

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

# ТРОМБОЦИТАРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

**Докладчики:** доктор медицинских наук, профессор  
**Статинова Елена Анатольевна**  
кандидат медицинских наук, доцент  
**Сохина Валентина Сергеевна**

Донецк 2021

# АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ



Скоромец А.А. 2021г.; Евтушенко С.К.  
2021г.; Ефремов В.В. 2019г.

- ✓ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА
- ✓ ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
- ✓ СНИЖЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ
- ✓ РАЗВИТИЕ ИНСУЛЬТА
- ✓ СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ
- ✓ КРИТЕРИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
- ✓ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА
- ✓ ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

## **Цель исследования**

**Повысить эффективность  
диагностики ХИМ на основании  
анализа функциональной  
активности рецепторов тромбоцитов  
и разработать модели, которые  
позволят прогнозировать  
прогрессирование заболевания**

# ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Выявить и оценить клинико-неврологические характеристики ХИМ I, II, III стадий.
2. Оценить изменения активности пуриновых ( $P2Y_{1-}$ ,  $P2Y_{12-}$ ) рецепторов, ангиотензинового рецептора I типа ( $AT_1$ -рецептора),  $\alpha_2$ -адренергического рецептора, ФАТ-рецептора и  $GPVI$ -рецептора у пациентов с ХИМ.
3. Изучить функциональную активность рецепторов Тц у больных ХИМ и ХИМ ассоциированной с СД 2 типа.
4. Сопоставить клинико-неврологическую характеристику I, II стадий ХИМ с функциональной активностью рецепторов Тц и определить информативные показатели прогрессирования заболевания.
5. На основе клинико-неврологического обследования и анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов установить факторы риска развития ХИМ III стадии и молекулярные механизмы прогрессирования ХИМ.
6. Разработать модели, которые позволяют прогнозировать прогрессирование ХИМ на основе факторных признаков риска развития заболевания.

# Критерии диагностики ХИМ, основанные на клинических и нейровизуализационных данных

Критерии	Характеристика
Признаки поражения головного мозга	Объективно выявляемые нейропсихологические или неврологические симптомы, имеющие тенденцию к прогрессированию.
Признаки цереброваскулярного заболевания	(а) факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др.); (б) анамнестические или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга.
Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием	а) выявляемые при КТ/МРТ изменения вещества мозга сосудистого генеза соответствуют ведущим клиническим проявлениям; (б) когнитивный дефект лобного типа / лобная дисбазия / дизартрия + особенности течения, которые указывают на сосудистый генез симптомов (ступенеобразное прогрессирование)

# Дизайн исследования

Исследование носило проспективный характер, является одномоментным, типа «случай-контроль»

## *Критерии включения:*

- Установленный диагноз ХИМ
- СД 2 типа
- МРТ головного мозга
- Наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

## *Критерии исключения:*

- Психические заболевания
- Тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации
- Прием антиагрегантов и статинов в течение последних 6 месяцев
- Ишемический инсульт в остром и восстановительном периоде

# Методы исследования

## КЛИНИКО- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ

- Неврологический статус;
- Оценка психоэмоциональных нарушений (шкала самооценки Спилбергера-Ханина, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS));
- Оценка когнитивного дефицита (краткая шкала оценки психического статуса MMSE и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB)

## КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ

- МРТ головного мозга
- УЗИ брахиоцефальных артерий

# Методы исследования

Клинико-лабораторные

АГРЕГАЦИЯ  
ТРОМБОЦИТОВ

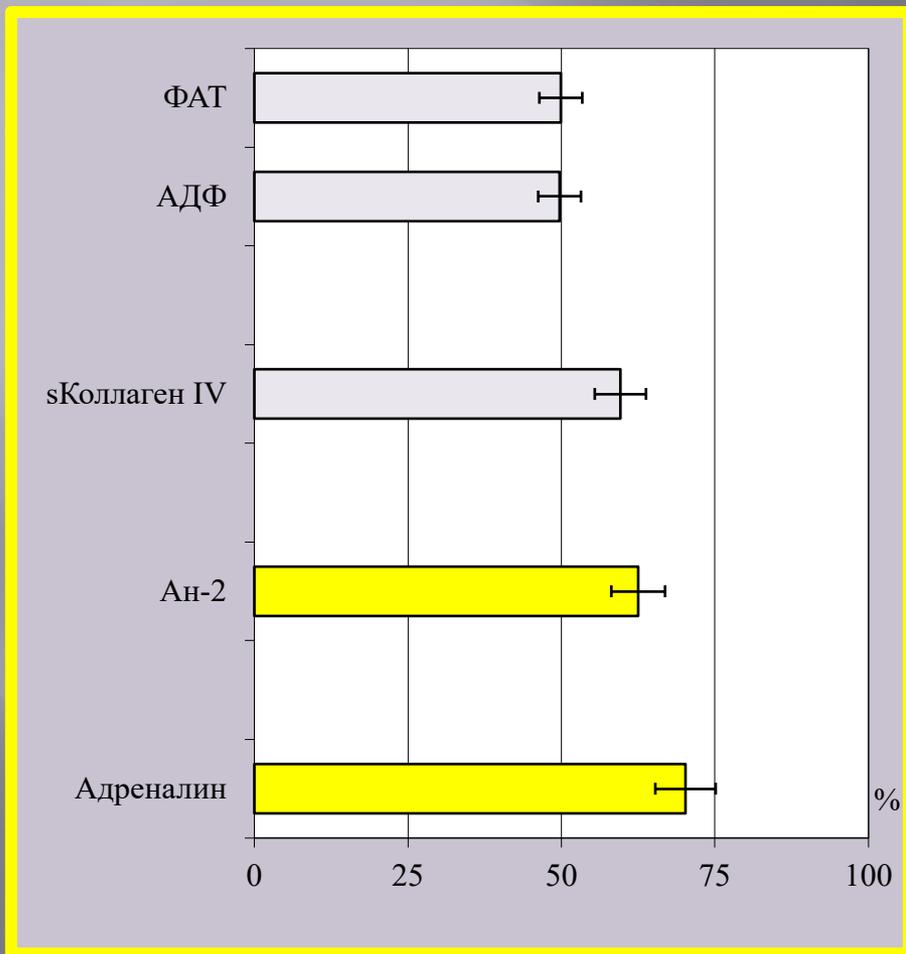


- Индукторы (EC50):
- АДФ ( лиганд пуриновых P2Y1 и P2Y12 -рецепторов)
- Ангиотензин-2 (лиганд AT1-рецептора)
- Адреналин (лиганд  $\alpha_2$ -адренорецепторов)
- Фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора )
- Коллаген IV-типа (лиганд GPVI-рецептора)

