- **Регуляция синаптической пластичности**

- **Синтез актина, микротрубочек, необходимых для роста нервных волокон**

Kozl  
Ore

e  
C

# Цель

➤ Изучить уровень нейротрофинов BDNF, NGF, NT3 в плазме крови пациентов с апноэ во сне и без него в остром периоде инфаркта мозга, а также оценить роль нейротрофических белков как биомаркеров в прогнозировании неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в данных группах пациентов.



# Материалы и методы исследования

**Критерии включения:** пациенты обоего пола старше 18 лет; ИМ, подтвержденный данными нейровизуализации; первые 72 часа от начала заболевания; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** уровень сознания 14 и менее баллов по шкале комы Глазго; психические нарушения; отказ от участия в исследовании.

# Материалы и методы исследования

**Объект исследования** – 52 пациента, проходивших обследование и лечение в У«ГОКГИОВ»:

1. **основная группа** – 32 пациента с инфарктом мозга и апноэ во сне (16 мужчин и 16 женщин, медиана возраста 68 (61; 77) лет);

2. **группа сравнения** – 20 пациентов с инфарктом мозга без апноэ во сне (12 мужчин и 8 женщин, медиана возраста 63 (52; 76) года);

**Группа контроля** – 32 пациента без инфаркта мозга и апноэ во сне (16 мужчин, 16 женщин, медиана возраста 68 (56; 74) лет).

*Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,558$ ) и полу ( $p=0,735$ ).*

## Неврологический осмотр в первые 72 часа и через месяц:

- шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale);
- модифицированная шкала Рэнкина (mRS);
- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, МОСА).

# Материалы и методы исследования

## ➤ **Лабораторное исследование:**

*определение концентрации нейротрофических белков BDNF, NT3, NGF в плазме крови твердофазным иммуноферментным методом с применением наборов реагентов производства Elabscience (Китай)*

## ➤ **Инструментальная диагностика:**

*Респираторная полиграфия с помощью двухканальной портативной системы SleepView (ВМС, Китай)*

➤ **Статистический анализ:** ППП «Statistica 8.0» (StatSoft Inc, США); «MedCalc v. 12.6.1.0.» (MedCalc Software Inc)



# Материалы и методы исследования



# Результаты исследования

**Таблица — Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения по выраженности неврологического и функционального дефицита**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
<b>NIHSS первые 72 часа, баллы</b>	6 (2;8)	4 (2;7)	0,431
<b>NIHSS через месяц, баллы</b>	4 (1;6)	2 (1;5)	0,619
<b>mRs первые 72 часа,</b>	3 (1;4)	2 (1;4)	0,838

# Результаты исследования

Таблица — Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп по выраженности когнитивного дефицита

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	P
	1	2	3	
МОСА первые часы, баллы	72 22 (15;24)	22 (20;26)	27 (24;28)	$p_{1-2}=0,123$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,011$

