

УДК 616.832-004.2-08-07

ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА В СЫВОРОТКЕ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Е. Л. Медведева

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

STUDY OF QUANTITATIVE SERUM BRAIN-DERIVED NEUTROPHIC FACTOR CONTENT IN PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS WHO HAD NOT EARLIER RECEIVED IMMUNOMODULATING THERAPY

E. L. Medvedeva

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить концентрацию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови больных рассеянным склерозом (РС), не получавших иммуномодулирующую терапию, и сопоставить содержание BDNF с клинической картиной заболевания.

Материалы и методы. Проведено исследование BDNF в сыворотке крови у 44 пациентов с рассеянным склерозом, ранее не получавших иммуномодулирующей терапии. В число обследованных пациентов было включено 23 женщины и 21 мужчина, средний возраст – 27,5 (24,5–45,5) лет. Большинство пациентов (29 человек) к моменту начала исследования не имели группы инвалидности, инвалидами 3-й группы были 9 человек, 2-ю группу инвалидности имели 6 человек. Уровень инвалидизации по шкале EDSS варьировал от 1,5 до 4,5 балла, медиана составила 3 (2–4) балла. Средняя длительность заболевания составила 4,0 (1,5–6,0) года.

Результаты. Установлено снижение концентрации BDNF в сыворотке крови больных рассеянным склерозом – 16,8 (9,2–24,3) нг/мл (при среднем контрольном значении 27 нг/мл), не зависящее от возраста, пола, длительности заболевания. Выявлена связь BDNF с физическим компонентом здоровья по тесту MSIS-29 ($R = 0,37, p = 0,01$), что свидетельствует о роли недостаточности нейротрофической защиты в патогенезе заболевания.

Выводы. Исследование свидетельствует о необходимости включения препаратов с нейротрофическими свойствами в комплекс лечения пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова. Рассеянный склероз, иммуноферментный анализ, мозговой нейротрофический фактор.

Aim. To study the blood serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration in patients with disseminated sclerosis (DS) who had not earlier received immunomodulating therapy.

Materials and methods. Forty four patients with reliable DS diagnosis who had not earlier received the drugs changing the course of disseminated sclerosis were examined. BDNF concentration was determined

© Медведева Е. Л., 2015

e-mail: alena-l.medvedeva@yandex.ru

тел. 8 912 582 64 79

[Медведева Е.Л. – аспирант кафедры неврологии имени профессора В. П. Первушина].

with the method of solid-phase immune-enzyme assay. All patients experienced clinical and psychometric examination.

Results. The decrease in blood serum BDNF concentration among DS patients was 16,8 (9,2–24,3) ng/ml (mean control value 28,8 ng/ml) independent of age, sex, duration of disease. Correlation between BDNF and physical health component by MSIS-29 test ($R = 0,37, p = 0,01$) was revealed that proves the role of insufficient neutrophic defense in pathogenesis of disease.

Conclusions. This study indicates the necessity of including the drugs with neutrophic properties into medical complex used for DS treatment.

Key words. Disseminated sclerosis, immune-enzyme assay, brain-derived neutrophic factor.

ВВЕДЕНИЕ

История развития знаний о рассеянном склерозе (РС) насчитывает около двух столетий, однако изучение его различных аспектов остается актуальной проблемой, значимость которой обусловлена реальным ростом заболеваемости, особенно среди лиц молодого возраста, снижением качества жизни пациентов и трудной курабельностью.

В настоящее время ведется активный поиск дополнительных маркеров РС с целью прогнозирования скорости прогрессирования заболевания, оценки эффективности терапии и выявления новых терапевтических мишеней [1, 3, 6].

Широкие перспективы для восстановления структуры и функций поврежденных тканей открывает возможность использования нейротрофических факторов (НТФ) [2]. Роль НТФ чрезвычайно важна. Известно, что они воздействуют на механизмы нейропластичности, регулируя формирование новых синапсов, стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, арборизацию (ветвление дендритов) и спрутинг (рост аксонов) в направлении клеточных мишеней, обеспечивают пластичность синапсов, активность ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов [4, 8]. Кроме этого, НТФ оказывают воздействие на миелинизацию и ремиелинизацию, регулируют как скорость, так и выраженность апоптоза.

В настоящее время активно ведутся работы по изучению мозгового нейтрофического фактора (BDNF), поскольку он участ-

вует в патогенезе любого органического поражения центральной нервной системы [5]. BDNF играет важную роль в нейрогенезе и синаптической пластичности взрослого мозга [1], а также участвует в регуляции роста и выживании нейронов центральной и периферической нервной системы [7]. Основным источником BDNF в нервной системе являются нейроны [9]. При повреждениях в рамках РС источником BDNF являются иммунные клетки [10]. Установлено, что содержание BDNF в крови отражает его концентрацию в мозговой ткани.