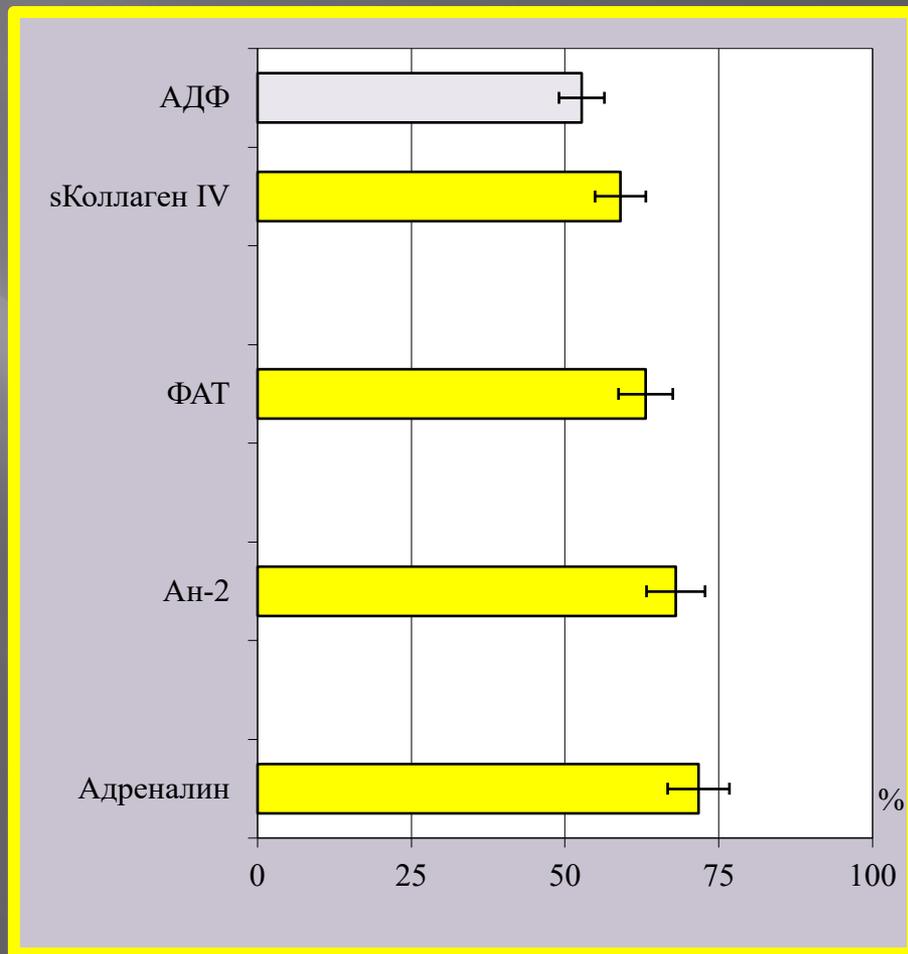
СТАТИСТИЧЕСКИЕ

Прогнозирование  
прогрессирования ХИМ

# Кластер активности рецепторов тромбоцитов у пациентов ХИМ I стадии при отсутствии и наличии СД 2



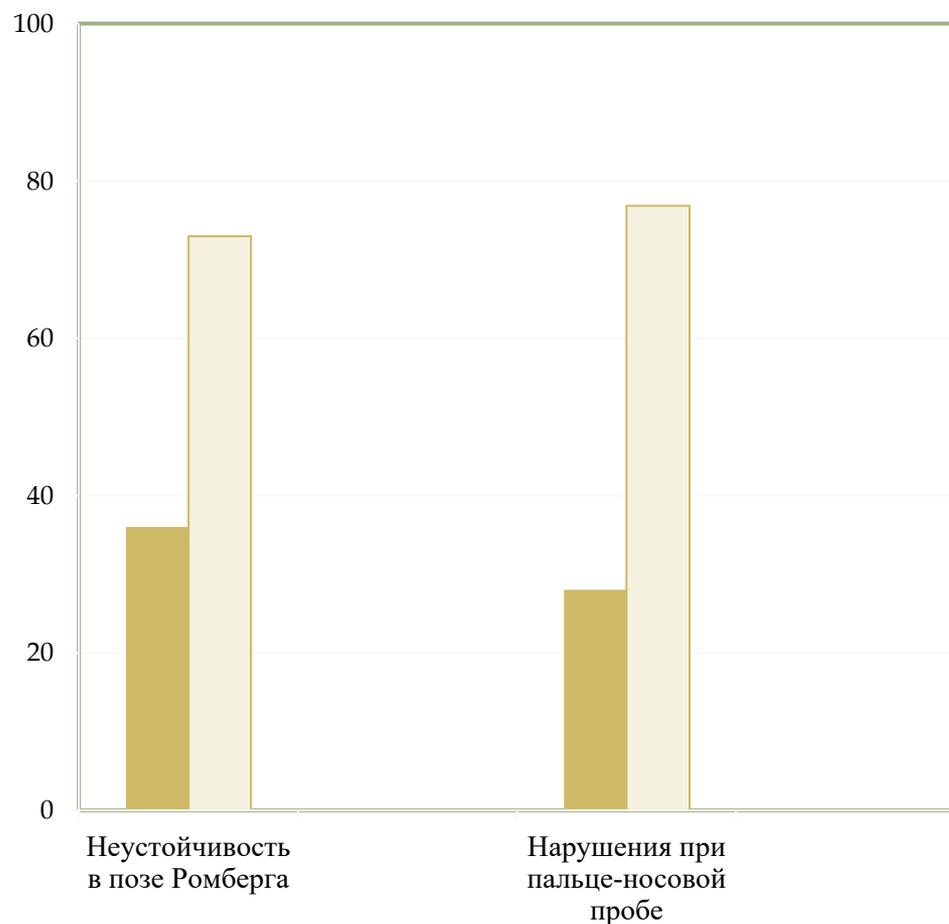
ХИМ



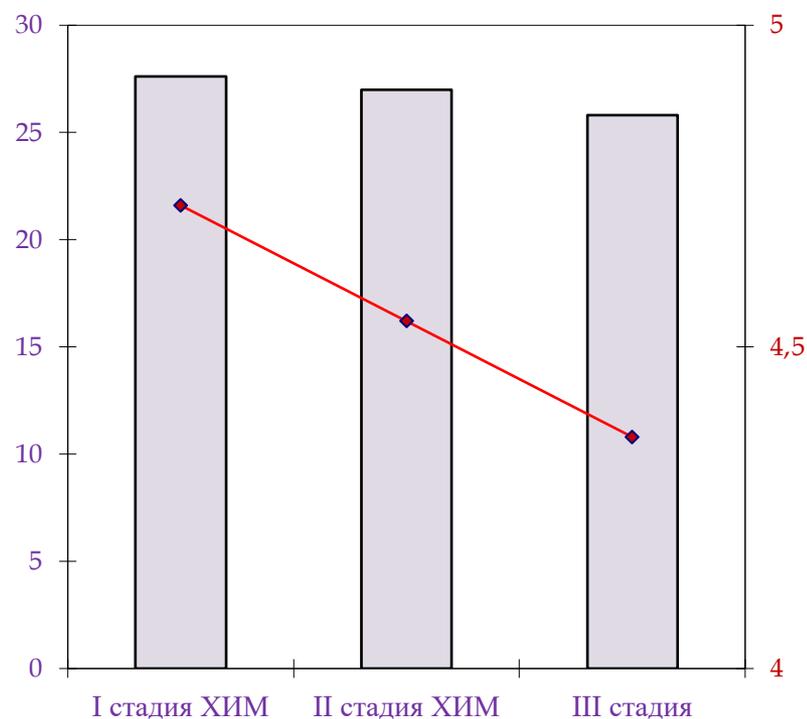
ХИМСД

# Частота выявления индикаторов нарушения неврологического статуса и результаты нейрокогнитивного тестирования пациентов при прогрессировании ХИМ

