

*На правах рукописи*

**Медведева Елена Львовна**

**НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В СЫВОРОТКЕ  
КРОВИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ  
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ,  
ИЗМЕНЯЮЩИМИ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО  
СКЛЕРОЗА**

14.01.11 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**ПЕРМЬ – 2015**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

**Байдина Татьяна Витальевна**

**Официальные оппоненты:**

заведующая кафедрой неврологии ФПДПО, доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Челябинск

**Бельская Галина Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, г. Уфа

**Бахтиярова Клара Закиевна**

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_2015 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.067.01 при ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru), с авторефератом можно ознакомиться на сайтах [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru), [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Мудрова Ольга Александровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы.**

Рассеянный склероз (РС) - одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии, значимость которой обусловлена тем, что заболевание поражает молодых людей, ведущих активную трудовую деятельность и социальную жизнь, и при отсутствии адекватного лечения неизбежно приводит к инвалидности [Бойко А.Н, 2009; Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2010].

Значительная распространённость заболевания, сложность многих сторон патогенеза, многообразие клинических проявлений болезни, быстро наступающая инвалидизация, необходимость дорогостоящих лечебных мероприятий определяют высокую медико-социальную значимость проблемы.

Одновременно с процессами воспаления и атрофии при РС наблюдаются и процессы регенерации, в частности, восстановление миелина и ветвление аксонов и дендритов с образованием новых синапсов. Известно, что нейропластичность регулируется семейством нейротрофических факторов [Гомазков, О.А., 2011], представителями которых являются мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF). Ряд фактов позволяют предположить, что нейротрофины участвуют в патогенезе РС. Так, BDNF может антероградно транспортироваться и выделяться нейронами, что особенно усиливается после аксонального повреждения и транссекции. Выявление данного феномена предполагает, что нейрональный BDNF может обеспечивать эндогенную нейротрофическую поддержку в очагах РС [Переседова, А. В., 2013].

Несмотря на большие и очевидные успехи и достижения в изучении патогенеза РС, трофические механизмы при этом заболевании изучены недостаточно.

### **Цель исследования:**

Изучить концентрацию нейротрофических факторов (BDNF, CNTF) в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом и влияние на неё различных характеристик заболевания, а также терапии, изменяющей течение рассеянного склероза (ПИТРС).

### **Задачи исследования:**

1. Определить концентрацию мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом и сопоставить ее с клиническими проявлениями заболевания.
2. Определить концентрацию цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом и сопоставить ее с различными характеристиками заболевания.
3. Изучить уровень мозгового и цилиарного нейротрофических факторов у больных рассеянным склерозом при различных вариантах иммуномодулирующей терапии.
4. Изучить динамику клинической картины заболевания, астении, эмоциональных и когнитивных функций, качества жизни и течения рассеянного склероза при лечении ПИТРС в сопоставлении с динамикой нейротрофических факторов.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые показано, что у больных рассеянным склерозом имеется исходная недостаточность BDNF, возможно, обуславливающая особую чувствительность нервной системы к повреждению и низкую способность нервных структур к восстановлению. Определена ассоциация BDNF со стволовыми нарушениями, а также с одной из основных характеристик выраженности повреждения при рассеянном склерозе - амбулаторным индексом, что указывает на отрицательную роль первичной недостаточности BDNF в развитии рассеянного склероза. Установлено, что цилиарный нейротрофический фактор у больных рассеянным склерозом обеспечивает поддержку нейронов при повреждении, о чем свидетельствует положительная корреляция между когнитивными функциями и его концентрацией в сыворотке крови. Впервые проведено сопоставительное исследование нейротрофических влияний интерферона-бета, финголимода и натализумаба, показавшее отсутствие преимуществ какого-либо из них в этом отношении. Установлено, что положительное влияние на течение заболевания изученных ПИТРС не обусловлено нейротрофическим воздействием. Впервые показана особая чувствительность второго компонента MSFC - 9-Hole Peg Test, к динамике клинических симптомов при лечении ПИТРС.

### **Практическая значимость работы.**

Низкое содержание BDNF у больных ремиттирующим рассеянным склерозом указывает на необходимость включения в комплекс лечения препаратов, обладающих нейротрофическими свойствами. Показано, что исследованные ПИТРС не обладают свойством стимуляции нейропластичности и положительное воздействие этих препаратов на течение заболевания, неврологический статус и качество жизни пациентов с рассеянным склерозом обусловлено их иммуномодулирующими свойствами без участия нейротрофических механизмов. Ни один из исследованных препаратов: интерфероны-бета, финголимод и натализумаб, не имеют преимуществ в отношении способности стимулировать нейропластичность.

С целью определения индивидуальной чувствительности к тому или иному ПИТРС на ранних этапах терапии может быть использован 9-Hole Peg Test, как наиболее чувствительный к положительным сдвигам неврологического статуса.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных рассеянным склерозом имеет место исходная недостаточность мозгового нейротрофического фактора, что проявляется низкой по сравнению с популяционным уровнем его концентрацией в сыворотке крови, не сопряженной с длительностью заболевания. Нейротрофическая недостаточность играет отрицательную роль в течении заболевания, поскольку коррелирует со стволовыми нарушениями, а также с одной из основных характеристик выраженности мозгового и спинального повреждения при рассеянном склерозе - амбулаторным индексом.

