

РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АПНОЭ ВО СНЕ

© Сереброва Е.В., Усова Н.Н.

Гомельский государственный медицинский университет (ГГМУ)

Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность нейротрофических белков BDNF, NGF, NT3 в качестве прогностических маркеров неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в остром периоде инфаркта мозга у пациентов с апноэ во сне и без него.

Материалы и методы. Обследовано 52 пациента в первые 72 часа от начала инфаркта мозга (ИМ). Обследование включало оценку по шкалам NIHSS, mRs и МОСА (в первые 72 часа и через месяц); исследование концентрации белков BDNF, NGF, NT3 в плазме иммуноферментным методом и респираторную полиграфию. Пациенты были разделены на основную группу (32 пациента с апноэ во сне (АС)) и группу сравнения (20 пациентов без АС). Группу контроля составили 32 пациента без ИМ и АС.

Результаты. У пациентов основной группы в конце острого периода ИМ в качестве эффективных прогностических маркеров неблагоприятного функционального исхода (MRs \geq 3) установлены пороговые концентрации белков BDNF \leq 1605,2 пг/мл (AUC – 80%), NGF \leq 697,37 пг/мл (AUC – 78%) и NT3 \leq 400,7 пг/мл (AUC – 70%); выраженного неврологического дефицита (NIHSS $>$ 4) – белка BDNF \leq 1994,8 пг/мл (AUC – 75%); наличия когнитивных нарушений (МОСА $<$ 26) – белков BDNF \leq 1724,7 пг/мл (AUC – 76%) и NGF \leq 858,55 пг/мл (AUC – 73%). У пациентов группы сравнения пороговая концентрация белка BDNF \leq 1189,6 пг/мл установлена в качестве эффективного прогностического маркера неблагоприятного функционального исхода (AUC – 85%) и выраженного неврологического дефицита (AUC – 80%).

Заключение. Нейротрофические белки обладают хорошими показателями диагностической точности в качестве прогностических маркеров неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в конце острого периода ИМ у пациентов с АС и без него.

Ключевые слова: инфаркт мозга; апноэ во сне; нейротрофические белки; BDNF; NGF; NT3.

Сереброва Екатерина Вячеславовна – ст. преподаватель кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии и ФПКИП, ГГМУ, г. Гомель. ORCID iD: 0000-0002-5210-7593. E-mail: serebrovaev@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Усова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии и ФПКИП, ГГМУ, г. Гомель. ORCID iD: 0000-0003-2575-4055. E-mail: nata_usova@mail.ru

Ежегодно в Европе инсульт поражает около 1,1 млн человек, при этом у 440 000 пациентов приводя к летальному исходу [11]. Несмотря на успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний во многих странах мира [5], средний глобальный риск развития инсульта в течение жизни среди населения в возрасте старше 25 лет увеличился в период 1990-2016 гг. с 22,8% до 24,9%, при этом наиболее высокие оценочные риски в 2016 году наблюдались в Восточной Азии (38,8%), Центральной Европе (31,7%) и Восточной Европе (31,6%) [4].

Нейротрофический фактор головного мозга (brain derived neurotrophic factor, BDNF), фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофин 3 (neurotrophin-3, NT3) относятся к белкам семейства нейротрофинов [2]. В процессе развития организма данные полипептиды участвуют в активации процессов пролиферации и дифференцировки нейрональных прогениторных клеток, кроме того, совместно с другими трофическими факторами, в зрелом организме они способны препятствовать поврежде-

нию и стимулировать восстановление нейронов при различных неврологических патологиях, включая ишемическое повреждение головного мозга [1].

Среди пациентов с инфарктом мозга (ИМ) апноэ во сне (АС) является распространенной патологией [6] при этом некоторые механизмы его патогенеза способны оказать влияние на динамику нейротрофических процессов и уровня соответствующих белков [3].

В настоящее время актуальной остается потребность в биомаркерах, эффективных для диагностики и прогнозирования выраженности неврологических и когнитивных нарушений, а также неблагоприятного функционального исхода у пациентов с ИМ.