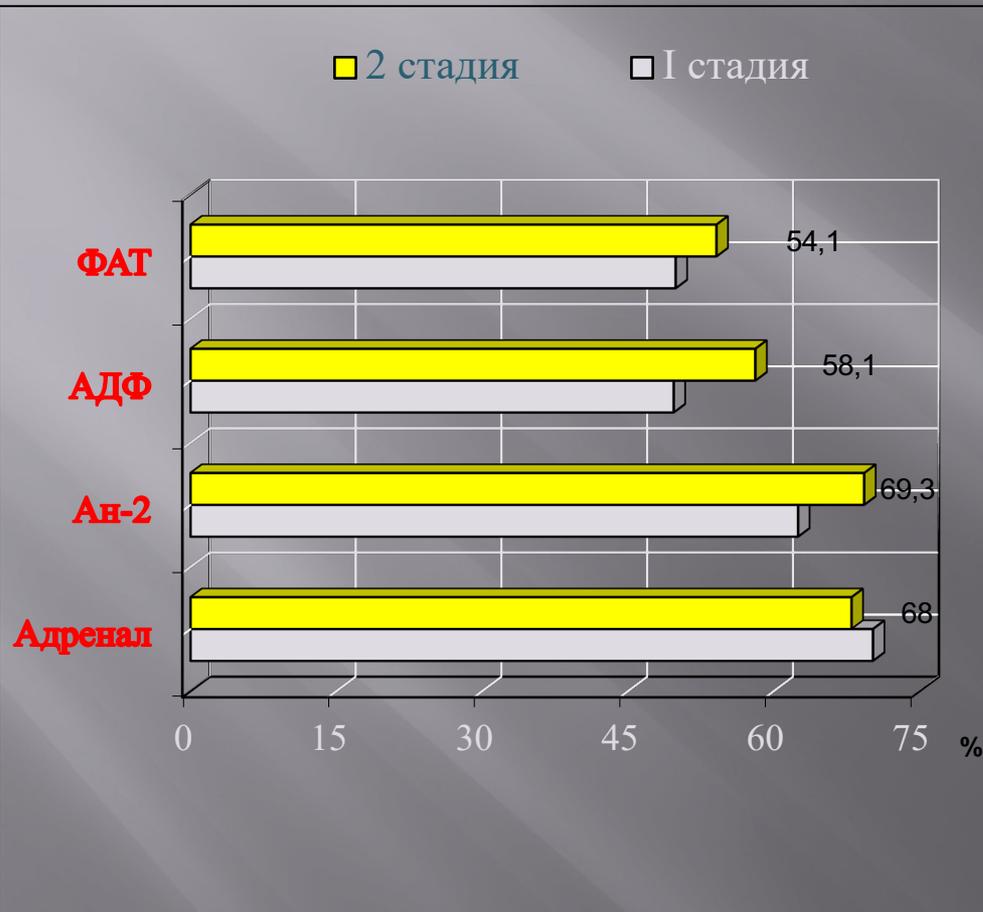
■ I стадия ХИМ    □ II стадия ХИМ



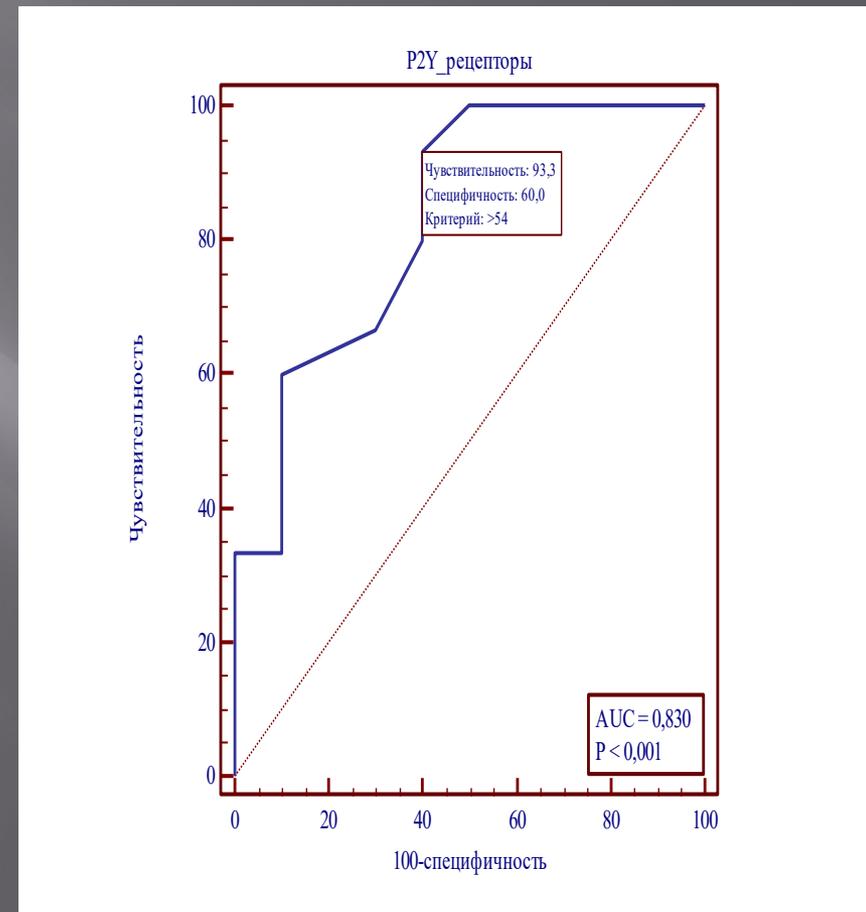
■ ОПКП    ◆ Счетные операции



# Кластер активности рецепторов тромбоцитов и прогнозирование