2. Цилиарный нейротрофический фактор, отсутствующий в свободных средах в норме, экспрессируется у больных рассеянным склерозом, высвобождаясь из поврежденных аксонов и обеспечивая трофику и поддержку нейронов при повреждении, о чем свидетельствует положительная корреляция между когнитивными функциями и его концентрацией в сыворотке крови.

3. Терапия в течение 6 месяцев интерферонами-бета, натализумабом и финголимодом оказывает положительное действие на течение рассеянного склероза, уменьшая неврологический дефицит, астению, улучшая качество жизни и препятствуя развитию обострений, но в

механизмах их терапевтического воздействия нейротрофические механизмы участия не принимают.

#### **Личный вклад диссертанта в исследование.**

Материал, представленный в диссертации и автореферате, получен, обработан, проанализирован и оформлен лично автором. Лично автором проводилось обследование пациентов на базе кафедры неврологии имени проф. В.П. Первушина ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.В. Вагнера Минздрава России и в Пермском краевом центре рассеянного склероза на базе ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" Пермской краевой клинической больницы». Исследование концентрации BDNF, CNTF в сыворотке проводилось самостоятельно на базе микробиологической лаборатории ЦНИЛ ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера под руководством и контролем д.м.н. Д.Ю. Соснина.

#### **Апробация работы.**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на сессии молодых ученых ГБОУ ВПО «ПГМА им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2014 г.), научной сессии ГБОУ ВПО ПГМУ «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале» (Пермь, 2015 г.), научно-практической конференции "Новое в науке: Современные проблемы и тенденции" (Нефтекамск, 2015 г.), на II Конгрессе российского комитета исследователей рассеянного склероза (г. Ярославль 2015 г.).

**Внедрение практику.** Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ ПК "Ордена "Знак Почета" Пермской краевой клинической больницы" и ГБУЗ ПК "Чусовской городской больницы им. В.Г. Любимова".

Основные положения внедрены в учебный процесс на кафедре неврологии имени профессора В.П. Первушина ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

#### **Публикации.**

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 2-х глав с результатами исследования, раздела

обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 51 отечественный и 91 иностранный источник. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 14 рисунками и 2 клиническими примерами.

Диссертация входит в план НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» (регистрационный № 115030310058).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В работе представлены результаты обследования 82 больных с достоверным диагнозом РС. В исследование вошли 45 женщин (54,9%) и 37 мужчин (45,1%).

Возраст обследованных больных колебался от 19 до 57 лет, среднее значение составило 34 (25-41) года. Возраст пациентов в начале заболевания составил в среднем 25 (29-32) лет. Длительность заболевания равнялась 6,0 (3-11) годам. Минимальное значение длительности заболевания составило менее года, а максимальное - 23 года. Среднее значение скорости прогрессирования заболевания составило 0,5 (0,36-0,75) баллов/год с диапазоном значений от 0,1 до 4,0. Дебют РС был представлен разнообразными клиническими проявлениями. Чаще всего заболевание начиналось со зрительных симптомов (17 пациентов, 20,7%), чувствительных расстройств (16 пациентов, 19,5%) и координаторных нарушений (15 пациентов, 18,3%). Несколько реже заболевание дебютировало двигательными расстройствами (13 человек, 15,8%), полисимптомными проявлениями (10 человек, 12,2%), либо нарушениями черепных нервов (9 человек, 11%). Начало РС с нарушений функции тазовых органов встретилось лишь у двух человек.

Комплекс обследования пациентов состоял из анализа жалоб, сбора анамнестических данных, оценки неврологических симптомов заболевания и уровня инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) [Kurtzke J.F., 1983] с использованием нейропсихологических и лабораторно-инструментальных методов. Для оценки неврологического статуса помимо шкалы EDSS использован тест MSFC, который включает в себя 3 компонента: оценку ходьбы - Timed 25-Foot walk, оценку функций верхних

конечностей - 9-Hole Peg Test (9-НРТ), оценку когнитивных способностей - Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3).

Всем пациентам проведено психометрическое тестирование, которое включало оценку уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, астении - по шкале MFI-20, качества жизни – по шкале MSIS-29.

У всех больных диагноз РС подтвержден магнитно-резонансной томографией головного и спинного мозга.

В исследование были включены «наивные» (то есть ранее не получавшие ПИТРС) пациенты и пациенты, получающие различные варианты ПИТРС с длительностью лечения не менее 6 месяцев.

Обследование проводилось на различных этапах лечения, таким образом, в случае смены препарата один пациент при анализе результатов терапии мог попасть в группы с лечением различными препаратами. Важно, что в этом случае все клинические и лабораторные показатели исследовались и оценивались одновременно.

Обследовано 44 наивных пациента, из них 23 женщины и 21 мужчина со средним возрастом 27,5 (24,5-45,5) лет. Уровень инвалидизации по шкале EDSS варьировал от 1,5 до 4,5 баллов, медиана этого показателя составила 3 (2-4) балла.

27 пациентов (19 мужчин и 8 женщин в возрасте от 22 лет до 51 года) получали терапию интерферонами бета не менее 6 месяцев. Их средний возраст составил 33; 26,0-42,0 года ( $p=0,433$  с группой наивных пациентов). Уровень инвалидизации по шкале EDSS у пациентов данной группы варьировал в таком же диапазоне, что и у наивных пациентов (1,5 - 4,5 балла), среднее значение EDSS составило 4,0 (2,0-4,5) балла ( $p=0,099$  с группой наивных пациентов).

