

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Сёмкина Анастасия Александровна

«Рассеянный склероз: клинико- генетическая характеристика мозгового
нейротрофического фактора»

направление подготовки 31.06.01 Клиническая медицина

специальность: 14.01.11 Нервные болезни

Научный руководитель

профессор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ

д-р мед. наук Валентина Михайловна Алифирова

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) – хроническое, неуклонно прогрессирующее, инвалидизирующее заболевание, в основе которого лежат процессы аутоиммунной демиелинизации и нейродегенерации. Дебют заболевания приходится на молодой возраст, у большинства пациентов в 20-40 лет. За последние 70 лет заболеваемость РС возросла в 5 раз, что связано как с улучшением диагностики, так и с реальным ростом заболеваемости.

Несмотря на эффективную терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), более чем у половины больных с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) через 10 лет болезнь трансформируется во вторично- прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС), а через 25 лет почти у всех пациентов данной группы имеется ВПРС, эффективность терапии при котором невысока.

Процессы нейродегенерации выявляются уже на ранних стадиях заболевания и коррелируют с активностью демиелинизации, но клинически не проявляются благодаря нейропластичности. В основе нейропластичности находится влияние нейротрофических факторов. Среди семейства этих факторов наибольшее внимание в научных исследованиях уделяется мозговому нейротрофическому фактору (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), так как он оказывает влияние как на демиелинизацию, так и на нейродегенерацию при РС.

Важной задачей является установление механизмов, влияющих на переход РРС в ВПРС и поиск протективных факторов с целью остановить прогрессирование заболевания. При этом серьезной проблемой, препятствующей решению этой задачи, является значительная гетерогенность заболевания, многообразие клинических проявлений и различный ответ на лечение препаратами ПИТРС.

Цель исследования

Провести комплексное клинико-диагностическое исследование мозгового нейротрофического фактора при рассеянном склерозе и оценить роль полиморфных вариантов генов BDNF у больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения и тяжести заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить особенности клинических проявлений РС в зависимости от типа течения, скорости прогрессирования, стадии заболевания и степени выраженности неврологических нарушений.
2. Исследовать уровень концентрации BDNF в сыворотке крови больных РС и контрольной группы и провести сравнительную оценку полученных результатов.
3. Оценить корреляцию BDNF в сыворотке крови в зависимости от получаемой иммуномодулирующей терапии и ее длительности.
4. Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов BDNF. Сравнить полученные результаты с клинической картиной, типом течения, скоростью прогрессирования, степенью инвалидизации.

Научная новизна

Впервые на популяции пациентов с РС Томска и Томской области было изучено влияние генетического фактора на клинические особенности заболевания.

При изучении данной группы пациентов выявлена зависимость уровня концентрации BDNF в сыворотке и ликворе.

Теоретическая и практическая значимость

С целью прогноза заболевания возможно изучение генетического фактора у пациентов с РС.

Важно проводить мониторинг пациентов, даже с минимальной инвалидизацией на выявление эмоциональных и когнитивных нарушений.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из трех основных блоков. Первая часть включала клиническую характеристику заболевания. Во второй части проводилось исследование частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена rs6265 BDNF в выборке пациентов с РС и группы контроля, а также анализ ассоциаций полиморфизмов этих генов с клиническими проявлениями болезни. В третьей части проведен анализ концентрации BDNF в сыворотке и ликворе у пациентов в зависимости от клинических проявлений, проводилось сопоставление данных с сывороткой контрольной группы.

Положения, выносимые на защиту

1. При исследовании связи полиморфного варианта гена BDNF (rs6265) с клиническими проявлениями болезни выявлена ассоциация генотипа CC со стволовыми нарушениями в дебюте заболевания.
2. У некоторых пациентов выявлена низкая концентрация BDNF в спинно – мозговой жидкости, которая во всех случаях совпадала с низкой концентрацией BDNF в сыворотке крови.
3. У большинства пациентов выявлено снижение когнитивной функции по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (средний балл -24 при норме более 26).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинического материала (302 пациента и 268 здоровых добровольцев), а также использованием методик и валидизированных тестов, которые соответствовали поставленным целям и задачам.

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования науки

Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук.

Декларация личного участия автора.

Автором лично был разработан дизайн исследования, велась первичная документация, проводился забор материала, работа с материалом в лаборатории, статистическая обработка полученных данных, написание и публикация статей и текста диссертации.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 107 страницах, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, практических рекомендаций, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

Выводы

1. При исследовании связи полиморфного варианта гена BDNF (rs6265) с клиническими проявлениями болезни выявлена ассоциация генотипа CC со стволовыми нарушениями в дебюте заболевания ($F=7$, $p=0.017$).
2. Депрессия достоверно чаще встречается у пациентов старше 40 лет ($p=0.029$). Депрессия достоверно чаще встречается у пациентов с ранним возрастом дебюта – 10-18 лет (детский РС) ($p=0.024$). Депрессия достоверно чаще встречается у пациентов с низкой скоростью прогрессирования заболевания ($p=0.000002$).
3. У некоторых пациентов выявлена низкая концентрация BDNF в спинно – мозговой жидкости, которая во всех случаях совпадала с низкой концентрацией BDNF в сыворотке крови.

4. У большинства пациентов выявлено снижение когнитивной функции по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (средний балл -24 при норме более 26).

Практические рекомендации

1. Рекомендовано проводить нейропсихологическое тестирование у пациентов при минимальной инвалидизации, так как уже в начале заболевания выявлено снижение когнитивной функции.
2. Рекомендовано оценивать концентрацию BDNF только в сыворотке крови, так как уровень BDNF в сыворотке крови соотносится с уровнем в спинно – мозговой жидкости.

Список работ, опубликованных автором по теме научно-квалификационной работы

1. Левчук Л. А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С. А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств// Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.
2. Сёмкина А. А., Д.З. Османова, В.М. Алифирова, М.А. Титова, Е.С. Королёва, С.А. Иванова. Ассоциация полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF rs6265) и гена переносчика глутамата второго типа (SLC1A2 rs4354668) с течением рассеянного склероза у пациентов, проживающих в Томской области //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74. – №. 1. – С. 14-19.
3. Сёмкина А.А., Алифирова В.М., Титова М.А., Мальцева А.Н., Абаджян М.Б. Мозговой нейротрофический фактор при рассеянном склерозе// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, №. 2-2. – С. 28-35.

Список сокращений

BDNF- brain-derived neurotrophic factor, мозговой нейротрофический фактор

ВПСР- вторично- прогрессирующий рассеянный склероз

ПИТРС- препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

РС- рассеянный склероз

РРС- ремиттирующий рассеянный склероз