

Каменских Екатерина Михайловна

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

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Алифирова Валентина Михайловна**

Официальные оппоненты:

Бахтиярова Клара Закиевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Смагина Инна Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» июня 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://krasgmu.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.013.03

доктор медицинских наук, доцент

Можейко Елена Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным и нейродегенеративным прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) (Всероссийское общество неврологов и др., 2022; Захарова М. Н. и др., 2018). В мире и в России отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости РС среди молодого трудоспособного возраста, в том числе из-за изменений в профиле экологического/эпигенетического риска и/или факторов образа жизни (Бойко А. Н. и др., 2020). К настоящему моменту РС является не излечимым заболеванием, однако, по своему клиническому течению болезнь крайне гетерогенна (Хайбуллин Т. И. 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 N. et al., 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 (Oh J. et al., 2021).

По данным ряда авторов, прогностической ценностью могут обладать нейрофиламенты, а именно легкие цепи нейрофиламентов (НФЛ) (Barro C. et al., 2018; Buchmann A. et al., 2023; Ciccarelli O., 2019). Нейрофиламенты

принадлежат к семейству белков промежуточных филаментов и являются основными компонентами цитоскелета аксонов (Khalil M. et al., 2016). Из внутриклеточного пространства они попадают во внешние среды только в случае нарушения целостности клеточных мембран. Таким образом, аксональное повреждение сопровождается появлением данных структурных элементов во внутренних средах организма (спинномозговая жидкость (СМЖ), периферическая кровь, слезная жидкость и т. д.) (Gnanapavan S. et al., 2013; Petzold A., 2005). Таким образом, актуальным становится изучение роли сывороточных НФЛ (сНФЛ) в отношении течения и прогрессирования РС.

Степень разработанности темы исследования.

В исследованиях было установлено, что нейрофиламенты коррелируют с рядом клинических характеристик пациентов с РС (Воробьева А. А. и др., 2014; Киселева Е. В. и др., 2020). Оценка НФЛ в сравнении с тяжелыми цепями нейрофиламентов обладала большей чувствительностью при диагностике РС и клинически изолированного синдрома по отношению к группе контроля (Kuhle J. et al., 2013). В нескольких работах было показано, что уровни НФЛ в СМЖ имеют корреляцию с возникновением поражений, выявленных на МРТ, обострениями РС, неврологическими нарушениями и эффективностью терапии препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) (Gunnarsson M. et al., 2011; N akansson I. et al., 2017; Novakova L. et al., 2017; Teunissen C. E. et al., 2009). У пациентов с РРС высокие концентрации НФЛ на начальной стадии заболевания были связаны с более быстрым развитием инвалидизирующих осложнений и в последующем предсказывали нарастающую атрофию головного и спинного мозга (Barro C. et al., 2018). У пациентов с активным РС более высокий исходный уровень сНФЛ был связан с последующим обострением, очагами по данным МРТ, ухудшением, связанным с обострением и прогрессированием, не зависящем от обострений (Thebault S. et al., 2022).

Немаловажным является то, что уровень НФЛ в СМЖ коррелирует с уровнем сНФЛ (Cai L. et al., 2018; Ulndreaj A. et al., 2023). С учетом, что НФЛ,

отражают одновременные изменения, как в структуре нейронов, так и чувствительность к проводимому лечению, что повышает вероятность внедрения стандартизированного, надежного и широкодоступного анализа с референсными значениями нормы сНФЛ (Ciccarelli O., 2019; Kuhle J. et al., 2015).

Цель исследования – оценить диагностический и прогностический потенциал сывороточных легких цепей нейрофиламентов при РС в зависимости от типа течения, стадии заболевания, клинических проявлений, дебюта, скорости прогрессирования и приема препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Задачи исследования:

1) установить различия в неврологическом статусе пациентов с РС в зависимости от типа течения с применением расширенной шкалы оценки степени инвалидизации, монреальской когнитивной шкалы, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста модальности символов и цифр;

2) сравнить отдельные характеристики заболевания, в том числе показатели прогрессирования, при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем типах течения РС;

3) оценить диагностическую ценность сывороточных легких цепей нейрофиламентов для пациентов с РС;

4) оценить клиническую значимость сывороточного уровня легких цепей нейрофиламентов при РС;

5) разработать способ прогнозирования прогрессирования ВПРС.

Научная новизна исследования.

Собрана аннотированная клиническими данными, биоресурсная коллекция цельной крови и ее компонентов от пациентов с РС с разными типами течения в стадии обострения и ремиссии.

Впервые разработан способ прогнозирования степени инвалидизации у пациентов с ВПРС в зависимости от стажа заболевания.