В исследование были включены 15 пациентов, которые получали терапию не менее полугода препаратом финголимод (гиленией). В число пациентов этой группы вошли 12 женщин и 3 мужчин в возрасте 34 (26-37) лет ( $p=0,607$  с группой наивных пациентов), возрастной диапазон 22 - 43 года.

Уровень инвалидизации по шкале EDSS пациентов данной группы варьировал в диапазоне 2,0 - 4,0 балла, среднее значение составило 3,5 (2,5-4,0) балла ( $p=0,571$  с группой наивных пациентов).

В группу пациентов, получавших терапию моноклональными антителами (натализумаб), вошли 25 пациентов (11 женщин и 14 мужчин).



Средний возраст их был равен 37 (29-42) и колебался от 23 до 49 лет ( $p=0,064$  с группой наивных пациентов). Степень инвалидизации по шкале EDSS в этой группе варьировала от 1,5 до 5,5 баллов, при этом среднее значение показателя составило 4,0 (3,5-5,0) балла ( $p=0,000$  с группой наивных пациентов).

Концентрацию человеческого мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов «Human BDNF Immunoassay» и «Human CNTF Immunoassay» фирмы R&D Systems (USA).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета Statistica 6.0 при помощи непараметрических методов. Средние значения количественных признаков представлены медианой с верхней и нижней квартилью. Для сравнительного анализа двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни (M-W), для сравнения двух зависимых признаков - критерий Вилкоксона (W). Корреляционный анализ выполнен с использованием рангового коэффициента Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Уровень неврологического дефицита у 82 обследуемых пациентов по шкале EDSS составил 3,5 (2,5 -4,5) балла. Средние значения выраженности очаговых неврологических проявлений по подсистемам шкалы EDSS составили: зрительная функция (FS1) - 0 (0-1), ствольные функции (FS2) - 1 (1-2), пирамидные функции (FS3) - 3 (2-3), мозжечковые функции (FS4) - 2 (2-3), сенсорные функции (FS5) - 0 (0-2), тазовые функции (FS6) - 1 (0-2), функция мышления (FS7) -1 (1-2), ambulation score -1 (0-2).

Среднее значение показателя первого компонента теста MSFC (оценка функции ходьбы на дистанцию 7,5 метров) равнялось 4,80 (4,20-5,60) секунды.

Среднее значение второго компонента теста MSFC (оценка функций моторики кисти с использованием 9-Hole Peg Test) составило 33,62 (30,77-37,13) секунды.

Третий компонент теста MSFC для оценки когнитивных функций PASAT характеризовался средним значением 40 (33-49) баллов, при 60 возможных правильных ответах.

Наличие клинической тревоги выявлено у 11 человек (13,4%), среди них 2 женщины и 9 мужчин; субклинической тревоги - у 26 человек (31,7%), среди них 10 мужчин и 16 женщин. У 45 (58,7%) пациентов не выявлено тревоги по шкале HADS.

Не смотря на большое количество пациентов с тревогой, средний балл этого показателя по шкале HADS у больных исследуемой группы не был повышен (6; 4-10). Среднее значение тревоги составило у женщин - 6 (4-10), у мужчин - 7 (4-11) баллов. По уровню тревоги мужчины и женщины не различались ( $p=0,41$ ).

Отсутствие депрессии по шкале HADS выявлено у большей части пациентов (61 человека, 74,4%), субклиническая депрессия обнаружена у 10 человек (12,2%), среди них - у 6 женщин и 4-х мужчин; наличие клинической депрессии выявлено у 11 человек (13,4%), из них - у 7 женщин и у 4-х мужчин. Среднее значение баллов, характеризующих депрессию, составило у женщин - 5 (2-8), у мужчин - 4 (2-6). По уровню депрессии мужчины и женщины не различались ( $p=0,62$ ). Наличие больных с депрессией в группе не привело к превышению нормальных значений показателя в целом: средний балл уровня депрессии по шкале HADS составил 4 (2-7).

Для оценки синдрома усталости у обследуемых пациентов использовалась шкала MFI -20 (табл.1).

Таблица 1.

**Выраженность различных компонентов синдрома усталости у больных рассеянным склерозом по шкале MFI-20**

Показатели	Медиана (квартили) (баллы)	Міх и Мах значения (баллы)
Общая астения	11 (9-15)	4-20
Физическая астения	11 (8-14)	4-20
Пониженная активность	10 (8-13)	4-20
Снижение мотивации	10 (8-11)	4-16
Психическая астения	10 (7-12)	4-19
Общий балл астении	53 (42-64)	25-90

Несмотря на невысокие средние значения суммарного общего балла по шкале MFI-20 и ее компонентов, наличие пониженной активности выявлено у 22 человек, физической астении - у 33 человек, снижение мотивации - у 13 пациентов. Психическая астения присутствовала у 18 пациентов, общая астения - у 37. В целом синдром усталости присутствовал у 26 пациентов.

По результатам опросника MSIS-29 среднее значение физического компонента качества жизни составило 33 (25-44) балла, а психического компонента - 15,5 (11-22) баллов.