риска II стадии ХИМ

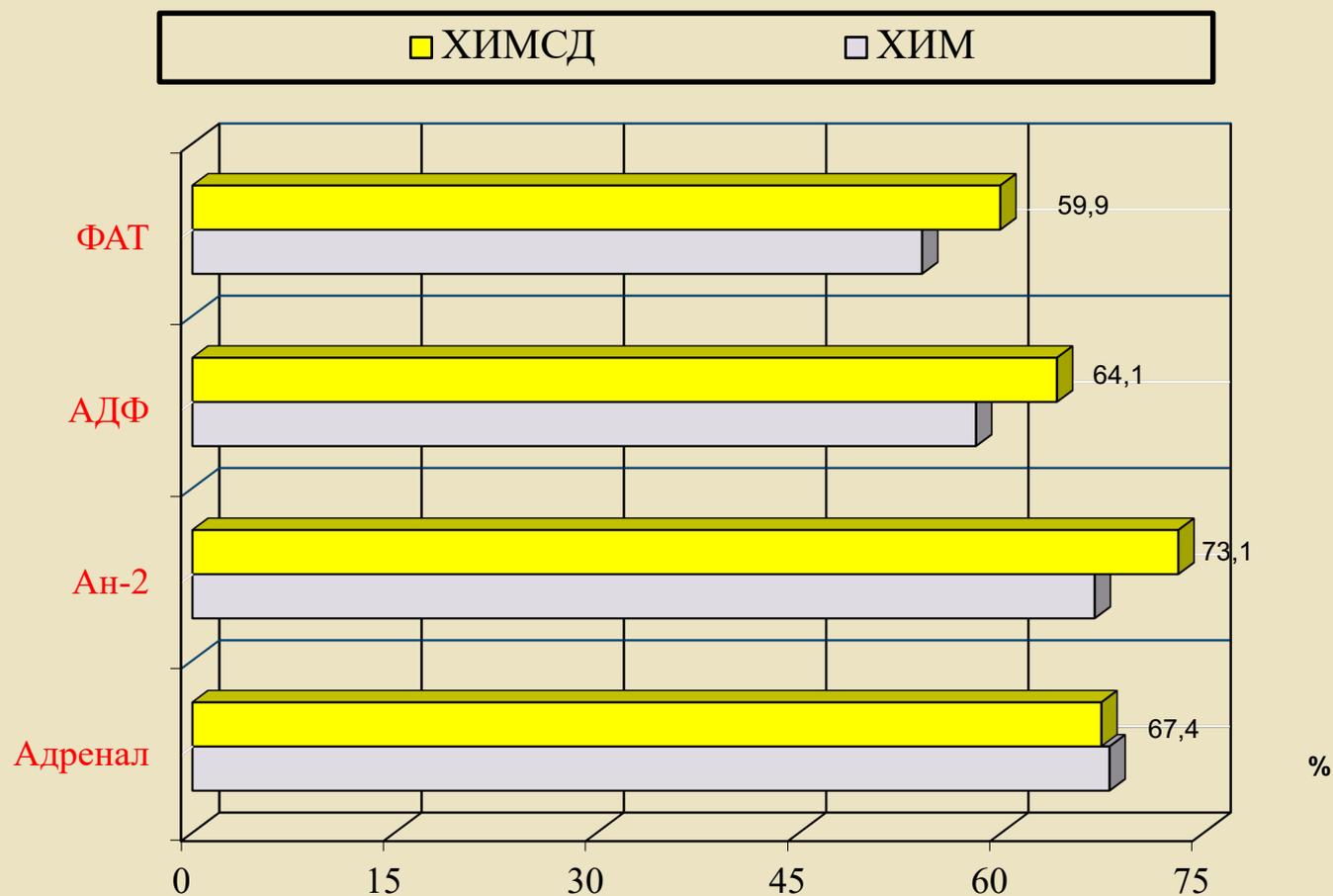


ХИМ

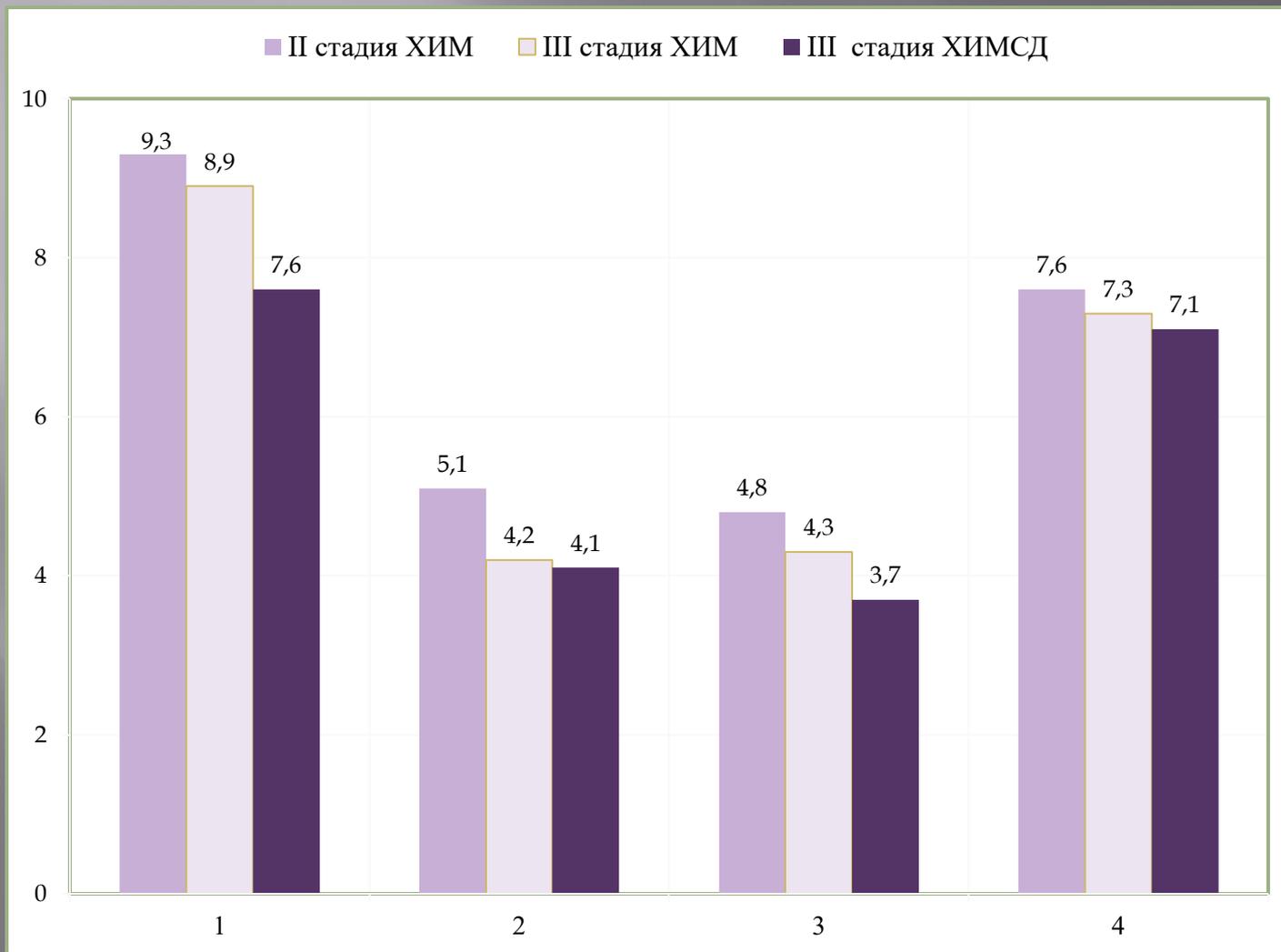


Кривые операционных характеристик (ROC) определения риска II стадии ХИМ по активности P2Y-рецепторов