Цель исследования – оценить диагностическую эффективность нейротрофических белков BDNF, NGF, NT3 в качестве прогностических маркеров неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в остром периоде ИМ у пациентов с АС и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе неврологических отделений № 1 и 2 ГУ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» в период 2019–2020 гг. В исследование включались пациенты обоего пола старше 18 лет с ИМ, подтвержденным данными нейровизуализации в первые 72 часа от начала заболевания.

Критериями исключения являлись оценка 14 и менее баллов по шкале комы Глазго, психические нарушения, отказ пациента от участия в исследовании.

Медицинский осмотр пациента проводился при поступлении в стационар и повторно через 1 месяц от начала ИМ. Неврологическое исследование включало оценку:

- выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); балл ≤ 4 соответствовал легкому неврологическому дефициту, балл >4 – умеренному и тяжелому;

- функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина (mRS); оценка ≥ 3 баллов рассматривалась в качестве неблагоприятного функционального исхода (повседневная нуждаемость пациента в посторонней помощи или летальный исход);

- когнитивных нарушений по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, МОСА), при этом суммарный балл <26 свидетельствовал о наличии у пациента когнитивного дефицита, ≥ 26 – его отсутствии. Исследование когнитивных функций не проводилось трем пациентам основной группы и одному пациенту группы сравнения с речевыми и двигательными нарушениями, препятствующими адекватному выполнению заданий шкалы МОСА.

Инструментальные и лабораторные методы исследования проводились в соответствии с клиническими протоколами оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями нервной системы (взрослое население) согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018г. Дополнительно в первые 72 часа от начала ИМ всем пациентам были выполнены исследование концентрации белков BDNF, NGF, NT3 в плазме крови и респираторная полиграфия без оценки дыхательных усилий.

Концентрацию нейротрофинов в плазме определяли твердофазным иммуноферментным методом с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия) и наборов

реагентов производства Elabscience (Китай) согласно инструкциям производителя.

Респираторная полиграфия (РП) выполнялась с помощью двухканальной портативной системы SleepView (ВМС, Китай), позволяющей во время ночного сна пациента регистрировать сатурацию, частоту пульса, поток дыхания и храп.

При анализе полученных данных вычислялся индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), отражающий количество соответствующих респираторных событий в час. АС диагностировалось при значениях ИАГ ≥ 5 ; ИАГ менее 5 событий в час свидетельствовал об отсутствии АС.

Всего было обследовано 52 пациента с ИМ: 28 мужчин и 24 женщины, медиана возраста – 68 (61; 77) лет.

После анализа результатов РП пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия АС. В основную группу вошли 32 пациента с ИМ и АС (16 мужчин и 16 женщин, медиана возраста – 68 (61; 77) лет); группу сравнения составили 20 пациентов с ИМ без АС (12 мужчин и 8 женщин, медиана возраста – 63 (52; 76) года).

В контрольную группу вошли 32 пациента без АС и ИМ (16 мужчин, 16 женщин, медиана возраста – 68 (56; 74) лет).

Основная группа, группа сравнения и контрольная были сопоставимы по возрасту ($p=0,558$) и полу ($p=0,735$).

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ «Statistica» 8.0 (StatSoft, США); для оценки результатов применялись непараметрические методы. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 (максимального правдоподобия, точный двусторонний критерий Фишера). Сравнение трех независимых групп по количественным признакам проводили с использованием Н-критерия Краскела-Уоллиса, двух независимых групп – U-критерия Манна-Уитни. Анализ взаимосвязей количественных признаков проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Для поиска пороговых значений концентраций нейротрофических белков BDNF, NGF, NT3 как прогностических маркеров неблагоприятного функционального исхода, выраженного неврологического дефицита и наличия когнитивной дисфункции проводился ROC анализ, реализованный в пакете MedCalc v.12.7.5 компании Med-CalcSoftwareInc. Для всех видов статистического анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки неврологического, функционального и когнитивного дефицита пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по выраженности неврологического, функционального и когнитивного дефицита в первые 72 часа и через месяц после начала ИМ ($p>0,05$).