Концентрация BDNF в сыворотке крови определена у 82 пациентов с РС. Индивидуальные значения этого показателя колебались в диапазоне от 0,64 до 34,88 нг/мл, его среднее значение составило 14,68 нг/мл (7,14-21,95) нг/мл при контрольном - 27,79 нг/мл. За контрольное значение показателя была принята концентрация, установленная фирмой-производителем лабораторного набора.

Среднее значение концентрации данного нейротрофина в сыворотке крови женщин равнялось 15,94 (7,13-24,09) нг/мл, мужчин - 14,41 (7,58-19,35) нг/мл, без достоверных различий ( $p=0,38$ ).

Исследуемый параметр не зависел от возраста пациентов ( $R=0,05$ ,  $p=0,64$ ) и их возраста в начале заболевания ( $R=0,13$ ,  $p=0,25$ ).

Не выявлено взаимосвязи содержания BDNF и таких характеристик болезни, как скорость прогрессирования ( $R=-0,08$ ,  $p=0,48$ ) и длительность РС ( $R=-0,08$ ,  $p=0,47$ ).

Не было выявлено достоверной связи BDNF с количеством очагов на МРТ в режиме T1 ( $R=-0,03$ ,  $p=0,89$ ), в режиме T2 ( $R=0,16$ ,  $p=0,55$ ), а также с количеством очагов, накапливающих контрастное вещество ( $R=0,13$ ,  $p=0,60$ ).

Выполнен корреляционный анализ зависимости уровня BDNF от выраженности аффективных расстройств, синдрома усталости и его компонентов, качества жизни и состояния когнитивных функций, показавший отсутствие сопряженности анализируемых показателей.

Исследована связь содержания BDNF с выраженностью неврологического дефицита по шкале EDSS, ее подсистемами, а также с двумя компонентами теста MSFC (табл. 2).

Проведенный корреляционный анализ выявил обратную связь ствольных функций и амбулаторного индекса с содержанием BDNF в

сыворотке крови: чем хуже были стволые функции и ходьба (выше балл), тем ниже концентрация BDNF.

Таблица 2.

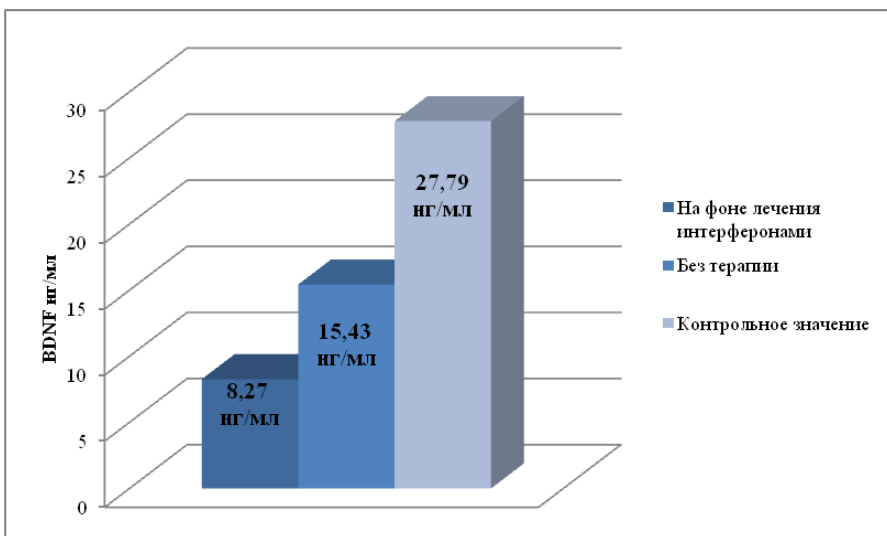
**Корреляционная связь концентрации BDNF в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом и степени выраженности неврологического дефицита**

Корреляционные пары	R	p
BDNF и зрительная функция	-0,12	0,269
BDNF и стволые функции	<b>-0,23</b>	<b>0,039</b>
BDNF и пирамидные функции	-0,14	0,196
BDNF и мозжечковые функции	-0,17	0,137
BDNF и сенсорные функции	-0,17	0,135
BDNF и тазовые функции	-0,13	0,262
BDNF и функция мышления	-0,03	0,788
BDNF и ambulation	<b>-0,26</b>	<b>0,016</b>
BDNF и общий балл EDSS	-0,19	0,082
BDNF и ср. показатель оценки функции верхних конечностей MSFC	-0,05	0,678
BDNF и ср. показатель оценки функции нижних конечностей	-0,14	0,217

Проведено сравнение концентрации BDNF в сыворотке крови пациентов, ранее не лечившихся иммуномодулирующими препаратами, и пациентов, получавших различные варианты ПИТРС.

Концентрация BDNF в сыворотке крови у наивных пациентов варьировала от 2,72 до 34,89 нг/мл, ее медиана составила 15,43 (9,23-24,35) нг/мл, что было ниже контрольного значения здоровых лиц (27,79 нг/мл).

Концентрация BDNF в сыворотке пациентов, лечившихся интерферонами, колебалась в диапазоне 0,64 - 29,93 нг/мл, медиана составила 8,27 (5,28-19,40) нг/мл. Показатель был ниже контрольного значения (27,79 нг/мл) и ниже, чем у наивных пациентов ( $p^{M-W}=0,042$ ), (рис. 1).