# Различия индуцированной АТц (%) у больных с II стадией ХИМ при наличии и отсутствии диабета



# Результаты нейрокогнитивного тестирования пациентов по шкале MMSE при прогрессировании ХИМ



1 - Ориентация

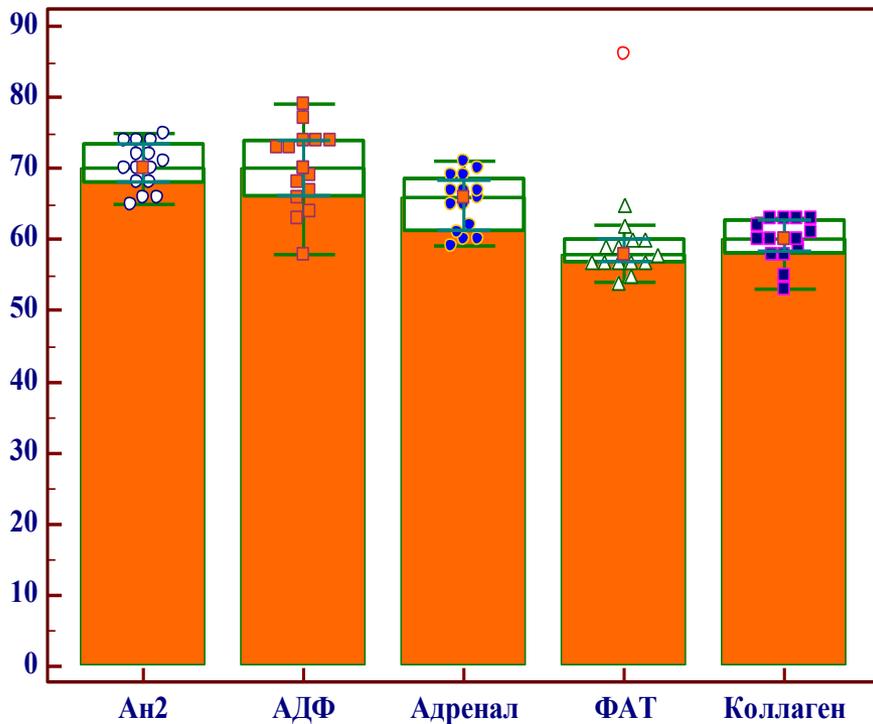
2 - Память

3 - Счетные операции

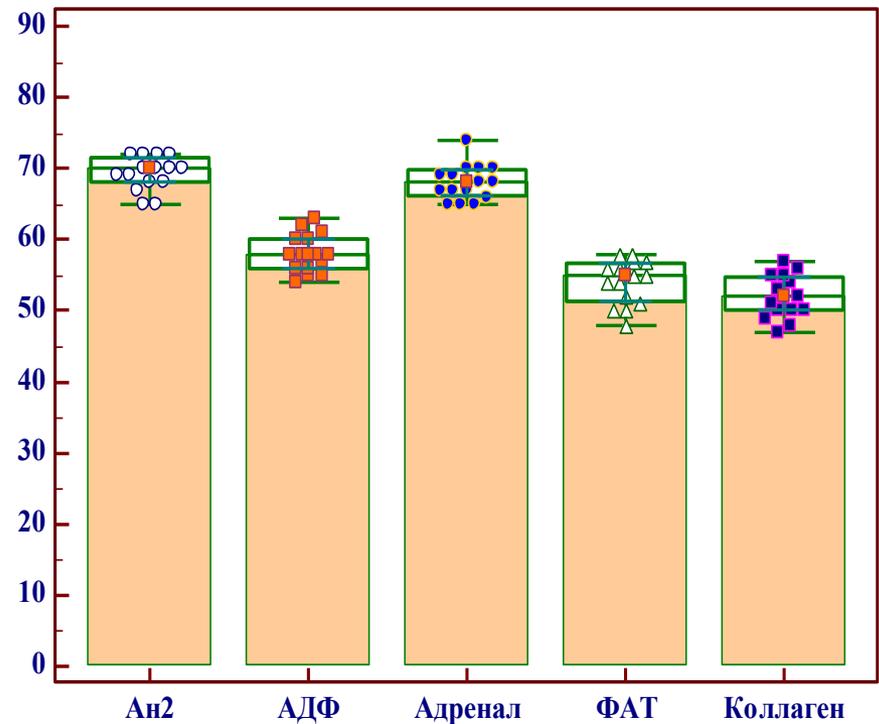
4 - Перцептивно-гностические функции

# Кластер активности рецепторов тромбоцитов у пациентов при прогрессировании ХИМ

Оценка функциональной активности тромбоцитов



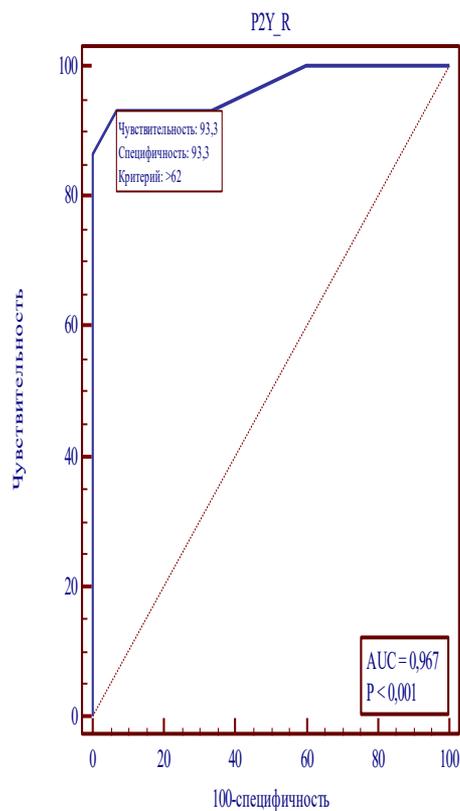
ХИМ III  
стадии



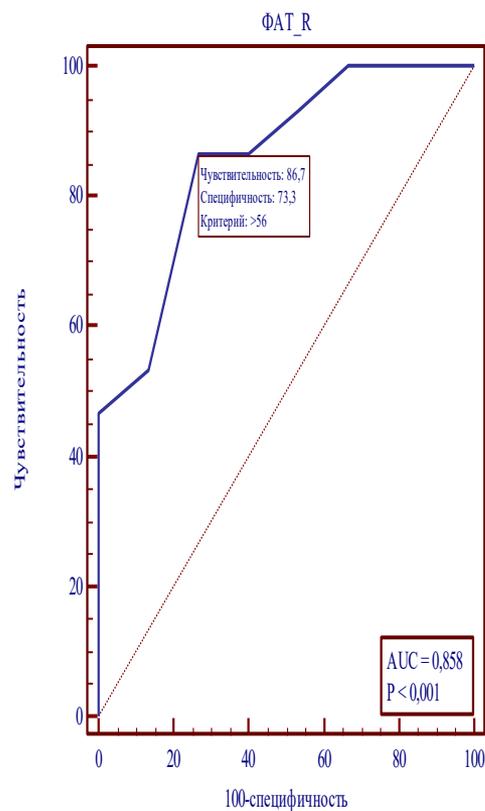
ХИМ II  
стадии

# ROC-кривые для определения риска III стадии ХИМ по активности P2Y-рецепторов (а), ФАТ-рецептора (б) и GP VI-рецептора (в)