В контрольной группе медиана баллов по шкале МОСА составила 27 (24;28). При этом в основной группе медиана баллов по шкале МОСА в первые 72 часа и через месяц от начала ИМ оказалась значимо ниже, чем в контрольной

группе ($p<0,001$; $p=0,004$ соответственно). В группе сравнения медиана баллов по шкале МОСА в первые 72 часа была ниже, чем в контрольной группе ($p=0,004$), через месяц подобной разницы не наблюдалось ($p=0,152$).

Показатели концентрации нейротрофических белков BDNF, NGF, NT3 в плазме крови пациентов основной группы, группы сравнения и контрольной группы представлены в таблице 2.

У пациентов группы сравнения уровень BDNF был ниже, чем в основной группе ($p=0,042$) и контрольной ($p=0,034$); при этом основная группа и контрольная по уровню BDNF были сопоставимы ($p=0,994$). В основной группе и группе сравнения уровни NGF были значимо ниже, чем в контрольной группе ($p=0,028$ и $p=0,024$ соответственно). Основная группа

Таблица 1

Table 1

Сравнительная характеристика пациентов основной группы и группы сравнения по выраженности неврологического, функционального и когнитивного дефицита

Comparative characteristics of patients of the main group and the comparison group according to the severity of neurological, functional and cognitive deficits

Показатель Indicator	Основная группа (n=32) Main group (n=32)	Группа сравнения (n=20) Comparison group (n=20)	p
NIHSS первые 72 часа, баллы NIHSS first 72 hours, points	6 (2;8)	4 (2;7)	0.431
NIHSS через месяц, баллы NIHSS in a month, points	4 (1;6)	2 (1;5)	0.619
mRs первые 72 часа, баллы mRs first 72 hours, points	3 (1;4)	2 (1;4)	0.838
mRs через месяц, баллы mRs in a month, points	2 (1;3)	1 (0;3)	0.419
МОСА первые 72 часа, баллы MOCA first 72 hours, points	22 (15;24)	22 (20;26)	0.123
МОСА через месяц, баллы MOCA in a month, points	24 (15;27)	24 (21;28)	0.186

Таблица 2

Table 2

Концентрация нейротрофических белков в плазме крови обследованных пациентов

Concentration of neurotrophic proteins in the blood plasma of the examined patients

Показатель Indicator	Основная группа (n=32) Main group (n=32)	Группа сравнения (n=20) Comparison group (n=20)	Контрольная группа (n=32) Control group (n=32)	P
	1	2	3	
BDNF, пг/мл BDNF, pg/ml	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 NGF, pg/ml	767.27 (233.65; 1000.0)	678.45 (308.66; 962.17)	1000.0 (621.71; 1000.0)	$p_{1-2}=0.683$ $p_{1-3}=0.028$ $p_{2-3}=0.024$
NT3, пг/мл NT3, pg/ml	262.49 (188.17; 440.99)	288.68 (177.69; 394.16)	300.11 (166.73; 532.45)	0.917

и группа сравнения по уровню NGF не различались ($p=0,683$). По уровню NT3 у пациентов исследуемых групп статистически значимого различия выявлено не было ($p=0,917$).

Для оценки корреляционных связей уровня нейротрофических белков с неврологическими, функциональными и когнитивными нарушениями в основной группе и группе сравнения был проведен корреляционный анализ Спирмена, основные результаты которого представлены в таблице 3.

Кроме приведенных в таблице 3 корреляционных связей, 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).

В контрольной группе была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем BDNF и NGF и баллами по шкале МОСА ($r=0,66$, $p<0,001$; $r=0,74$, $p<0,001$ соответственно).

Корреляционных связей уровня NT3 с выраженностью неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в основной группе и группе сравнения выявлено не было.

Данные корреляционного анализа в определенной степени согласуются с результатами ряда зарубежных исследований. В метаанализе 26 научных работ, посвященных изучению уровня BDNF у пациентов в остром периоде инсульта (Karantali E. et. al., 2021) [7], отмечена обратная корреляционная зависимость уровня BDNF в сыворотке крови и выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS. В то же время не наблюдалось корреляционных связей между уровнем BDNF и степенью функционального восстановления пациентов.