Проведен подробный анализ для выявления взаимосвязей клинико-anamnestических данных с показателями сНФЛ у пациентов с РС. Выявлены более высокие показатели содержания сНФЛ у пациентов с РС по сравнению с условно-здоровыми добровольцами. Впервые оценена диагностическая значимость сНФЛ для пациентов РС со стажем заболевания до 5 лет. Выявлена зависимость содержания сНФЛ от стадии заболевания у пациентов с РС.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Изученные клинические данные позволяют сформировать профиль пациентов с РС в зависимости от типа течения заболевания, что может быть использовано практикующими врачами для работы с пациентами. Разработанный способ прогнозирования степени нарастания инвалидизации у пациентов с ВППС позволяет предположить значение нарастания балла по шкале EDSS в зависимости от стажа заболевания, что актуально как для лечащих врачей, так и для пациентов с РС. Подана заявка на выдачу патента на изобретение «Способ прогнозирования степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза» (уведомление о приеме и регистрации заявки № 2023132725 от 11.12.2023).

Сформирована база данных демографических, клинических и лабораторных показателей пациентов с РС (№ 2022623137 от 29.11.2022). Данная база является подробной аннотацией биоресурсной коллекции крови и ее компонентов от пациентов с РС, собранной на базе Биобанка ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, что может быть использовано в дальнейшем для проверки новых научных гипотез.

Сравнение показателя сНФЛ между пациентами с РС в раннем периоде заболевания (до 5 лет) с условно-здоровыми добровольцами позволило уточнить ограничения диагностической мощности сНФЛ для постановки диагноза РС. Снижение показателя сНФЛ от обострения к моменту ремиссии

свидетельствуют о возможности мониторинга тяжести поражения головного мозга и аксональной дегенерации методом оценки сНФЛ. Проспективный индивидуальный мониторинг позволяет оценить замедление или нарастание процессов нейродегенерации. Полученные клинические и лабораторные данные углубляют возможности изучения патогенеза РС и выработке дальнейших рекомендаций в отношении подбора и переключения ПИТРС.

Методология и методы исследования.

В соответствии с целью и задачами исследования было выполнено двухэтапное клиническое исследование: первый – одномоментное сравнительное исследование, второй – проспективное исследование с двумя визитами. Далее был выполнен лабораторный этап исследования сНФЛ методом твердофазного иммуноферментного анализа. В работе использованы методы: клиничко-anamнестические, лабораторные методы и статистический анализ данных.

Положения, выносимые на защиту.

1. Нарастание статуса инвалидизации по шкале EDSS при вторично-прогрессирующем течении зависит от длительности РС: чем меньше стаж заболевания к моменту конверсии во вторично-прогрессирующее течение, тем быстрее в дальнейшем нарастает инвалидизация по шкале EDSS.

2. Оценка уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов является низкоспецифичным маркером для постановки диагноза РС, однако, может применяться в качестве маркера, отражающего выраженность аксональной дегенерации.

3. Мониторинг сывороточных легких цепей нейрофиламентов в динамике отражает тяжесть поражения головного мозга при РС и индивидуальные компенсаторные возможности ЦНС в замедлении процессов аксональной дегенерации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным

объемом выборки участников исследования, использованием современных методов исследования и корректных методов обработки данных.

Полученные результаты выполненной работы представлены в виде устных и постерных докладов и публикаций тезисов на Симпозиуме молодых ученых «Нейронауки в медицине» проводимом в качестве симпозиума 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); на IV Конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (г. Нижний Новгород, 2021); на XXXI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии с обсуждением вопросов нейрореабилитации» (г. Томск, 2022); на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (г. Томск, 2023); на XXXII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: аутоиммунные и орфанные заболевания нервной системы: алгоритмы диагностики и лечения» (г. Томск, 2023); на Международном конгрессе «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания - 2023. МАВРС 5 лет» (г. Санкт Петербург, 2023); на Пятом Юбилейном Конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (г. Уфа, 2023); на XXXIII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (г. Томск, 2023).

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).

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из

них 10 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 8 полнотекстовых статей. 11 публикаций изданы в журналах, входящих в международные реферативные базы данных Scopus и Web of Science.

Автором проведен аналитический обзор источников литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования, выполнен рекрутинг и включение пациентов для участия в исследовании и их клиническое обследование, проведены статистический анализ и интерпретация полученных данных, сформулированы основные научные положения и выводы работы, публикация результатов. При личном участии автора выполнена пробоподготовка биологических образцов для биобанкирования и лабораторный аналитический этап.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические группы и методы исследования.