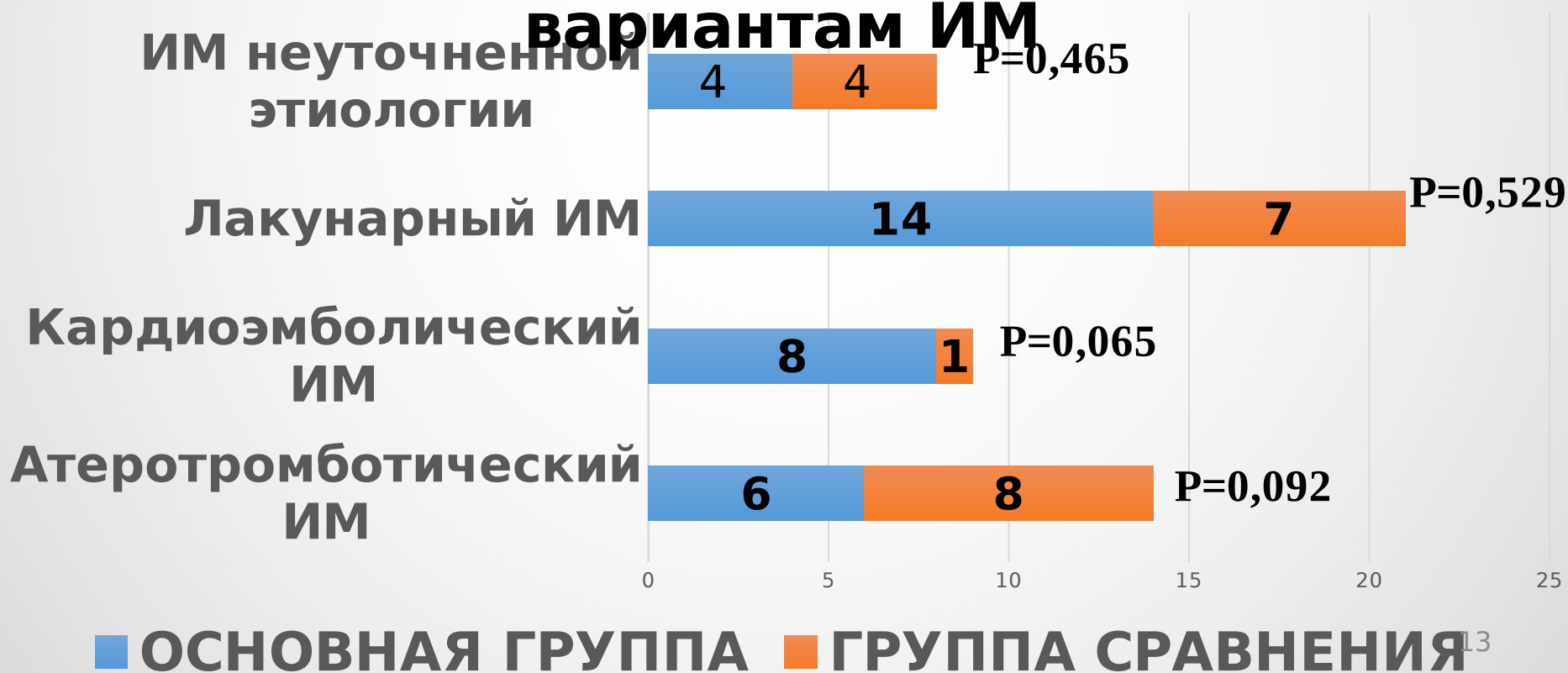
# Результаты исследования

Таблица — Концентрация нейротрофических белков в плазме крови обследованных пациентов

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	P
	1	2	3	
BDNF, пг/мл	1998,70 (1162,35;2000,0)	1579,25 (851,27;1955,8)	1929,9 (1402,6;2000,0)	$p_{1-2}=0,042$ $p_{1-3}=0,994$ $p_{2-3}=0,034$
NGF, пг/мл	767,27 (233,65;	678,45 (308,66;962,	1000,0 (621,71;100	$p_{1-2}=0,683$

# Результаты исследования

## Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по патогенетическим вариантам ИМ



# Результаты исследования

В основной группе у пациентов с кардиоэмболическим ИМ выявлен более низкий уровень **BDNF**, в сравнении с пациентами с лакунарным ( $p=0,020$ ) и атеротромботическим ( $p=0,016$ ) ИМ.

Кроме того, при кардиоэмболическом ИМ наблюдался более низкий уровень **NGF**, чем при лакунарном ( $p=0,012$ ), атеротромботическом ( $p=0,005$ ) и криптогенном ( $p=0,034$ ) ИМ.

# Результаты исследования

**Таблица — Концентрация нейротрофических белков в плазме крови обследованных пациентов в зависимости от размера ИМ**

Показатель	ОСНОВНАЯ ГРУППА		p	ГРУППА СРАВНЕНИЯ		p
	ЛИМ*(n=4)	БИМ**(n=18)		ЛИМ*(n=7)	БИМ**(n=13)	
<b>BDNF, пг/мл</b>	2000,0 (870,25; 2000,0)	1829,9 (1241,6; 2000,0)	<b>0,186</b>	1449,4 (447,39; 1955,8)	1709,10 (933,54; 1955,8)	<b>0,662</b>
<b>NT3, пг/мл</b>	237,71 (161,01; 466,03)	273,44 (198,17; 400,7)	<b>0,969</b>	251,52 (164,82; 464,94)	296,3 (196,27; 315,77)	<b>0,937</b>
<b>NGF, пг/мл</b>	959,71 (245,08; 1000,0)	713,82 (225,56; 990,13)	<b>0,257</b>	768,09 (238,4; 1000)	527,96 (377,52; 924,34)	<b>0,750</b>