Вместе с тем в ряде отдельных исследований [8-10, 12] корреляция между уровнем BDNF и выраженностью функциональных нарушений в разные сроки от начала ИМ была установлена. При этом ни в одной из указанных научных работ не оценивались возможное наличие и роль АС.

Таблица 3

Table 3

Корреляционные зависимости показателей концентрации нейротрофических белков и неврологических, функциональных, когнитивных нарушений в основной группе и группе сравнения
Correlation dependences of indicators of the concentration of neurotrophic proteins and neurological, functional, cognitive impairments in the main group and the comparison group

Показатели Indicators	Основная группа Main group		Группа сравнения Comparison group	
	r	p	r	p
BDNF и NIHSS в первые 72 часа BDNF and NIHSS the first 72 hours	-0.234	0.197	-0.64	0.002
BDNF и NIHSS через 1 месяц BDNF and NIHSS in 1 month	-0.50	0.004	-0.54	0.013
BDNF и mRs в первые 72 часа BDNF and mRs the first 72 hours	-0.337	0.059	-0.50	0.024
BDNF и mRs через 1 месяц BDNF and mRs in 1 month	-0.53	0.002	-0.53	0.017
BDNF и МОСА в первые 72 часа BDNF and MOCA the first 72 hours	0.42	0.024	0.384	0.105
BDNF и МОСА через 1 месяц BDNF and MOCA in 1 month	0.58	0.001	0.446	0.056
NGF и NIHSS в первые 72 часа NGF and NIHSS the first 72 hours	-0.086	0.641	-0.53	0.016
NGF и NIHSS через 1 месяц NGF and NIHSS in 1 month	-0.280	0.127	-0.47	0.035
NGF и mRs в первые 72 часа NGF and mRs the first 72 hours	-0.150	0.411	-0.366	0.113
NGF и mRs1 через месяц NGF and mRs in 1 month	-0.43	0.014	-0.411	0.072
NGF и МОСА в первые 72 часа NGF and MOCA the first 72 hours	0.269	0.158	0.202	0.406
NGF и МОСА через 1 месяц NGF and MOCA in 1 month	0.41	0.026	0.262	0.278

Для поиска пороговых значений концентраций нейротрофинов BDNF, NGF, NT3 как прогностических биохимических маркеров неблагоприятного функционального исхода ($MRs \geq 3$), выраженного неврологического дефицита ($NIHSS > 4$) и наличия когнитивной дисфункции ($MOCA < 26$) через месяц от начала ИМ в основной группе и группе сравнения был проведен ROC анализ.

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 (рисунк 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)); +LR – 3,46 (95% ДИ (1,4–8,6)); –LR – 0,30 (95% ДИ (0,1–0,8)).

