

Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

Каменских Екатерина Михайловна

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И УРОВНЯ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ
СЫВОРОТОЧНЫХ НЕЙРОФИЛАМЕНТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1.24. Неврология

Научный доклад по результатам выполненной научно-квалификационной
работы (диссертации)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.М. Алифирова

Томск 2023

Актуальность исследования. Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным и нейродегенеративным прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) [Захарова, 2018; Клинические рекомендации «Рассеянный склероз», 2022]. К настоящему моменту РС является не излечимым заболеванием, однако, по своему клиническому течению болезнь крайне гетерогенна [Хайбуллин и др., 2010]. При постановке диагноза более чем в 80% случаев заболевание носит более благоприятный ремиттирующий характер (РРС), но в 65% случаев РРС переходит во вторично прогрессирующее течение (ВПРС), однако, у всех пациентов момент наступления этого перехода занимает разное количество времени [Ghasemi, Razavi, Nikzad, 2017]. На первоначальном этапе заболевания оценивать потенциальную агрессивность течения РС – затруднительно. Классическим подходом является наблюдение за клинической картиной выраженности обострений, степени восстановлений, длительности ремиссий, что так или иначе ведет к нарастанию неврологического дефицита, который с течением времени имеет большую вероятность принять стойкий характер. Необходимость разработки новых оптимальных подходов для выявления более ранних методов оценки прогрессирования, а также возможного ухудшения состояния пациентов привели к поиску маркеров, которые позволили бы спрогнозировать течение РС и создать объективный критерий для выбора стратегии индукции при подборе препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [Oh и др., 2021]. По данным ряда авторов, прогностической ценностью могут обладать нейрофиламенты (НФ). НФ принадлежат к семейству белков промежуточных филаментов и являются основными компонентами цитоскелета аксонов. Из внутриклеточного пространства они попадают во внешние среды только в случае нарушения целостности клеточных мембран и аксональной дегенерации. Таким образом, аксональное повреждение сопровождается появлением данных структурных элементов во внутренних средах организма (спинномозговая жидкость, периферическая кровь, слезная жидкость и тд).

Цель исследования. Изучить клинические проявления и нейробиологические особенности течения и прогрессирования РС в зависимости от дебюта, типа течения, скорости прогрессирования и вида получаемой терапии на популяции пациентов с РС Томской области;

Задачи исследования.

1. Оценить особенности клинических проявлений у пациентов с РС с применением неврологического осмотра и оценки по шкалам EDSS, MoCa, HADs, SDMT;
2. Оценить уровень сывороточных легких цепей нейрофиламентов (сНФЛ) у пациентов с РС в период обострения и в период ремиссии при ремиттирующем и втоично-прогрессирующем РС;
3. Определить возможность применения сНФЛ в качестве предиктора прогрессирования РС;

Научная новизна исследования.

Впервые в результате научно-исследовательской работы была проведена оценка уровня сНФЛ у пациентов с разными формами РС и группой сравнения в Томском регионе.

Новыми являются данные о потенциальной значимости индивидуального мониторинга уровня сНФЛ для оценки индивидуального прогноза, а также выявления стадии активности заболевания.

Сформирована база данных демографических, клинических и лабораторных показателей пациентов с РС (№ 2022623137 от 29.11.2022).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные данные о демографических характеристиках популяции пациентов с разными формами РС, а также клинических особенностях течения, сопоставленные с нейробиологическими показателями (сНФЛ) позволят сопоставить характеристики структурного повреждения и клинических характеристик пациента.

В ходе исследования впервые проведен динамический анализ сНФЛ в разные стадии заболевания. Получены новые фундаментальные знания о

способностях к процессам восстановления, после перенесенного обострения у пациентов с РС, а также выявлена неоднородность протекания данных процессов, как вероятная вариабельность мозгового резрева.

Методология и методы исследования.

Клинический этап проводился в дизайне двухэтапного исследования: 1 этап – поперечное сравнительное клиническое исследование, 2 этап – проспективное неинтервенционное клиническое исследование.

Преаналитический этап проводился с учетом национальных требований к работе с биоматериалами. На аналитическом этапе проводилась оценка сНФЛ методом твердофазного ИФА

Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

Выводы.

- 1) Обострения вносят свой вклад в прогрессирование инвалидизации при РС. Тяжесть и суммарное количество обострений играют роль в оценке долгосрочного прогноза пациентов с РС.
- 2) Важным при оценке прогноза становится период начального течения заболевания, возможно уже доклинический этап. Однако, доклинический этап в реальной клинической практике зачастую возможно оценить только ретроспективно по анамнестическим данным пациентов. Поэтому многосторонняя оценка дебюта заболевания позволяет выявить более прогностически неблагоприятные симптомы. По проведенному анализу такими стали координаторные нарушения, которые чаще встречались в дебюте у пациентов с прогрессирующими формами РС.
- 3) Для пациентов с РС была выявлена, обратная корреляционная между длительностью течения РС и скоростью прогрессирования ($k=-0,85$). Это значит, что чем дольше текло заболевание, тем медленнее шло прогрессирование и нарастание инвалидизации пациентов.
- 4) Увеличение длительности ремиссии после первого обострения коррелировало с уменьшением среднегодовой частоты обострений ($k=-0,53$).

Для пациентов с РРС, находящихся в обострении, было показано, что чем больше у пациента наблюдалось обострений за весь период течения РС, тем ниже была скорость прогрессирования.

5) Построенная прогностическая модель скорости прогрессирования РС для пациентов с ремиттирующей формой РС в стадии ремиссии:

$$X = 0,67 - 0,02 * a,$$

Примечание: X – скорость прогрессирования, а – длительность течения РС (годы)

б) Индивидуальный мониторинг сНФЛ позволяет оценить персонализированные компенсаторные возможности нервной системы, а также вероятную истощаемость мозгового резерва у пациентов с РС.

Апробация работы. Основные результаты исследования представлены в виде докладов и публикаций тезисов на Симпозиуме молодых ученых «Нейронауки в медицине» в рамках XXIX Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии», посвященной 130-летию со дня основания кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2021 г), на Четвертом Конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (Нижний Новгород, 2021 г), на XXXI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии с обсуждением вопросов нейрореабилитации» (Томск, 2022 г).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в практическую деятельность неврологической клиники и Банка биологического материала ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ, из них шесть публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в

том числе четыре полнотекстовых статьи. Девять статей опубликованы в журналах, входящих в международные реферативные базы данных Scopus и Web of Science.

Объем и структура научно-квалификационной работы. Научно-квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и клинических групп, результатов, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, включающего 240 источников. Научная работа изложена на 112 страницах машинописного текста с таблицами и рисунками.