**Рис. 1.** Значение концентрации BDNF в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом на фоне лечения интерферонами в сравнении с наивными пациентами и контрольным значением

Сравнение значения BDNF пациентов до и после лечения интерферонами не выявило достоверной динамики показателя под влиянием терапии (табл. 3).

Таблица 3.

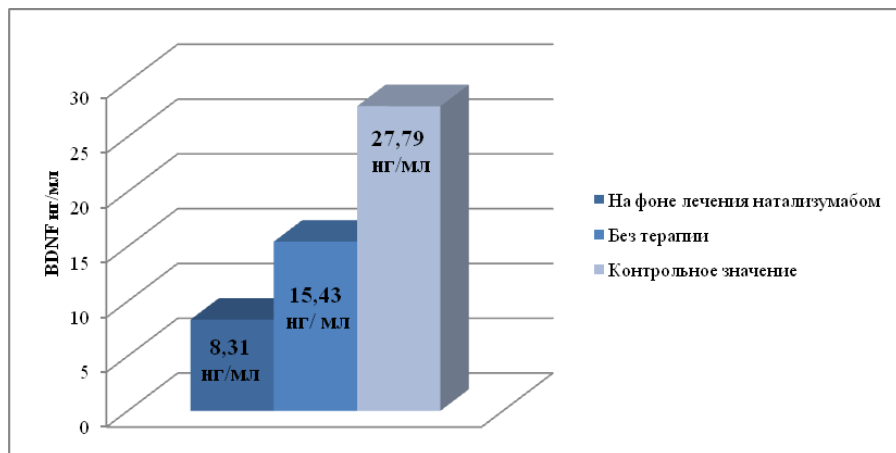
**Концентрация BDNF в сыворотке крови больных рассеянным склерозом до и через 6 месяцев терапии интерферонами**

Статистический метод	BDNF сыворотки крови нг/мл		Значимость различий p
	До лечения	После лечения	
Метод парных сравнений	10,45 (7,80-18,09) (n=9)	16,12 (5,37-20,50) (n=9)	$p^w = 0,504$
Сравнение независимых переменных	10,45 (7,80-18,09) (n=9)	8,27 (5,28-19,40) (n=27)	$p^{M-W} = 0,930$

Таким образом, на фоне терапии интерферонами-бета определялось низкое содержание BDNF в сыворотке крови больных РС, лечение интерферонами-бета не оказывало существенного влияния на данный нейротрофин.

Концентрация BDNF в сыворотке пациентов (25 человек), получавших терапию моноклональными антителами (натализумаб), варьировала в диапазоне 1,66 - 29,53 нг/мл, медиана составила 8,31(5,86-

22,91) нг/мл, что было ниже популяционного значения (27,79 нг/мл,  $p < 0,05$ ) и достоверно ниже ( $p = 0,044$ ), чем в группе наивных пациентов (рис.2).



**Рис. 2.** Значение концентрации BDNF в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом на фоне лечения натализумабом в сравнении с наивными пациентами и контрольным значением

Лечение в течение 6 месяцев натализумабом не оказало значимого влияния на концентрацию BDNF в сыворотке крови пациентов, что продемонстрировано в таблице 4.

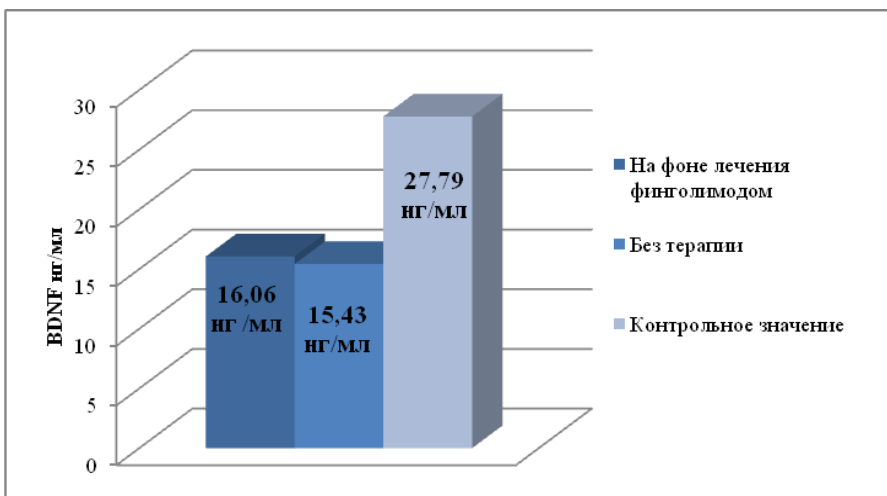
Таблица 4.

**Концентрация BDNF в сыворотке пациентов с РС до и через 6 месяцев терапии натализумабом**

Статистический метод	BDNF сыворотки крови (нг/мл)		Значимость различий p
	До лечения	После лечения	
Метод парных сравнений	7,14 (5,05-11,62) (n=15)	9,02 (5,86-19,34) (n=15)	$p^w = 0,302$
Сравнение независимых переменных	7,14 (5,05-11,62) (n=15)	8,31 (5,86-22,91) (n=25)	$p^{m-w} = 0,222$

В процессе исследования изучена концентрация BDNF в сыворотке крови 15 пациентов, получавших терапию финголимодом (гилению). Среднее значение BDNF в сыворотке крови составило 16,06 нг/мл с колебаниями в диапазоне от 6,59 до 21, 26 нг/мл.