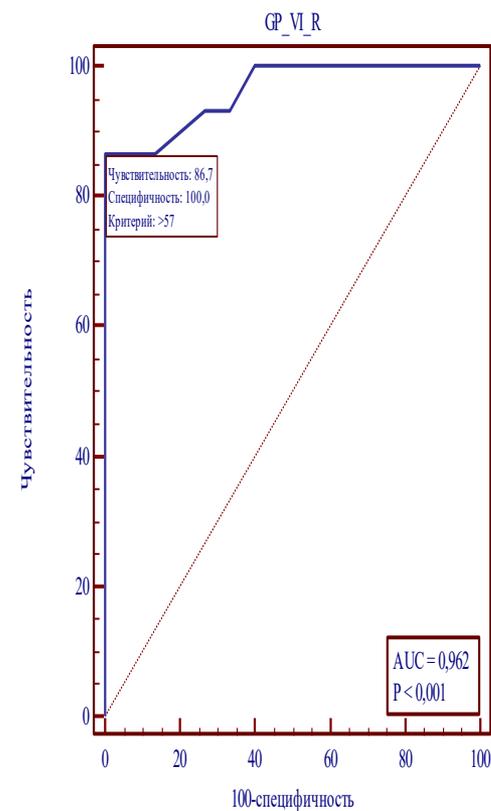
## Оценка функциональной активности тромбоцитов