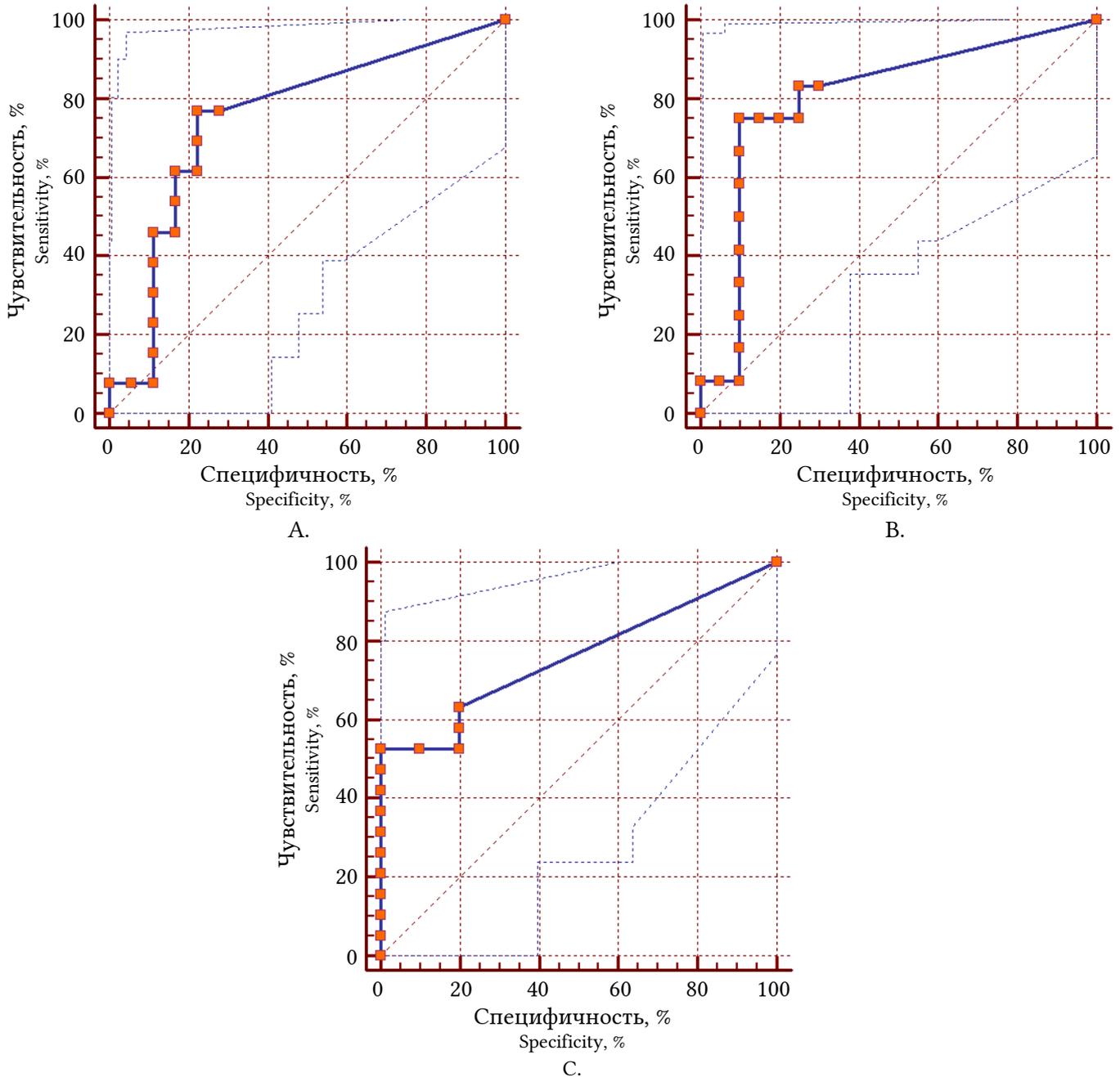


Рис. 1. ROC-анализ диагностической эффективности нейротрофического белка BDNF в качестве прогностического маркера: А. — выраженных неврологических нарушений, В. — неблагоприятного функционального исхода, С. — наличия когнитивных нарушений в конце острого периода ИМ в основной группе.

Fig. 1. ROC-analysis of the diagnostic efficiency of the neurotrophic protein BDNF as a prognostic marker: A. — of the severe neurological disorders, B. — of the unfavorable functional outcome, C. — of the presence of cognitive impairments at the end of the acute period of CI in the main group.

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)); +LR – 7,5 (95% ДИ (1,9-29,1)); -LR – 0,28 (95% ДИ (0,1-0,7)).

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)); -LR – 0,47 (95% ДИ (0,3-0,8)).

Прогностическое для неблагоприятного функционального исхода ($MRs \geq 3$) через месяц от начала ИМ значение NGF составило $\leq 697,37$ 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)); +LR – 3,75 (95% ДИ (1,5-9,6)); -LR – 0,31 (95% ДИ (0,1-0,9)).

Пороговое значение NGF, являющееся прогностическим для наличия когнитивной дисфункции (МОСА < 26) в конце острого периода ИМ, составило $\leq 858,55$ 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)); +LR – 2,46 (95% ДИ (0,9-6,6)); -LR – 0,38 (95% ДИ (0,2-0,9)).