Настоящее диссертационное исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период 2019–2023 гг. В качестве клинической базы использовалась неврологическая клиника ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующая отделением – к. м. н. Т. Н. Николаева, исполняющая обязанности заведующей отделением – Н. В. Дегтяренко). Этапы преаналитической работы с биологическим материалом (пробоподготовка и хранение) были выполнены на базе Банка биологического материала ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (руководитель – к. б. н. Ю. Г. Бирулина). Иммуноферментный анализ (ИФА) проводился на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (руководитель лаборатории – д. м. н., профессор С. А. Иванова). Протокол исследования разработан в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Заключение № 8434 от 14.10.2020). До начала исследования все участники были проинформированы о

характере, целях, возможных осложнениях исследования и подписали письменное информированное согласие.

Клинический этап.

Дизайн: двухэтапное клиническое исследование, включающее в себя одномоментное сравнительное клиническое исследование и проспективное клиническое наблюдение с двумя визитами в соответствии с рисунком 1.

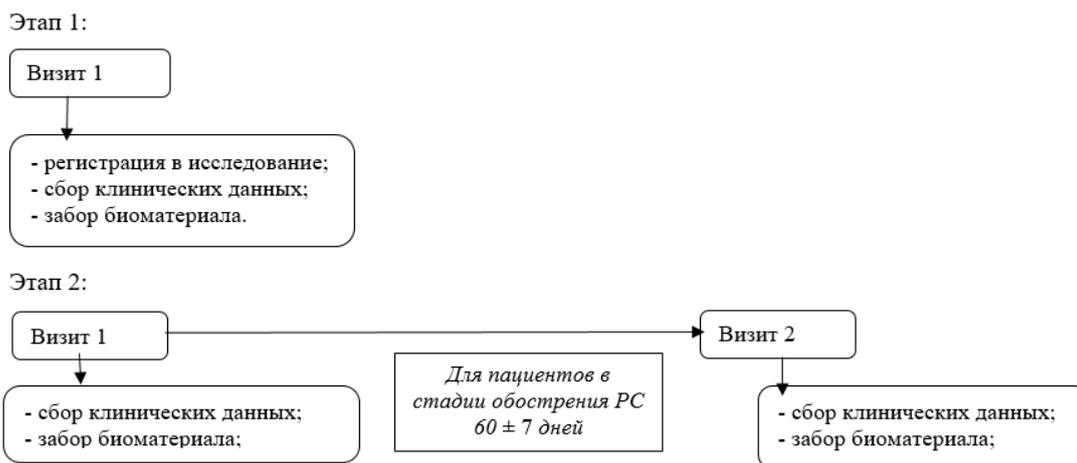


Рисунок 1 – Схема исследования

Общая характеристика исследуемых групп.

Субъектами исследования были пациенты с РС (РРС, ВПРС) с показателем по шкале EDSS до 7 баллов включительно, группы исследования были проанализированы в пропорции 3:1 в связи с уровнем распространенности и большей неоднородностью группы РРС (EDSS 0-5,5 баллов). В исследование включались пациенты с РС, которые: поступали в неврологическую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России для прохождения стационарного лечения или обращались в центр РС Томской области, базирующийся на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Критерии включения.

1. Тип пациентов: амбулаторный, стационарный.
2. Возраст: от 18 до 65 лет включительно на момент Визита 1.
3. Пол: мужчины и женщины.

4. Достоверный диагноз РС согласно общепринятой Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) и критериям McDonald 2017 г (McNicholas N. et al., 2018).

5. Ремиттирующий или вторично-прогрессирующий тип течения.

6. Предоставление добровольного информированного письменного согласия на участие.

7. Отсутствие других неврологических, психических, заболеваний, которые могут повлиять на результат исследования.

Критерии невключения.

1. Пациенты с РС с баллом EDSS больше 7.

2. Первично-прогрессирующий тип течения РС.

3. Нежелание участвовать в исследовании.

Лабораторный аналитический этап.

Аналитический этап проводился на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья. Концентрацию сНФЛ определяли методом твердофазного ИФА с использованием наборов HEE038Hu «Высокочувствительный набор для определения легкого полипептида нейрофиламента (NEFL)» согласно инструкции производителя. Количественную оценку результатов анализа проводили на мультимодальном микропланшетном ридере Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Конечные результаты выражали в пг/мл – единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемого вещества.

Статистические методы.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы STATISTICA 12.0. Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описание полученных количественных результатов при нормальном распределении проводилось с помощью среднего и стандартного

отклонения, при распределении не соответствующему нормальному или для порядковых переменных с помощью медианы и межквартильного размаха (значений 25 % и 75 % квартилей). Описание качественных данных проводилось с помощью таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных частот встречаемости признаков. Анализ количественных данных двух независимых выборок, соответствующих нормальному закону распределения, проводился с применением т-критерия Стьюдента. Анализ количественных данных двух независимых выборок, не соответствующих нормальному закону распределения, проводился с помощью критерия Манна-Уитни. При анализе качественных признаков двух независимых выборок использовался критерий χ^2 , и точный двухсторонний критерий Фишера. Взаимосвязь между количественными и порядковыми данными оценивалась при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки внутригрупповой динамики показателей использовался критерий Вилкоксона для зависимых переменных. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (p – уровень статистической значимости).