Показатель был ниже контрольного уровня (27,79 нг/мл,  $p < 0,05$ ) и не отличался от значения, полученного у наивных пациентов ( $p^{m-w} = 0,412$ ), (рис.3).



**Рис. 3.** Концентрация BDNF в сыворотке крови на фоне лечения финголимодом в сравнении с наивными пациентами и контрольным значением

Сравнение значения BDNF до и после лечения финголимодом достоверной динамики показателя не выявило (табл.5).

Таблица 5.

**Концентрация BDNF в сыворотке крови больных рассеянным склерозом до и через 6 месяцев терапии финголимодом**

Статистический метод	BDNF сыворотки крови (нг/мл)		Значимость различий p
	До лечения	После лечения	
Метод парных сравнений	19,73 (15,28-23,55) (n=8)	17,78 (16,06-21,06) (n=8)	$p^w=0,735$
Сравнение независимых переменных	19,73 (15,28-23,55) (n=8)	16,06 (6,59-21,26) (n=15)	$p^{M-W}=0,565$

Проведенный анализ показал, что терапия финголимодом в течение 6-ти месяцев не оказала существенного влияния на уровень BDNF в сыворотке крови пациентов.

Концентрация CNTF определена у 43 пациентов (24 мужчин и 19 женщин) с РС. Среднее значение концентрации нейротрофина равнялось 69,9 (31,2-132,3) пг/мл. Согласно данным, предоставленным фирмой-производителем лабораторного набора (R&D Systems, Inc.), полученным при определении этого нейротрофина в сыворотке 34 здоровых доноров, эндогенный CNTF в норме в сыворотке крови не экспрессируется.

Минимальное значение концентрации CNTF в сыворотке крови пациентов составило 1,6 пг/мл, максимальное - 425,6 пг/мл. Среднее значение нейротрофина у мужчин равнялось 73,85 (36,15-103,45) пг/мл, у женщин - 67,40 (7,90- 135,90) пг/мл без достоверных различий ( $p=0,890$ ).

Не выявлено связи данного параметра с возрастом пациентов ( $R=0,06$ ,  $p=0,70$ ), с их возрастом в дебюте заболевания ( $R=0,01$ ,  $p=0,93$ ), со скоростью прогрессирования ( $R=0,00$ ,  $p=0,97$ ) и длительностью РС ( $R=0,12$ ,  $p=0,45$ ).

При проведении корреляционного анализа не было выявлено достоверной связи количественного содержания CNTF в сыворотке с количеством очагов на МРТ в режиме T1 ( $R=0,39$ ,  $p=0,12$ ), в режиме T2 ( $R=0,22$ ,  $p=0,39$ ), а также с количеством очагов, накапливающих контрастное вещество ( $R=0,27$ ,  $p=0,29$ ).

Выполненный корреляционный анализ зависимости уровня CNTF от выраженности аффективных расстройств, синдрома усталости и его компонентов, качества жизни и состояния когнитивных функций показал отсутствие сопряженности анализируемых показателей, за исключением когнитивных функций. Результаты анализа представлены в таблице 6.

Прямая зависимость между увеличением CNTF и результатами оценки когнитивных функций не исключают возможности его вовлечения в процессы, связанные с восстановлением когнитивного дефицита у больных рассеянным склерозом.

Таким образом, в сыворотке больных РС определяется CNTF, который у здоровых отсутствует. Его концентрация положительно коррелирует с одной из основных клинических характеристик заболевания - выраженностью когнитивных расстройств, определяемых тестом PASAT-3 (табл.6).



Таблица 6.

**Зависимость CNTF от выраженности аффективных расстройств, астении и ее компонентов, качества жизни и состояния когнитивных функций больных рассеянным склерозом**

Корреляционные пары	R	p
CNTF и HADS, тревога	0,08	0,603
CNTF и HADS, депрессия	-0,10	0,542
CNTF и MFI-20 общий балл	0,11	0,500
CNTF и пониженная активность	0,11	0,475
CNTF и снижение мотивации	0,26	0,094
CNTF и физическая астения	0,10	0,508
CNTF и психическая астения	-0,07	0,675
CNTF и общая астения	-0,09	0,576
CNTF и MSIS-29 физ.	0,12	0,434
CNTF и MSIS-29 псих.	-0,04	0,780
CNTF и PASAT-3	<b>0,30</b>	<b>0,049</b>

Рассмотрена корреляционная связь между содержанием CNTF и основной шкалой EDSS, оценивающей выраженность неврологического дефицита при РС, а также с компонентами теста MSFC. При анализе полученных данных достоверной связи между изучаемым параметром и показателями шкал EDSS и MSFC получено не было (табл.7).

Таблица 7.

**Корреляционная связь CNTF со степенью выраженности неврологического дефицита пациентов с рассеянным склерозом**

Корреляционные пары	R	p
CNTF и зрительная функция	0,07	0,634
CNTF и стволые функции	-0,13	0,417
CNTF и пирамидные функции	0,10	0,533
CNTF и мозжечковые функции	0,09	0,548
CNTF и сенсорные функции	-0,09	0,571
CNTF и тазовые функции	-0,09	0,575
CNTF и функция мышления	0,01	0,966
CNTF и ambulation	0,20	0,194
CNTF и общий балл EDSS	0,22	0,153
CNTF и средний показатель оценки функции верхних конечностей MSFC	0,24	0,127
CNTF и средний показатель оценки функции нижних конечностей MSFC	0,10	0,542

Концентрация CNTF в сыворотке крови у пациентов, ранее не лечившихся иммуномодулирующими препаратами (16 человек), колебалась в диапазоне 1,60 - 233,70 пг/мл. Среднее значение нейротрофина в данной группе составило 71,35 (26,3-95,10) пг/мл.