Кроме того, в основной группе было выявлено пороговое значение NT3, являющееся прогностическим для неблагоприятного функционального исхода ($MRs \geq 3$) в конце острого периода ИМ, которое составило $\leq 400,7$ пг/мл. Основные характеристики прогностической модели: AUC – 70% (95% ДИ (51-85), $p = 0,039$); чувствительность – 91,6 % (95% ДИ (61,5-99,8)); специфичность – 45,0 (95% ДИ (23,1-68,5)); +LR – 1,67 (95% ДИ (1,1-2,6)); -LR – 0,19 (95% ДИ (0,03-1,3)).

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)); +LR – 3,89 (95% ДИ (1,3-11,3)); -LR – 0,21 (95% ДИ (0,03-1,3)).

Пороговое значение BDNF, являющееся прогностическим для неблагоприятного функцио-

нального 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)); +LR – 5,0 (95% ДИ (1,8-13,8)).

Таким образом, у пациентов основной группы эффективными прогностическими маркерами неблагоприятного функционального исхода ($MRs \geq 3$) являются пороговые концентрации белков BDNF, NGF и NT3; выраженного неврологического дефицита (NIHSS > 4) – белка BDNF; наличия когнитивных нарушений (МОСА < 26) – белков BDNF и NGF. У пациентов группы сравнения пороговая концентрация белка BDNF установлена в качестве эффективного прогностического маркера неблагоприятного функционального исхода и выраженного неврологического дефицита. Установленные прогностические маркеры могут применяться для коррекции лечебных и реабилитационных мероприятий с учетом выявленного риска в данных группах пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено региональным этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 12.05.2020 г.). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дмитриева В.Г., Ставчанский В.В., Поварова О.В., Скворцова В.И., Лимборская С.А., Дергунова Л.В. Влияние ишемии на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в структурах мозга крыс вне очага повреждения, включая противоположное полушарие. *Молекулярная биология*. 2016;50(5):775–784. DOI: 10.7868/S002689841603006X [Dmitrieva V.G., Stavchansky V.V., Limborska S.A., Dergunova L.V., Povarova O.V., Skvortsova V.I. Effects of ischemia on the expression of neurotrophins and their receptors in rat brain structures outside the lesion site, including on the opposite hemisphere. *Molecular biology*. 2016;50(5):684–692]. DOI: 10.1134/S0026893316030067
2. Chang H.M., Wu H.C., Sun Z.G., Lian F., Leung P.C.K. Neurotrophins and glial cell line-derived neu-

- rotrophic factor in the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):224–242. DOI: 10.1093/humupd/dmy047
3. Flores K.R., Viccaro F., Aquilini M., Scarpino S., Ronchetti F., Mancini R., Di Napoli A., Scozzi D. et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227834. DOI: 10.1371/journal.pone.0227834
 4. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin V.L., Nguyen G., Cercy K., Johnson C.O., Alam T., Parmar P.G., Abajobir A.A. et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.
 5. Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2777–2788. DOI: 10.1172/JCI135530
 6. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131–137.
 7. Karantali E., Kazis D., Papavasileiou V., Prevezianou A., Chatzikonstantinou S., Petridis F., McKenna J., Luca A.C. et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):297. DOI: 10.3390/medicina57030297
 8. Lasek-Bal A., Jędrzejowska-Szypułka H., Różycka J., Bal W., Holecki M., Duława J., Lewin-Kowalik J. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Med Sci Monit*. 2015;(21):3900–3905. DOI: 10.12659/msm.895358
 9. Mourão A.M., Vicente L.C.C., Abreu M.N.S., Vale Sant'Anna R., Vieira E.L.M., de Souza L.C., de Miranda A.S., Rachid M.A., Teixeira A.L. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(3):735–740. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013
 10. Stanne T.M., Åberg N.D., Nilsson S., Jood K., Blomstrand C., Andreasson U., Blennow K., Zetterberg H. et al. Low Circulating Acute Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated With Poor Long-Term Functional Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1943–1945. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012383
 11. Wafa H.A., Wolfe C.D.A., Emmett E., Roth G.A., Johnson C.O., Wang Y. Burden of Stroke in Europe. *Stroke*. 2020;(51):2418–2427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029606
 12. Wang J., Gao L., Yang Y.L., Li Y.Q., Chang T., Man M.H., Zhang X.Y., Guo S.C. et al. Low Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Were Associated with Poor Short-Term Functional Outcome and Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2017;54(9):7335–7342. DOI:10.1007/s12035-016-0236-1