Для оценки диагностической мощности оценивались чувствительность и специфичность методом построение ROC-кривой с применением библиотеки pROC для языка программирования R (версия 4.3.1). Выбор порогового значения показателя сНФЛ был проведен методами Йодена и closest-topleft.

Для построения прогностических моделей был использован метод линейного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинического этапа.

В исследование включено 164 пациента с установленным диагнозом РС, находившихся на госпитализации в неврологической клинике СибГМУ или обращающихся за консультативной помощью в центр рассеянного склероза Томской области. Из них пациентов с РРС – 130 (79,3 %), ВПРС – 34 (20,7 %).

Сравнение клинико-анамнестических параметров между группами приведено ниже (таблица 1).

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика выборки

Параметр	РС n = 164	PPC n = 130	ВПРС n = 34	Межгрупповое сравнение
Средний возраст, лет	37,8 (32,4; 47,0)	36,2 (30,7; 44,6)	40,4 (35; 58)	$p_{PPC/ВПРС} = 0,003^{***}$
Пол				
Женщины (%)	100 (61)	82 (63,1)	18 (52,9)	$p_{\text{Пирсона}}_{PPC/ВПРС} = 0,28$ $p_{\text{Фишера}}_{PPC/ВПРС} = 0,33$
Мужчины (%)	64 (39)	48 (36,9)	16 (47,1)	
Рост, см	168,5 ±9,3	168,5 ±9,6	168,5 ±8,4	$p_{\text{Стьюдента}} = 0,99$
Вес, кг	67 (59; 79)	67 (59; 76)	65 (58; 80)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,74$
Индекс массы тела, м/кг ²	23,5 (20,7;27,3)	23,5 (20,8; 27,3)	23,3 (19,9; 29,4)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,91$
Курили	30*	25	5	$p_{\text{Пирсона}} = 0,47$ $p_{\text{Фишера}} = 0,59$
Моносимптомный дебют (%)	113 (69,3)	91 (70)	22 (64,7)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,52$ $p_{\text{Фишера}} = 0,53$
Наличие в дебюте				
Парезов (%)	58 (35,4)	45 (34,9)	13 (38,2)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,72$ $p_{\text{Фишера}} = 0,84$
Координаторных нарушений (%)	38 (23,2)	22 (17,1)	16 (47,1)	$p_{\text{Пирсона}} < 0,001^{***}$ $p_{\text{Фишера}} < 0,001^{***}$ $p_{\text{Пирсона}} = 0,07$ $p_{\text{Фишера}} = 0,08$
Чувствительных нарушений (%)	60 (36,6)	52 (40,3)	8 (25,3)	
Ретробульбарного неврита (%)	47 (28,7)	42 (32,6)	5 (14,7)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,041^{***}$ $p_{\text{Фишера}} = 0,054$
Газовых нарушений (%)	9 (5,5)	9 (6,9)	0 (0)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,11$ $p_{\text{Фишера}} = 0,21$
Когнитивных и психических нарушений (%)	7 (4,3)	5 (3,9)	2 (5,8)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,61$ $p_{\text{Фишера}} = 0,64$
Стволовых нарушений (%)	8 (4,9)	3 (2,3)	5 (14,7)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,003^{***}$ $p_{\text{Фишера}} = 0,01^{***}$
Эпилептических приступов (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	0 (0)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,61$
Стадия обострения (%)	82 (50)	69 (53,1)	13 (38,2)	$p_{\text{Пирсона}} = 0,12$ $p_{\text{Фишера}} = 0,18$
ПИТРС				
Глатирамера ацетат (%)	29 (17,8)	24 (18,5)	5 (14,7)	-
Интерферон бета 1a (%)	45 (27,6)	39 (30)	6 (17,7)	-