Концентрация CNTF в сыворотке пациентов, лечившихся интерферонами (17 человек), составила 40,30(5,28-19,40) пг/мл. Достоверных различий со значением соответствующего показателя наивных пациентов выявлено не было.

Изучена концентрация CNTF у 24 человек, получавших терапию моноклональными антителами. Значения данного параметра колебались в диапазоне 1,10 - 254,80 пг/мл, при этом медиана составила 74,60 (26,60-119,85) пг/мл, что не отличалось от аналогичного значения группы наивных пациентов.

Динамика CNTF в процессе терапии натализумабом, прослеженная методом парных сравнений, показала отсутствие положительного влияния препарата на данный нейротрофин (табл.8).

Таблица 8.

**Концентрация CNTF в сыворотке до и через 6 месяцев терапии моноклональными антителами**

Статистический метод	CNTF сыворотки крови пг/мл		Значимость различий p
	До лечения	После лечения	
Метод парных сравнений	56,60 (13,30-90,70) (n=12)	57,05 (14,45-81,65) (n=12)	$p^W=0,937$
Сравнение независимых переменных	56,60 (13,30-90,70) (n=12)	74, 60 (26,60-119,85) (n=24)	$p^{M-W}=0,977$

Проведенный анализ показал, что терапия моноклональными антителами в течение 6-ти месяцев не оказала существенного влияния на уровень CNTF в сыворотке крови пациентов.

Таким образом, исследованные варианты ПИТРС, по нашим данным, не способствуют стимуляции нейропластичности.

Однако, клиническая динамика при лечении интерферонами, финголимодом и моноклональными антителами была положительной. Так, при лечении интерферонами уменьшилась психическая астения, отмечена положительная динамика показателя 9-НРТ.

При лечении моноклональными антителами уменьшилась физическая астения до лечения ее балл составил 13 (8-16), после 11 (5-12), ( $p^w = 0, 023$ ).

Сравнение выраженности неврологических расстройств, оцененных по шкале EDSS до лечения натализумабом и после полугода терапии, показало наличие положительной динамики состояния пациентов. EDSS после лечения равнялась 4,0 (3,0-4,5) баллам, что было достоверно лучше, чем до начала терапии ( $p^w = 0, 021$ ).

При лечении финголимодом повысилось качество жизни (физический компонент) по шкале MSIS-29.

Среднее значение физического компонента по шкале качества жизни MSIS-29 до лечения составило 31,5(24,5-45,5) баллов, через 6 месяцев терапии финголимодом данный показатель снизился до 23,5(21,5-31,5) баллов,  $p=0,028$ . Среднее значение психического компонента по шкале MSIS-29 составило 16, 5 (11-24), после 6-месячного лечения - 11,5(9,5-14,0),  $p=0,116$ . Таким образом, терапия финголимодом улучшает физический компонент качества жизни больных РС.

Обращает на себя внимание высокая чувствительность к положительным сдвигам клинической картины заболевания, происходящим в процессе лечения, 9-Hole Peg Test. Результаты выполнения данного теста, улучшившиеся после 6 месяцев лечения всеми изученными вариантами ПИТРС (натализумабом, интерферонами и финголимодом), представлены в таблице 9.

Таблица 9.

**Динамика показателя теста 9-Hole Peg Test у пациентов с рассеянным склерозом при различных вариантах ПИТРС**

Варианты лечения	Тест 9-Hole Peg Test (сек)		Значимость различий $p^w$
	До лечения	После лечения	
Терапия финголимодом (n=8)	32,70 (29,98-37,57)	21,04 (19,28-25,62)	<b>0,017</b>
Терапия натализумабом (n=15)	33,81 (31,34-37,13)	24,90 (21,37-31,57)	<b>0,000</b>
Терапия интерферонами (n=9)	34,32 (31,44-34,87)	23,47 (21,36-25,55)	<b>0,007</b>

## **ВЫВОДЫ**

1. Для больных рассеянным склерозом характерна исходная недостаточность мозгового нейротрофического фактора, что проявляется низкой по сравнению с популяционным уровнем его концентрацией в сыворотке крови, не сопряженной с длительностью заболевания. Нейротрофическая несостоятельность сопряжена с неблагоприятным течением заболевания, поскольку коррелирует со стволовыми нарушениями, а также с одной из основных характеристик выраженности мозгового и спинального повреждения при рассеянном склерозе - амбулаторным индексом.

2. Цилиарный нейротрофический фактор, отсутствующий в свободных средах в норме, экспрессируется у пациентов рассеянным склерозом, высвобождаясь из поврежденных аксонов и обеспечивая трофику и поддержку нейронов после повреждения, о чем свидетельствует положительная корреляция между когнитивными функциями и его концентрацией в сыворотке крови.

3. Концентрация мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови у пациентов, получающих интерфероны и натализумаб, ниже, чем у пациентов, ранее не получавших ПИТРС, а цилиарного - не отличается от концентрации у наивных пациентов.