\*ЛИМ— лакунарный ИМ, очаг ишемии  $\leq 1,5$  см

\*\*БИМ—большой ИМ, очаг ишемии  $>1,5$  см

# Результаты исследования

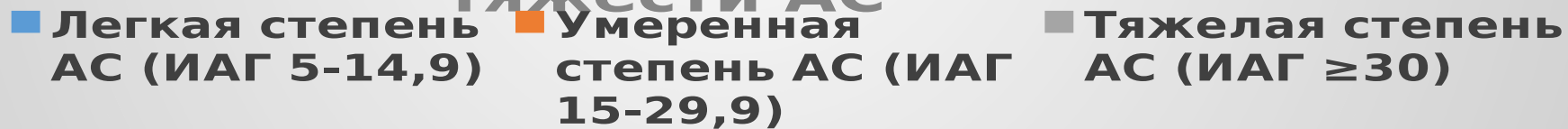
При проведении корреляционного анализа в основной группе и группе сравнения **не было установлено корреляционных связей между размером ИМ и уровнем нейротрофических белков ( $p > 0,05$ ).**



# Результаты исследования

## Распределение пациентов основной группы по степеням

### тяжести АС



61  
6  
(  
1  
85  
0  
,  
8,  
%  
)  
%  
)  
)

Подгруппы не различались по уровню нейротрофических белков BDNF ( $p=0,171$ ), NGF ( $p=0,125$ ) и NT3 ( $p=0,540$ ).

В основной группе не установлено корреляционной зависимости между показателем индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) и концентрацией BDNF, NGF и NT3 ( $p>0,05$ ).

# Результаты исследования

## Результаты корреляционного анализа

BDNF, основная группа					
R= 0,42 p= 0,024		R=0,58 p= 0,001		R= -0,337 p= 0,059	
R= -0,53 p= 0,002		R= -0,23 p= 0,197		R= -0,50 p= 0,004	
Баллы по МОСА в первые 72 часа	Баллы по МОСА через месяц	Баллы по mRS первые 72 часа	Баллы по mRS через месяц	Баллы по NIHSS в первые 72 часа	Баллы по NIHSS через месяц
R=0,38 p=0,105		R= 0,45 p=0,056		R=-0,50 p=0,001	
R=-0,53 p=0,017		R= -0,64 p=0,002		R= -0,54 P=0,013	

# Результаты исследования

## Результаты корреляционного анализа

NGF, основная группа					
R= 0,27 p= 0,158	R=0,41 <b>p= 0,026</b>	R= -0,15 p= 0,411	R= -0,43 <b>p= 0,014</b>	R= -0,09 p= 0,641	R= -0,28 p= 0,127
<b>Баллы по МОСА в первые 72 часа</b>	<b>Баллы по МОСА через месяц</b>	<b>Баллы по mRS первые 72 часа</b>	<b>Баллы по mRS через месяц</b>	<b>Баллы по NIHSS в первые 72 часа</b>	<b>Баллы по NIHSS через месяц</b>
R=0,20 p= 0,406	R= 0,26 p=0,278	R=-0,37 p=0,113	R=-0,41 <b>p=0,072</b>	R=-0,53 <b>p=0,016</b>	R=-0,47 <b>p=0,035</b> <sup>19</sup>