Параметр	РС n = 164	PPC n = 130	ВПРС n = 34	Межгрупповое сравнение
Пегилированный интерферон бета 1a (%)	8 (5)	8 (6,2)	-	-
Интерферон бета 1b (%)	6 (3,6)	4 (3,1)	2 (5,9)	-
Натализумаб (%)	8 (5)	7 (5,4)	1 (2,9)	-
Без лечения (%)	31 (19)	26 (20)	5 (14,7)	-
Терифлунамид (%)	11 (6,7)	8 (6,9)	3 (8,8)	-
Окрелизумаб (%)	19 (11,7)	9 (6,9)	10 (29,4)	-
Финголимод (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	-	-
Алемтузумаб (%)	3 (1,8)	2 (1,5)	1 (2,9)	-
Кладрибин (%)	1 (0,6)	1 (0,8)	-	-
Возраст дебюта РС, лет	27 (21; 33)	26 (21; 32)	29,5 (23; 36)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,048^{***}$
Длительность РС, лет	9,1 (6; 15,6)	8,9 (5,9; 14,4)	11 (8; 18)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,034^{***}$
Длительность первой ремиссии, мес.	16 (11; 30)	18 (10; 36)	14 (12; 24)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,85$
Количество обострений	5 (3; 8)	5 (3; 8)	7 (5; 10)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,005^{***}$
EDSS	3,5 (2,0; 4,5)	3 (2; 4)	6 (4,5; 6,5)	$p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001^{***}$
Среднегодовая частота обострений	0,7 (0,4; 0,9)	0,7 (0,4; 0,9)	0,68 (0,43; 0,97)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,57$
Скорость прогрессирования РС	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,6)	0,5 (0,3; 0,8)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,033^{***}$
MoCa	25 (22; 28)	26 (22; 28)	25 (20; 26)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,08$
SDMT	46,4 ±15,3**	47,9 ±15,9	38 ±7,8	$p_{\text{Стьюдента}} = 0,19$
HADs (тревога)	6 (3; 8)	5 (3; 8)	6 (3; 9)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,43$
HADs (депрессия)	5 (3; 8)	6 (3; 8)	5 (4; 7)	$p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,89$
Примечание – * – было оценено у 99 пациентов, ** – было оценено у 31 пациента, *** – различие являлось статистически значимым, HADs – Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии, MoCa – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская когнитивная шкала, SDMT – The Symbol Digit Modalities Test, Тест модальностей символов и цифр.				

Было выявлено, что пациенты с ВПРС имели более высокий средний возраст, чем пациенты в группе PPC ($U = 1464$; $p = 0,003$). Также было показано, что РС дебютировал в группе ВПРС в более позднем возрасте ($U = 1722$; $p = 0,047$). Но при этом длительность течения РС также была выше в

группе ВПРС, по сравнению с РС ($U = 1687$; $p = 0,034$). В соответствии с более длительным стажем РС, у пациентов с ВПРС было большее количество обострений ($U = 942$; $p = 0,005$). Не менее закономерным является то, что балл по шкале EDSS был выше в группе пациентов с ВПРС ($U = 456$; $p < 0,001$). При этом скорость прогрессирования была выше у пациентов в группе ВПРС, чем в группе РС ($U = 1670$; $p = 0,03$). Однако, с учетом существенной роли обострения в оценке EDSS и скорости прогрессирования, были сравнены группы РС и ВПРС в стадии ремиссии. При такой нормализации уровень EDSS все равно оставался выше в группе ВПРС ($U = 123$; $p < 0,001$), однако, разница между скоростью прогрессирования была расценена как статистически не значимая ($U = 459$; $p = 0,055$). Также важно отметить, что в группе пациентов с ВПРС в дебюте чаще встречались координаторные и стволовые нарушения.

При выявлении корреляционных взаимосвязей в общей выборке пациентов с РС было показано, что имеются:

а) прямая сильная корреляционная связь между возрастом и длительностью течения РС ($k = 0,59$). Это соответствует ожидаемым результатам, что чем старше пациенты, тем больше у них стаж РС;

б) прямая сильная корреляционная связь между возрастом и возрастом дебюта РС ($k = 0,61$). В выборке более взрослые пациенты имели более поздний дебют РС;

в) прямая средняя корреляционная связь между длительностью течения РС и количеством обострений ($k = 0,54$). Это соответствует ожидаемым результатам, что за более длительный стаж РС происходит большее количество обострений;

г) обратная сильная корреляционная связь между среднегодовой частотой обострений и длительностью течения РС ($k = -0,59$). Это значит, что чем больше был стаж РС, тем реже происходили обострения в течение года. Однако, это может быть связано с большей вероятностью получения

пациентами с длительным стажем РС ПИТРС второй линии, которые обладают более выраженным эффектом на снижение среднегодовой частоты обострений;

д) обратная сильная корреляционная связь между длительностью течения РС и скоростью прогрессирования ($k = -0,76$). Чем больше был стаж РС, тем медленнее происходило нарастание балла по шкале EDSS. Однако, в данном случае нет нормирования результатов в зависимости от получаемых ПИТРС. Также стоит отметить неоднородность оценки тяжести нарушений при низких баллах по шкале EDSS по сравнению с более высокими баллами: увеличение баллов более 5,5 характеризуется нарушением именно функции ходьбы, при этом, прогрессирование РС за счет ряда симптомов (например, ухудшение функции рук или скорости обработки информации) может не влиять на балл по шкале EDSS;

е) обратная сильная корреляционная связь между возрастом и результатом оценки когнитивных функций с применением теста модальностей символов и цифр (The Symbol Digit Modalities Test, SDMT) ($k = -0,76$). Это значит, что у более взрослых пациентов с РС наблюдалось снижение когнитивных способностей;

ж) обратная сильная корреляционная связь между баллами по шкалам EDSS и SDMT ($k = -0,57$). Это отражает, что более инвалидизированные пациенты по шкале EDSS имели также и когнитивные нарушения, к которым EDSS обладает очень низкой чувствительностью.