4. Терапия в течение 6 месяцев интерферонами-бета, натализумабом и финголимодом оказывает положительное действие на течение рассеянного склероза, уменьшая неврологический дефицит (особо чувствительным к выявлению его динамики является 9-луночный тест), астению, повышая качество жизни и препятствуя развитию обострений, но в механизмах их терапевтического воздействия нейротрофические механизмы участия не принимают.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В комплекс лечения больных ремиттирующим рассеянным склерозом, не получающих ПИТРС, следует включать препараты, обладающие нейропротективными свойствами, поскольку у них имеется первичная недостаточность BDNF.

2. Больные с ремиттирующим рассеянным склерозом, получающие интерфероны, финголимод или натализумаб, должны

дополнительно лечиться нейротрофическими препаратами, так как эти ПИРТС не обладают свойством стимулировать нейротрофические механизмы.

3. Для определения индивидуальной чувствительности к ПИТРС на ранних этапах лечения следует использовать 9- Hole Peg Test, поскольку он обладает максимальной чувствительностью к положительным сдвигам, происходящим в процессе лечения.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Трушников Т.Н. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у пациентов с рассеянным склерозом /Т.Н.Трушников, Е.Л.Медведева, Т.В.Байдина, М.А. Данилова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Рассеянный склероз. – Москва, 2014.- Т.114, № 10, вып.2: – С. 33-36 (из перечня ВАК).

2. Медведева Е.Л. Изучение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке у пациентов с рассеянным склерозом, ранее не получавших иммуномодулирующей терапии. Пермский медицинский журнал. /Е.Л.Медведева// Пермский медицинский журнал. – 2015. - № 1. – С. 56-60 (из перечня ВАК).

3. Медведева Е.Л. Динамика неврологического статуса и мозгового нейротрофического фактора у больных рассеянным склерозом на фоне терапии финголимодом и моноклональными антителами / Е.Л., Медведева, Т.В. Байдина //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/122-19432> (из перечня ВАК).

4. Медведева Е.Л. Мозговой нейротрофический фактор у больных рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами /Е.Л.Медведева, Т.В.Байдина, Т.Н. Трушников // Нейроиммунология. Рассеянный склероз. Санкт-Петербург, 2015. - Том XII.- № 1-2. – С. 70.

5. Медведева Е.Л. Нейротрофические факторы в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом /Е.Л.Медведева// Развитие диагностики и лечения заболеваний нервной системы: сборник научно-исследовательских работ межрегиональной научной конференции неврологов, детских неврологов и нейрохирургов. – Киров, 2014. - С. 67-71.

6. Медведева Е.Л. Цилиарный нейротрофический фактор в сыворотке крови больных рассеянным склерозом и влияние на него терапии моноклональными антителами /Е.Л.Медведева, Т.В. Байдина// Новое в науке: современные проблемы и тенденции: материалы научно - практической конференции Нефтекамск, 2015. – С. 12 -14.

7. Медведева Е.Л. Мозговой нейротрофический фактор в сыворотке крови у больных с рассеянным склерозом при различных вариантах иммунотерапии /Е.Л.Медведева, Т.В.Байдина, Трушникова Т.Н.//Вестник Новосибирского филиала Всероссийского Общества неврологов. – Новосибирск, 2014.- №4 (17). – С.65-69.

8. Медведева Е.Л. Уровень цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке у больных рассеянным склерозом//Научная сессия ПГМА имени академика Е.А.Вагнера. «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале». – Пермь, 2014. – С.43-45.

9. Медведева Е.Л. Мозговой нейротрофический фактор у пациентов с рассеянным склерозом на фоне лечения моноклональными антителами //Научная сессия ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера. «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале». – Пермь, 2015. – С.46-48.

10. Медведева Е.Л. Мозговой нейротрофический фактор в сыворотке крови пациентов с рассеянным склерозом, не получавших иммуномодулирующую терапию / Е.Л.Медведева, Т.В.Байдина //Вестник Новосибирского Государственного Университета.- Новосибирск, 2015.- Том 13.- выпуск 1. – С. 82-83.

11. Медведева Е.Л. Цилиарный нейротрофический фактор у больных рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами / Е.Л.Медведева, Т.В.Байдина, Т.Н.Трушникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Рассеянный склероз. – Москва, 2015.- Т.115, № 8, вып. 2: – С. 68.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>9-НРТ</b>	9-Hole Peg test, 9-ти луночный тест
<b>BDNF</b>	Brain-Derived Neurotrophic Factor, Мозговой нейротрофический фактор
<b>CNTF</b>	Ciliary Neurotrophic Factor, Цилиарный нейротрофический фактор
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale, Расширенная шкала ивальдности J. Kurtzke
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная шкала тревоги и депрессии
<b>MFI - 20</b>	Multidimensional Fatigue Inventory, Шкала субъективной оценки астении
<b>MSIS - 29</b>	Multiple Sclerosis Impact Scale, Шкала влияния рассеянного склероза
<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite, Шкала функц. состояния при рассеянном склерозе
<b>PASAT - 3</b>	Paced Auditory Serial Addition Test, Слуховой тест на сложение в заданном темпе
<b>MPT</b>	Магнитно-резонансная томография
<b>ПИТРС</b>	Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
<b>РС</b>	Рассеянный склероз