Целью данной работы было изучить концентрацию BDNF в сыворотке крови больных РС, не получавших иммуномодулирующую терапию, и сопоставить содержание BDNF с клинической картиной заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определена концентрация BDNF в сыворотке крови у 44 пациентов с РС, находившихся под наблюдением в Пермском краевом центре рассеянного склероза. Диагноз РС был установлен в соответствии с критериям МакДональда 2010 г. Все пациенты ранее не получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Забор сыворотки для исследования осуществлялся в стадию клинической ремиссии. Концентрация BDNF была определена методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы R&D Systems (USA) согласно методике производителей.

Клиническое обследование пациентов состояло из анализа анамнестических данных, неврологического осмотра с оценкой степени инвалидизации по расширенной шкале Куртцке (Expanded disability status scale, EDSS). Для оценки уровня тревоги и депрессии использовалась шкала HADS (Hospital anxiety and depression scale). Выраженность астении оценивалась по шкале MFI-20 (The multidimensional fatigue inventory). Для оценки влияния РС на повседневную жизнь пациентов использовался тест MSIS-29. Для исследования когнитивных функций использовался слуховой тест на сложение в заданном темпе PASAT-3 (Paced auditory serial attention task).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов. Количественные признаки охарактеризованы медианой, верхней и нижней квартилью. Для сравнения двух независимых признаков использован критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических значений принимался равным $p < 0,05$.

Из исследования были исключены пациенты с гормонотерапией в течение последнего месяца до взятия биообразцов. В число обследованных пациентов было включено 23 женщины и 21 мужчина, их средний возраст был равен 27,5 (24,5–45,5) лет. Большинство пациентов (29 человек) к моменту начала исследования не имели группы инвалидности, инвалидами 3-й группы были 9 человек, 2-ю группу инвалидности имели 6 человек. Уровень инвалидизации по шкале EDSS варьировал от 1,5 до 4,5 балла, медиана составила 3 (2–4) балла. Средняя длительность заболевания составила 4,0 (1,5–6,0) г. Дебют РС проявлялся зрительными (10 человек), пирамидными (9 человек), чувствительными (8 человек), координаторными (7 человек) и стволовыми (8 человек) нарушениями. По 1 человеку было в группах с полисимптомным дебютом и началом РС с тазовых нарушений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация BDNF у больных РС колебалась в диапазоне 2,7–34,8 нг/мл. Среднее значение показателя составило 16,8 (9,2–24,3) нг/мл, что было ниже контрольного показателя (27 нг/мл). Концентрация BDNF у женщин равнялась 17,7 (8,7–25,4) нг/мл, у мужчин – 14,6 (10,4–21,3) нг/мл. Содержание BDNF в сыворотке не зависело от возраста ($R = 0,00$, $p = 0,99$), скорости прогрессирования, длительности и возраста начала заболевания ($R = -0,09$, $p = 0,99$; $R = 0,07$, $p = 0,65$; $R = 0,15$, $p = 0,32$ соответственно).

Концентрация BDNF в сыворотке не коррелировала с основной клинической характеристикой РС – выраженностью неврологического дефицита по шкале EDSS ($R = -0,03$, $p = 0,83$). Показатель не был также связан с отдельными подшкалами EDSS: FS₁ (зрительной функцией) – $R = 0,13$, $p = 0,41$; FS₂ (стволовыми функциями) – $R = -0,25$, $p = 0,10$; FS₃ (пирамидной системой) – $R = 0,03$, $p = 0,82$; FS₄ (мозжечковыми функциями) – $R = -0,05$, $p = 0,75$; FS₅ (сенсорными функциями) – $R = 0,04$, $p = 0,77$; FS₆ (функциями кишечника и мочевого пузыря); – $R = -0,08$, $p = 0,61$; FS₇ (мозговыми функциями) – $R = 0,14$, $p = 0,36$.

Известно, что в клинической картине РС присутствуют эмоциональные нарушения. У наших больных уровень тревоги по шкале HADS равнялся 7 (4–11) баллам, а уровень депрессии (по шкале HADS) составил 4 (2–8) балла, т.е. в целом в группе аффективные нарушения отсутствовали. Концентрация BDNF в сыворотке не коррелировала с депрессией ($R = 0,11$, $p = 0,48$) и тревогой ($R = 0,16$, $p = 0,28$).

Когнитивные расстройства, свойственные РС, присутствовали и у наших больных.