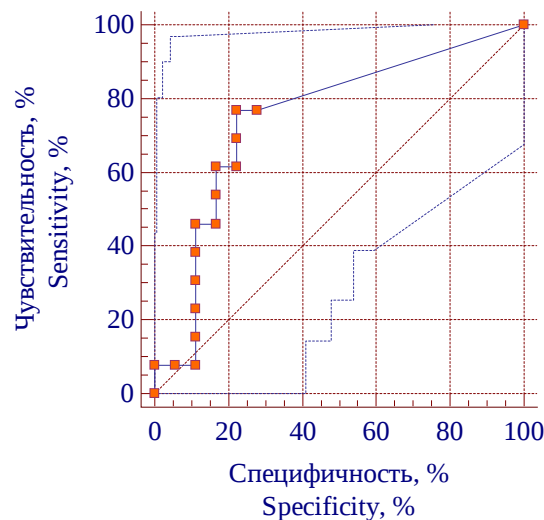
# Результаты исследования

Корреляционных связей уровня НТЗ с выраженностью неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в основной группе и группе сравнения выявлено не было.

В основной группе корреляционная зависимость была установлена между **размером очага ИМ** и баллами по **шкалам МОСА, NIHSS и mRS в первые 72 часа** ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,028$ ;  $r = 0,45$ ,  $p = 0,012$  и  $r = 0,048$ ,  $p = 0,007$  соответственно) и **через месяц от начала ИМ** ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,017$ ;  $r = 0,47$ ,  $p = 0,009$ ;  $r = 0,54$ ,  $p = 0,002$  соответственно).

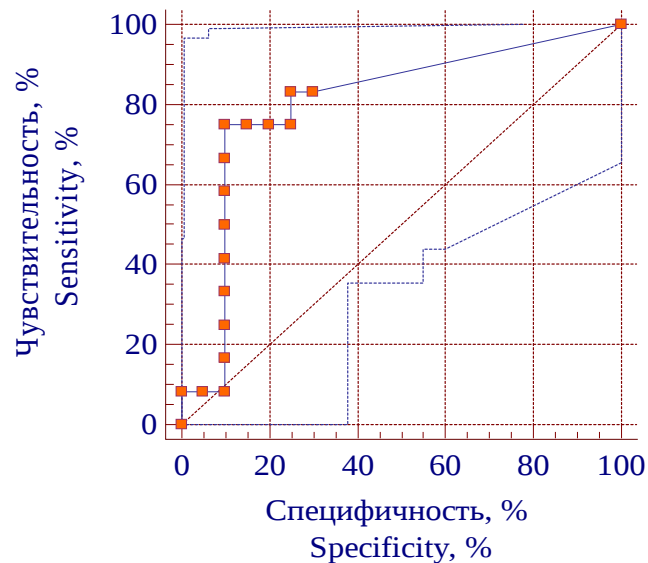
# Результаты исследования

В основной группе пороговое значение **BDNF**, являющееся прогностическим для развития **выраженного неврологического дефицита (NIHSS > 4) в конце острого периода ИМ**, составило  $\leq 1994,8$  пг/мл (рисунок 1, а). Основные характеристики прогностической модели: AUC — 75% (95% ДИ (56—89),  $p=0,005$ ); чувствительность — 76,9% (95% ДИ (46,2—95,0)); специфичность — 77,8 (95% ДИ (52,4—93,6)).