Способ прогнозирования прогрессирования РС у пациентов с ВПРС.

В основе способа прогнозирования лежит прогностическая модель степени нарастания инвалидизации. Для построения прогностической модели был применен метод линейного регрессионного анализа. Для подгруппы ВПРС была составлена прогностическая модель степени нарастания инвалидизации (коэффициент детерминации (R^2) = 0,45; $p < 0,005$), представленная формулой (1):

$$X = 1 - 0,03 \times a \quad (1)$$

где X – скорость прогрессирования;

a – длительность течения РС (годы).

Полученное значение добавляют к исходно известному баллу по шкале EDSS, и округляют значение согласно правилам округления до наиболее близкого по модулю значения шкалы EDSS. Настоящий способ прогнозирования степени инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с ВППС был экспериментально оценен ретроспективным методом в реальной клинической практике на клинических примерах.

Пример: пациент 42 г., клинический диагноз: РС, вторично-прогрессирующее течение с обострениями, стадия ремиссии. Центральный тетрапарез (легкий в руках, выраженный в ногах), выраженные тазовые нарушения по центральному типу (задержки), умеренные чувствительные нарушения, легкие стволовые нарушения, умеренные координаторные расстройства с выраженным нарушением функции ходьбы, EDSS 6,5 баллов.

Согласно анамнестическим данным пациент болеет РС с 2013 г. В 2019 г. у пациента была установлена конверсия PPC в ВППС. Оценка инвалидизации в 2019 г. по шкале EDSS оценивалась в 4 балла по шкале EDSS. Согласно предложенной модели к 2022 г. ожидалось значение EDSS 6,5 баллов, что соответствует данным полученным при оценке клинической картины (таблица 2).

Таблица 2 – Расчет нарастания инвалидизации

Г. анализа	Длительность РС к моменту анализа в годах	Г. прогноза	Степень нарастания инвалидизации за г., балл/г.	Расчётное значение, балл	Прогностическое значение, балл
2019	6	2020	0,82	4,82	5
2020	7	2021	0,79	5,61	5,5
2021	8	2022	0,76	6,37	6,5

Лабораторный этап.

Был проведен анализ сНФЛ на выборке 93 пациентов с РС: средний возраст 38,1 (33,6; 45,9) лет, женщин – 62, мужчин – 31; EDSS 4 (2; 5,0) балла. В

подгруппу РРС вошли 75 (80,7 %) человек, женщин – 52, мужчин – 23; EDSS 3,5 (2; 4,5). В подгруппу ВПРС – 18 (19,3 %) человек, женщин – 10, мужчин – 8; EDSS 6 (6; 6,5). К моменту первого этапа в стадии ремиссии были 45 (48,4 %) человек (РРС – 33, ВПРС – 12), в стадии обострения – 48 (51,6 %) человек (РРС – 42, ВПРС – 6). Группа сравнения составила 40 условно-здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 39,3 (30; 46) лет, женщин – 18, мужчин – 22.

Показатель сНФЛ у пациентов с РС (2,08 (1,88; 2,23) пг/мл) был выше, чем в группе сравнения (1,96 (1,88; 2,08) пг/мл) ($U = 1347,5$; $p = 0,006$) в соответствии с рисунком 2.

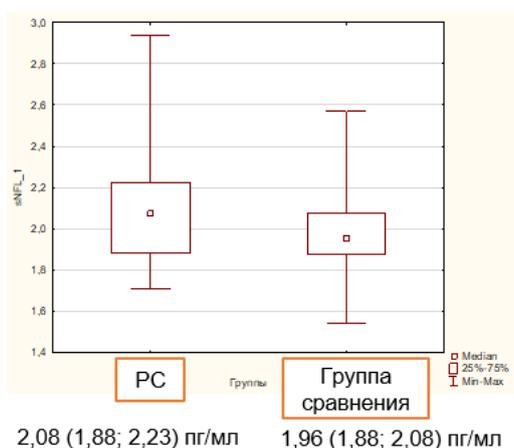


Рисунок 2 – сНФЛ в группе сравнения и РС

При этом было выявлено, что статистически значимые отличия между условно-здоровыми добровольцами и группой РС отсутствуют при стаже РС менее 5 лет ($n = 24$; 1,89 (1,83; 2,09) пг/мл) ($U = 454$; $p = 0,72$).