Тест PASAT-3 выявил, что у пациентов основной группы медиана составила 42 (36–49) при максимально возможном количестве ответов 60. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между BDNF и когни-

тивными функциями по тесту PASAT-3 не выявлено ($R = 0,12, p = 0,45$).

У больных исследуемой группы была выражена усталость. Среди обследованных у 21 пациента (47,7 %) выявлена общая астения, среднее значение показателя составило 11 (8–15) баллов. У 12 (27,3 %) человек присутствовала пониженная активность, среднее значение которой равнялось 10 (7–13) баллам. Физическая астения выявлена у 17 человек (38,6 %), среднее ее значение составило 10 (7–15) баллов. Снижение мотивации обнаружено только у 6 (13,6 %) человек (среднее значение – 9 (7–11) баллов). Наличие психической астении было характерно для 9 человек (20,4 %). Медиана суммарного балла по шкале MFI-20 была равна 51 (34–65), усталость по этому показателю выявлена у 15 (34,0 %) человек. Концентрация BDNF не коррелировала с физической астенией ($R = 0,26, p = 0,09$), с пониженной активностью ($R = 0,23, p = 0,13$), психической астенией ($R = 0,17, p = 0,28$), снижением мотивации ($R = 0,16, p = 0,28$), общей астенией ($R = 0,11, p = 0,47$). Достоверной взаимосвязи между суммарным баллом астении и концентрацией BDNF не получено ($R = 0,22, p = 0,15$).

По результатам анализа MSIS-29 влияние РС на физическое функционирование оценено в 29 (23–44) баллов, психическое – 16 (11–23) баллов. Корреляционный анализ выявил достоверную связь концентрации BDNF с показателями, характеризующими физический компонент здоровья по тесту MSIS-29 ($R = 0,37, p = 0,01$). Между BDNF и компонентом, характеризующим психическое состояние пациента по этому тесту, зависимости не выявлено ($R = 0,13, p = 0,38$).

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что концентрация BDNF (отражающая содержание этого нейротро-

фического фактора в мозге) в сыворотке крови больных РС снижена независимо от возраста, пола и длительности заболевания. Выявлена связь BDNF с физическим компонентом здоровья по тесту MSIS-29, что свидетельствует о недостаточности нейротрофической защиты в механизмах развития заболевания.

Исследование свидетельствует о необходимости включения препаратов с нейротрофическими свойствами в комплекс лечения пациентов с рассеянным склерозом.

Библиографический список

1. Байдина Т.В., Акинцева Ю.В., Трушников Т.Н. Тромбоцитарный серотонин при рассеянном склерозе и его связь с синдромом усталости. *Нейрохимия* 2013; 30 (3): 254–258.
2. Гаврилова Н.А., Ланевская Н.И., Бакаева Л.М., Борзенко С.А., Шацких А.В., Сабурова И.Н., Сергеев С.А., Павлова Г.В., Рыбалкина Е.Ю., Ревущин А.В. Влияние нейротрофического фактора мозга BDNF на органотипические культуры сетчатки. *Офтальмохирургия* 2009; 1: 44–47.
3. Куклина Е.М., Некрасова И.В., Байдина Т.В., Данченко И.Ю. Индукция рекомбинантной активности в периферических Т-лимфоцитах при рассеянном склерозе. *Доклады Академии наук* 2013; 453 (5): 571.
4. Рафиева Л.М., Сафина Д.Р., Демидюк И.В., Костров С.В. Получение рекомбинантных нейротрофинов человека для биомедицинских исследований. *Вестник МИТХТ* 2011; 6 (2): 53–57.
5. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии* 2012; 5: 46–49.
6. Трушников Т.Н., Байдина Т.В., Данченко И.Ю., Куклина Е.М., Некрасова И.В.

- Экспрессия семафорина CD100 на лимфоцитах периферической крови пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 113 (2): 47–51.
7. *Fantacci C, Capozzi D, Ferrara P, Chiaretti A.* Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxic-ischemic brain injury. *J. Brain Sci.* 2013; 3: 1013–1022.
 8. *Henriques A, Pitzer C, Schneider A.* Neurotrophic growth factors for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: where do we stand? *J. Front. Neurosci.* 2010; 4 (32): 1–14.
 9. *Lewin G. R., Barde Y. A.* Physiology of the neurotrophins. *J. Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19: 289–317.
 10. *Stadelmann C., Kerschensteiner M., Misgeld T, Brack W, Hoblfeld R, Lassmann H.* BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *J. Brain. Sci.* 2002; 125: 75–85.

Материал поступил в редакцию 18.11.2014