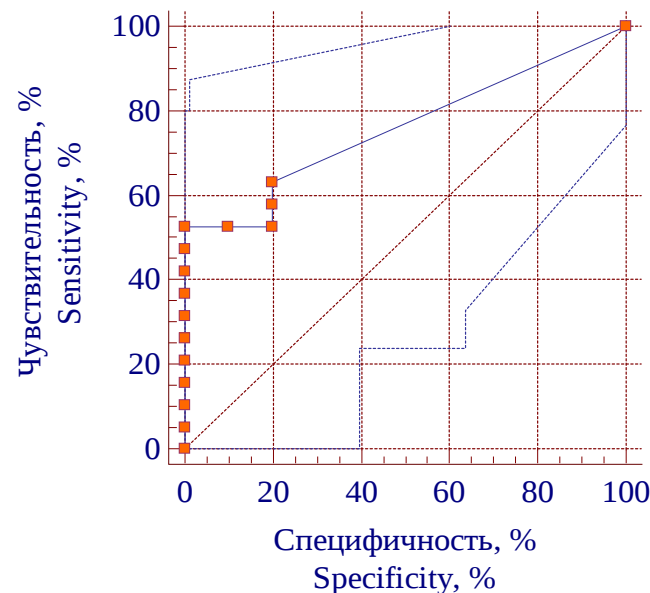
# Результаты исследования

Прогностическое для **неблагоприятного функционального исхода (MRs $\geq$ 3)** в конце острого периода ИМ значение **BDNF** составило  $\leq$  **1605,2** пг/мл (рисунок 1, б). Основные характеристики прогностической модели: AUC — 80% (95% ДИ (63—92),  $p < 0,001$ ); чувствительность — 75,0% (95% ДИ (42,8—94,5)); специфичность — 90,0 (95% ДИ (68,3—98,8))



# Результаты исследования

Для наличия когнитивной дисфункции (МОСА <26) в конце острого периода ИМ прогностическое значение концентрации **BDNF** составило  $\leq 1724,7$  пг/мл (рисунок 1, в). Основные характеристики прогностической модели: AUC — 76% (95% ДИ (56—90),  $p=0,001$ ); чувствительность — 52,63% (95% ДИ (28,9—75,6)); специфичность — 100,0 (95% ДИ (69,2—100,0));



# Результаты исследования

Прогностическое для неблагоприятного функционального исхода ( $MRs \geq 3$ ) через месяц от начала ИМ значение NGF составило  $\leq 697,4$  пг/мл. Основные характеристики прогностической модели: AUC — 78% (95% ДИ (59—90),  $p=0,004$ ); чувствительность — 75,0% (95% ДИ (42,8—94,5)); специфичность — 80,0 (95% ДИ (56,3—94,3)).

Пороговое значение NGF, являющееся прогностическим для наличия когнитивной дисфункции ( $MOCA < 26$ ) в конце острого периода ИМ, составило  $\leq 858,6$  пг/мл. Основные характеристики прогностической модели: AUC — 73% (95% ДИ (53—88),  $p=0,023$ ); чувствительность — 73,7% (95% ДИ (48,8—90,9)); специфичность — 70,0 (95% ДИ (34,8—93,3)).



# Результаты исследования

В группе сравнения для развития **выраженного неврологического дефицита (NIHSS > 4)** в конце острого периода ИМ прогностическое значение концентрации **BDNF** составило  $\leq 1189,6$  пг/мл. Основные характеристики прогностической модели: AUC — 80% (95% ДИ (56—94),  $p=0,005$ ); чувствительность — 83,3% (95% ДИ (35,9 — 99,6)); специфичность — 78,6 (95% ДИ (49,2—95,3)).

# Результаты исследования

Пороговое значение **BDNF**, являющееся прогностическим для неблагоприятного функционального исхода ( $MRs \geq 3$ ) в конце острого периода ИМ, составило  $\leq 1189,6$  пг/мл. Основные характеристики прогностической модели: AUC — 85% (95% ДИ (63—97),  $p < 0,001$ ); чувствительность — 100,0% (95% ДИ (47,8—100,0)); специфичность — 80,0 (95% ДИ (51,9—95,7)).

# Выводы

- В первые 72 часа от начала ИМ концентрация нейротрофического белка NGF в плазме снижается независимо от наличия АС, при этом концентрация нейротрофического белка BDNF снижается в эти сроки только у пациентов без АС.
- На концентрацию нейротрофических белков в первые 72 часа от начала ИМ не оказывает влияние размер ишемического очага, а также степень тяжести АС.

# Выводы

- У пациентов основной группы эффективными прогностическими маркерами неблагоприятного функционального исхода ( $MRs \geq 3$ ) и наличия когнитивных нарушений ( $MOCA < 26$ ) являются пороговые концентрации белков BDNF и NGF; выраженного неврологического дефицита ( $NIHSS > 4$ ) — белка BDNF.

# Выводы

- У пациентов группы сравнения пороговая концентрация белка BDNF установлена в качестве эффективного прогностического маркера неблагоприятного функционального исхода и выраженного неврологического дефицита.



**Спасибо за внимание!**