а



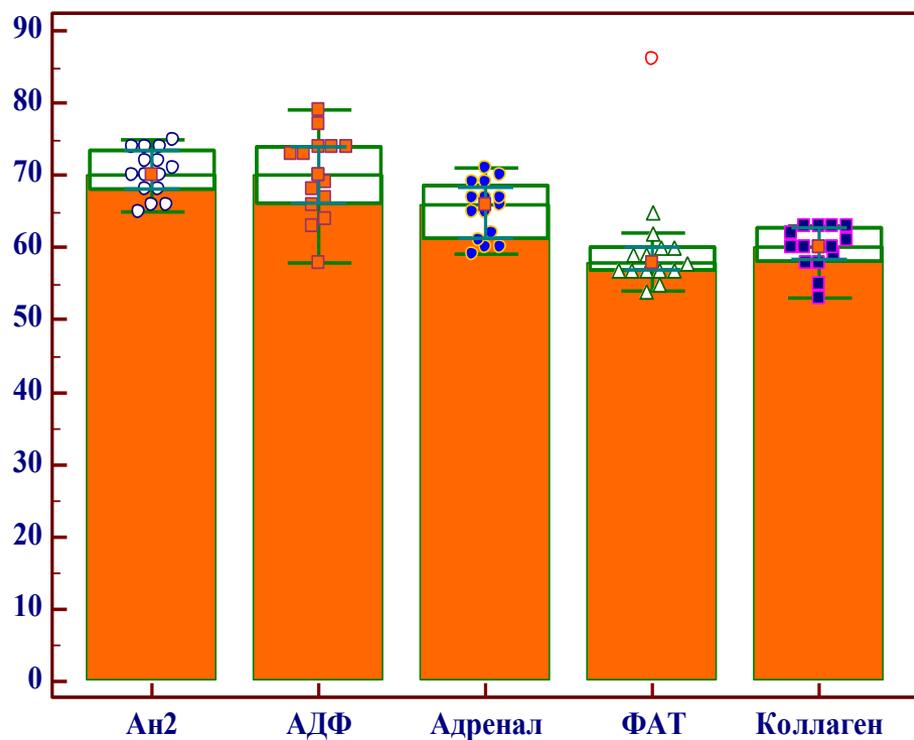
б



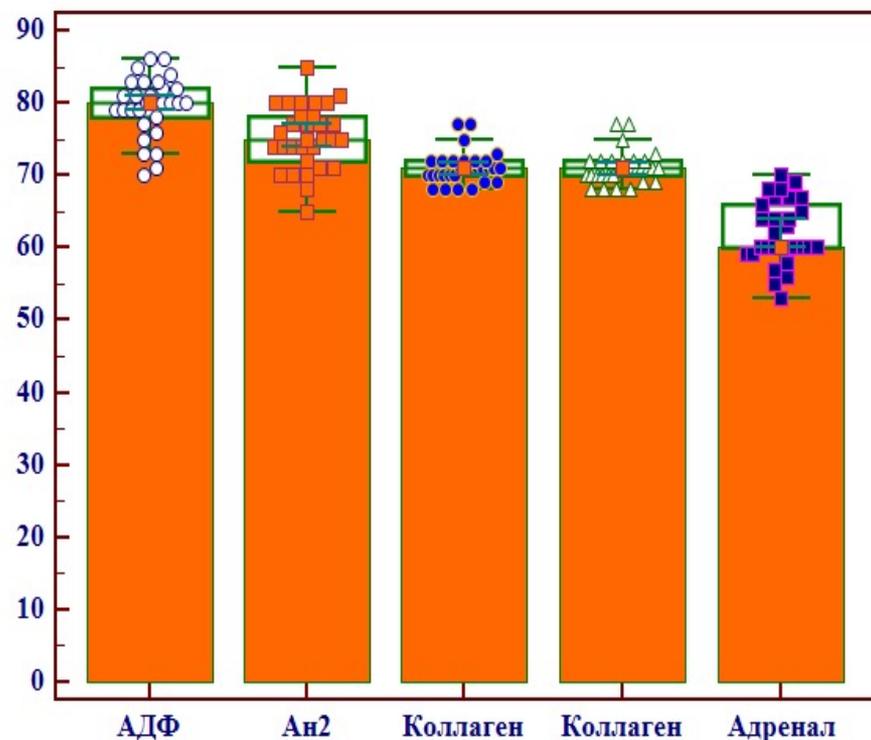
в

# Влияние СД 2 типа на реактивность тромбоцитов при III стадии ХИМ

Оценка функциональной активности тромбоцитов



ХИМ III  
стадии



ХИМСД  
III стадии

# Выводы

**1.** У больных с I стадией ХИМ основу клинической картины составили астенический и цефалгический с-мы. Общий показатель когнитивной производительности находился в пределах  $28,0 \pm 0,5$  балла. У пациентов с ХИМ II стадии выявлены пирамидный, вестибуло-атактический, паркинсонический с-мы и когнитивные нарушения. Общий показатель когнитивной продуктивности находился в пределах  $26,3 \pm 0,3$  балла. Для всех пациентов с ХИМ III стадии характерным проявлением заболевания было стойкое мнестико-интеллектуальное снижение. Значение показателя ориентации снизилось на 11,7%, счетных операций - на 13,6%, общий показатель когнитивной производительности уменьшился на 12,8% по сравнению с таковыми при II ст. заболевания. Наличие СД у пациентов с III стадией проявлялось снижением показателя ориентации на 8,4%, счетных операций на 14% и общего показателя когнитивной продуктивности на 7,1%.

**2.** У больных ХИМ выявлены изменения в тромбоцитарном звене гемостаза, которые проявляются повышением активности P2Y-рецепторов тромбоцитов; артериальной гипертензией, возникающей при активации ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем организма, что характеризуется стимуляцией ангиотензинового AT1-рецептора и  $\alpha 2$ -адренорецептора; нейровоспалением, которое проявляется гиперреактивностью ФАТ-рецепторов; ремоделированием стенки сосудов, отражением чего является увеличение активности GPVI-рецептора.

**3.** Анализ активности мембранных рецепторов ТЦ позволяет объективизировать динамику развития ХИМ. Для I стадии заболевания характерна гиперреактивность  $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора; наличие у пациентов СД дополняется повышением активности GРVI-рецептора и ФАТ-рецептора. При II стадии выявлялась гиперреактивность  $\alpha 2$ -адренорецептора, АТ1-рецептора и пуриновых P2-рецепторов; ХИМСД сопровождалась приростом активности P2Y-рецепторов, АТ1-рецептора, ФАТ-рецептора и GРVI-рецептора.

**4.** Фактором прогрессии на I-II стадиях ХИМ было повышение активности P2Y-рецепторов, что проявлялось прогрессирующим заболеванием. При значении критического порога P2Y-рецепторов (P2Y-crit)  $>54\%$  у пациентов диагностировалась II стадия ХИМ, а  $<54\%$  – I стадия заболевания. При наличии ХИМСД наиболее информативными показателями прогрессирования ХИМ от I к II стадии, являлась активность P2Y-рецепторов и АТ1-рецептора. Критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) составляет  $54\%$ ; для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста достигает  $100\%$  и специфичность –  $100,0\%$ . Критический порог активности АТ1-рецептора (АТ1crit) находится на уровне  $71\%$ . При значении показателя АТ1crit  $>71\%$  у пациентов была II стадия ХИМ. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет  $72,7\%$  и специфичность –  $86,7\%$ .

5. При III стадии ХИМ максимальную реактивность воспроизводили P2Y-рецепторы и AT1-рецептор, а минимальную –  $\alpha$ 2-адренорецептор; ХИМСД характеризовалась повышением реактивности P2Y-рецепторов (на 22,3%), AT1-рецептора (на 7,1%), GPVI-рецептора (на 18,5%) и ФАТ-рецептора (на 15,9%) по сравнению с таковой у пациентов с ХИМ без СД. Наиболее информативными показателями прогрессирования ХИМ была активность трех рецепторов – P2Y-рецепторов, ФАТ- и GPVI-рецепторов. При ХИМ критический уровень P2Y-рецепторов составляет 62% или более, ФАТ-рецептора- 56% или более, GPVI-рецептора- 57% или более. При ХИМСД критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) достигает 71%, ФАТ-рецептора (ФАТcrit) – 66% и GPVI-рецептора (GP VI-R crit) 67%.

6. Предиктором прогрессирования ХИМ является взаимодействие пуриновых P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT1-рецептора и  $\alpha$ 2-адренорецептора. Риск прогрессирования возрастает при увеличении активности AT1-рецептора – ОШ = 4,9 (95% ДИ 1,2-20) на каждую единицу прироста данного показателя, при повышении активности P2Y-рецепторов – ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,1-2,3) на каждую единицу прироста данного показателя. Снижение риска развития заболевания отмечается при увеличении активности  $\alpha$ 2-адренорецептора – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,0-1,4) на каждую единицу прироста данного показателя. Разработанная трехфакторная модель логистической регрессии (площадь под кривой операционных характеристик модели – AUC = 0,99; 95%; ДИ 0,96 - 1,00) позволяет прогнозировать риск прогрессирования заболевания в 95,2% (чувствительность теста 95% ДИ 83,8%-99,4%) случаев ХИМ, специфичность теста составляет 100%.



**Благодарю за внимание!**