У пациентов с РРС (2,07 (1,87; 2,23) пг/мл) не было статистически значимой разницы с группой ВПРС (2,09 (1,87; 2,16) пг/мл) ($U = 668$; $p = 0,89$), в том числе и при отдельном сравнении подгрупп в стадии ремиссии и обострения. Также между группой обострения (2,05 (1,86; 2,19) пг/мл) и группой ремиссии (2,11 (1,89; 2,26) пг/мл) разницы выявлено не было ($U = 840$; $p = 0,07$). Отмечалась тенденция к более высоким значениям сНФЛ в стадии ремиссии, что подтверждает факт наличия «немой» аксональной дегенерации и определенной активности, которая протекает и в клинически стабильном

состоянии. Эта тенденция сохранилась и для сравнения пациентов в стадии ремиссии и обострения при РРС ($U = 537$; $p = 0,1$).

Среди пациентов, вошедших во второй этап клинического исследования ($n = 24$), у которых к моменту Визита 2 наблюдалась ремиссия, отмечалось статистически значимое уменьшение сНФЛ с 2,05 (1,86; 2,19) пг/мл до 1,92 (1,87; 2,04) пг/мл ($T = 81$; $p = 0,005$) в соответствии с рисунком 3.

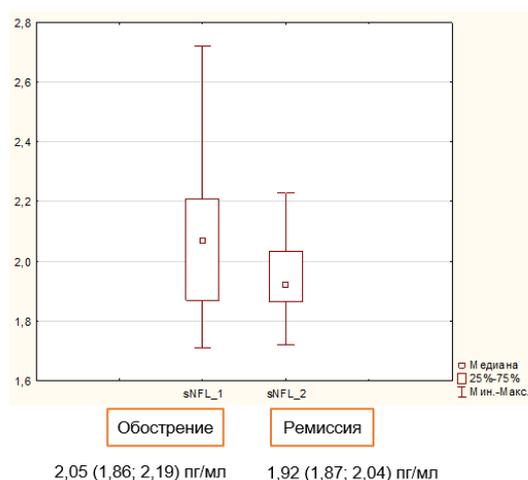


Рисунок 3 – Изменение уровня сНФЛ от стадии обострения в стадию ремиссии

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что чем выше был показатель сНФЛ в первой точке, тем с большей вероятностью он снижался ко второму визиту ($k = 0,8$; $p < 0,05$). Разница показателя сНФЛ между моментом обострения и ремиссии имела статистически значимую прямую среднюю корреляцию с баллом по шкале Montreal Cognitive Assessment (MoCa) ($k = 0,52$; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Оценка неврологического статуса пациентов с ВПРС и РРС по шкалам расширенной шкалы оценки степени инвалидизации, монреальской когнитивной шкалы, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, теста модальности символов и цифр выявила статистически значимые различия в степени инвалидизации (6 (4,5; 6,5) и 3 (2; 4) баллов, соответственно, $p < 0,001$).

2. Группа пациентов с ВПРС характеризовалась более старшим

возрастом ($p = 0,003$), большими стажем ($p = 0,034$) и скоростью прогрессирования ($p = 0,033$) заболевания, количеством обострений ($p = 0,005$), более поздним возрастом дебюта ($p = 0,003$), наличием координаторных нарушений ($p < 0,001$) и стволовых расстройств ($p = 0,01$) в дебюте, по сравнению с РРС.

3. Показатель содержания сывороточных легких цепей нейрофиламентов у пациентов с РС со средним стажем заболевания 9,1 лет был выше, чем у условно-здоровых добровольцев ($p = 0,006$). Однако, между пациентами со стажем РС от 0 до 5 лет и условно-здоровыми добровольцами не было установлено разницы ($p = 0,720$) в данном показателе, что указывает на низкую специфичность сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике РС.

4. Значение уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов снижается к моменту ремиссии ($p = 0,005$). Динамика изменения показателя сывороточных легких цепей нейрофиламентов коррелирует с уровнем данного маркера в момент обострения ($k = 0,8$; $p < 0,05$) и оценкой когнитивных функций по монреальской когнитивной шкале ($k = 0,51$; $p < 0,05$).

5. Разработан способ прогнозирования прогрессирования у пациентов с ВПРС, основанный на длительности течения РС (коэффициент детерминации (R^2) = 0,45; $p < 0,005$). Установлено, что чем больше стаж заболевания к моменту конверсии РРС в ВПРС, тем медленнее в дальнейшем прогрессирует инвалидизация по шкале EDSS.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неврологам амбулаторной практики и специализированных центров аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний рекомендуется обращать внимание на возраст и тип клинических проявлений при дебюте РС как маркеров потенциально неблагоприятных в отношении конверсии РРС в ВПРС.

2. Сбор биоматериала от пациентов с РС должен вестись с учетом специфики характеристик, позволяющих сопоставить разные выборки и оценить ретроспективные данные в отношении активности и прогрессирования заболевания, что должно отражаться в аннотировании собираемой биоресурсной коллекции.