Поступила в редакцию 30.10.2021

Подписана в печать 22.11.2021

Для цитирования: Сереброва Е.В., Усова Н.Н. Роль нейротрофических белков в качестве прогностических маркеров неврологических, функциональных и когнитивных нарушений в остром периоде инфаркта мозга у пациентов с апноэ во сне. *Человек и его здоровье*. 2021;24(3):14–21. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/02

THE ROLE OF NEUROTROPHIC PROTEINS AS PROGNOSTIC MARKERS OF NEUROLOGICAL, FUNCTIONAL AND COGNITIVE IMPAIRMENTS IN THE ACUTE PERIOD OF CEREBRAL INFARCTION IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA

© Serebrova E.V., Usova N.N.

Gomel State Medical University (GSMU)

5, Lange St., Gomel, Gomel Region, 246000, Republic of Belarus

The objective: to evaluate the diagnostic efficacy of neurotrophic proteins BDNF, NGF, NT3 as prognostic markers of neurological, functional and cognitive impairments in the acute period of cerebral infarction in patients with and without sleep apnea.

Materials and methods. 52 patients were examined in the first 72 hours from the onset of cerebral infarction (CI). The survey included an assessment on the NIHSS, mRs and MOSA scales (in the first 72 hours and after a month); study of the concentration of proteins BDNF, NGF, NT3 in plasma by enzyme immunoassay and respiratory polygraphy. The patients were divided into the main group (32 patients with sleep apnea (SA)) and the comparison group (20 patients without SA). The control group consisted of 32 patients without CI and SA.

Results. In patients of main group at the end of the acute period of CI threshold concentrations of BDNF ≤ 1605.2 pg/ml (AUC – 80%), NGF ≤ 697.37 pg/ml (AUC – 78%) and NT3 ≤ 400.7 pg/ml (AUC – 70%) were established as effective prognostic markers of an unfavorable functional outcome (MRs ≥ 3); BDNF ≤ 1994.8 pg/ml (AUC – 75%) – of severe neurological deficit (NIHSS > 4); BDNF ≤ 1724.7 pg/ml (AUC – 76%) and NGF ≤ 858.55 pg/ml (AUC – 73%) – of the presence of cognitive impairments (MOCA < 26). In patients of the comparison group the threshold concentration of BDNF protein ≤ 1189.6 pg/ml was

established as an effective prognostic marker of unfavorable functional outcome (AUC – 85%) and severe neurological deficit (AUC – 80%).

Conclusion. Neurotrophic proteins have good indicators of diagnostic accuracy as prognostic markers of neurological, functional, and cognitive impairments at the end of the acute period of CI in patients with and without SA.

Key words: cerebral infarction; sleep apnea; neurotrophic proteins; BDNF; NGF; NT3.

Serebrova Ekaterina V. – Senior Lecturer of the Department of Neurology and Neurosurgery with the Courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry and the Faculty of Professional Development and Retraining, GSMU, Gomel, Republic of Belarus. ORCID iD: 0000-0002-5210-7593. E-mail: serebrovaev@mail.ru (correspondence author)

Usova Natalia N. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with the Courses of Medical Rehabilitation, Psychiatry and the Faculty of Professional Development and Retraining, GSMU, Gomel, Republic of Belarus. ORCID iD: 0000-0003-2575-4055. E-mail: nata_usova@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The research was approved by the Regional Ethics Committee of Gomel State Medical University (Protocol No. 2 of 12/05/2020). Informed written consent was obtained from all the patients to participate in the study.

Received 30.10.2021

Accepted 22.11.2021

For citation: Serebrova E.V., Usova N.N. The role of neurotrophic proteins as prognostic markers of neurological, functional and cognitive impairments in the acute period of cerebral infarction in patients with sleep apnea. *Humans and their Health. 2021;24(3):14–21.* DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/02