3. Мониторинг сНФЛ может быть использован для оценки динамики тяжести поражения головного мозга при РС за счет увеличения аксональной дегенерации и проведения динамического наблюдения определённой активности заболевания для принятия решения о дальнейшей стратегии ведения пациента. Однако, сНФЛ не могут быть использованы для диагностики РС в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности прогрессирования ремиттирующего рассеянного склероза в Томской области / **Е. М. Каменских**, В. М. Алифирова, Е. С. Королева [и др.] – DOI 10.17116/jnevro2020120072107 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2020. – Т. 120, № 7/2. – С. 124.

2. Нейрон-специфические белки в оценке состояния ткани мозга у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза / Е. С. Королева, В. М. Алифирова, **Е. М. Каменских** [и др.] – DOI 10.17116/jnevro2020120072107 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2020. – Т. 120, №7/2. – С. 130.

3. Применение оценки уровня сывороточных легких цепей нейрофиламентов в диагностике, мониторинге лечения и прогнозе при рассеянном склерозе / В. М. Алифирова, **Е. М. Каменских**, Е. С. Королева – DOI 10.17116/jnevro2019119107 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.** – 2019. – Т. 119, № 10/2. – С. 7-13.

4. Когнитивный резерв при рассеянном склерозе / Д. В. Пашковская, В. М. Алифирова, **Е. М. Каменских** – DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-14-21

// **Российский неврологический журнал.** – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 14-21.

5. Прогностические маркеры рассеянного склероза / В. М. Алифирова, **Е. М. Каменских**, Е. С. Королева [и др.] – DOI 10.17116/jnevro202212202122 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.** – 2022. – Т. 122, № 2. – С. 22-27.

6. Evaluation of multiple sclerosis progression with clinic parameters in Tomsk region, Russian Federation/ **Е. М. Kamenskih**, V. M. Alifirova, E. S. Koroleva [et al.] – DOI 10.1177/1352458520974938 // **Multiple Sclerosis Journal.** – 2020 – Vol. 26, No 3 – P. 70-71.

7. Prognostic Markers in Multiple Sclerosis/ V. M. Alifirova, **Е. М. Kamenskikh**, E. S. Koroleva [et al.] – DOI 10.1007/s11055-022-01310-7 // **Neuroscience and behavioral physiology.** – 2022 – Vol. 52, No 6. – P. 865-870.

8. Связь полиморфизма гена KIF1B (rs10492972) с клиническим фенотипом и ответом на лечение при рассеянном склерозе на примере популяции Томской области / **Е. М. Каменских**, М. А. Титова, В. М. Алифирова [и др.] – DOI 10.32000/2072-1757-2023-1-53-56 // **Практическая медицина.** – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 55-58.

9. Полиморфизм RS6265 гена BDNF в популяции больных рассеянным склерозом Томской области / М. А. Титова, В. М. Алифирова, **Е. М. Каменских** [и др.] – DOI 10.17116/jnevro2023123051160 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.** – 2023. – Т. 123, № 5. – С. 160-164.

10. Клинические факторы и ответ на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза: опыт Томской области / В. М. Алифирова, М. А. Титова, **Е. М. Каменских** [и др.] – DOI 10.17116/jnevro202312307253 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.** – 2023. – Т. 123, № 7/2. – С. 53–59.

11. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов как диагностический маркер рассеянного склероза / **Е. М. Каменских**, В. М. Алифирова,

Д. В. Пашковская [и др.] – DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-35-39 // **Российский неврологический журнал.** – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 35-39.

12. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов в оценке течения рассеянного склероза / **Е. М. Каменских**, В. М. Алифирова, Д. В. Пашковская [и др.] – DOI 10.17116/jnevro202412401189 // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2024. – Т. 124, № 1. – С. 89-93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз.

ИФА – иммуноферментный анализ.

КИС – клинически-изолированный синдром.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

НФЛ – легкие цепи нейрофиламентов.

ПИТРС - препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз.

РС – рассеянный склероз.

СМЖ – спинномозговая жидкость.

сНФЛ – сывороточные легкие цепи нейрофиламентов.

ЦНС – центральная нервная система.

EDSS –Expanded Disability Status Scale, Расширенная шкала статуса инвалидизации пациента.

HADs – Hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии.

MoCA – Montreal Cognitive Assessment, Монреальская когнитивная шкала.

NEDA – no evidence of disease activity, полное отсутствие признаков активности РС.

PIRA – progression independent of relapse activity, прогрессирование, не зависящее от активности обострений.

SDMT – The Symbol Digit Modalities Test, Тест модальностей символов и цифр.

Подписано в печать «___» _____ 2024 г.

Усл.авт.листов 1.

Отпечатано в издательстве СибГМУ
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Заказ №1 Тираж 100 экземпляров