

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИНГОЛИМОДОМ И МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Медведева Е.Л., Байдина Т.В.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедра неврологии им. В.П. Первушина Пермь, Россия (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail: rector@psma.ru

В исследовании определено влияние 6-месячной терапии моноклональными антителами (натализумаб) и финголимомодом (гилениа) на течение рассеянного склероза (РС) и концентрацию нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови. Установлено, что данные виды иммуномодулирующей терапии оказывают положительное влияние на неврологический статус пациентов, оба варианта лечения улучшают моторику кисти (второй компонент MSFC), на фоне терапии натализумабом улучшается общий балл по шкале EDSS. Лечение данными видами препаратов уменьшает явления физической астении, а терапия финголимомодом улучшает также показатели физического компонента качества жизни. Моноклональные антитела и финголимомод не стимулируют механизмы нейротрофической защиты, концентрация BDNF в сыворотке крови пациентов с РС на фоне их применения снижена. Дополнительное назначение нейротрофических препаратов может улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, мозговой нейротрофический фактор, иммуномодулирующая терапия.

DYNAMICS OF NEUROLOGICAL STATUS AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS DURING MONOCLONAL ANTIBODY AND FINGOLIMOD TREATMENT

Medvedeva E.L., Baidina T.V.

State Educational Establishment of Higher Professional Education «Perm State University of Medicine named after academician E.A. Vagner» of Ministry of Public Health Development, Department of Neurology named after V.P. Pervushin Perm, Russia (614000, Perm, street Petropavlovskaya, 26), e-mail: rector@psma.ru

The influence of 6-month monoclonal antibody (natalizumab) and fingolimod (gileniya) therapy on the clinical course of multiple sclerosis (MS) and on the concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in serum was investigated. It was determined that these kinds of therapy significantly improve neurological status of the patients, both variants of therapy improve the mobility of the brush (the second component of MSFC), therapy with natalizumab improves the overall score of EDSS. Treatment with both of these drugs reduce physical fatigue. Fingolimod therapy also improves the physical component of quality of life. Monoclonal antibody and fingolimod treatment do not stimulate mechanisms of neurotrophic protection, concentration of BDNF in the serum during such treatment is decreased. The additional medication with neurotrophic drugs can improve the results of treatment of patients with MS.

Keywords: multiple sclerosis, brain-derived neurotrophic factor, immunomodulating therapy.

Одним из перспективных направлений в разработке новых методов лечения РС является нейропротекция – мероприятия, направленные на замедление и остановку прогрессирования заболевания путем восстановления и предотвращения дегенерации нервных клеток и аксонов [3]. В связи с этим ведется активный поиск путей защиты аксонов и нейронов от повреждения. Одним из направлений нейропротекции является использование действия нейротрофических факторов, обладающих способностью терапевтического воздействия на основные механизмы клеточной гибели [5]. Изучается естественное

состояние нейротрофической защиты при РС [6] и влияние на нее различных лекарственных веществ, в том числе препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [4; 7].

Целью данной работы стало определение влияния терапии моноклональными антителами (натализумаб) и финголимодом (гилениа) на течение заболевания и концентрацию BDNF в сыворотке крови больных РС.

Материалы и методы

В исследование вошли 40 пациентов с достоверным диагнозом РС на фоне иммуномодулирующей терапии, среди них 23 (57,5%) женщины и 17 мужчин (42,5%). В качестве ПИТРС 25 из них получали моноклональные антитела (натализумаб), 15 - финголимод (гилению). Во всех случаях лечение продолжалось не менее полугода. Исходные данные относительно статуса, предшествовавшего лечению, известны для 15 пациентов, лечившихся моноклональными антителами, и 8 пациентов, получавших гилению. Средний возраст пациентов составил 35 (27,5-40,5) лет, длительность заболевания к моменту начала исследования - 9,5 (6,5-12,0) лет. Скорость прогрессирования болезни равнялась 0,41 (0,37-0,59) балла в год. Обследование пациентов включало сбор и анализ анамнестических данных, неврологический осмотр с оценкой степени инвалидизации по шкале EDSS (Expanded disability status scale) и с помощью теста MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), включающего 3 компонента: оценку ходьбы - Timed 25-Foot walk, оценку функций верхних конечностей - 9-Hole Peg Test (9-НПТ), оценку мыслительных способностей - Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3).

Учитывая выраженное влияние аффективных и астенических расстройств на течение и клинические проявления неврологических заболеваний [1; 2], всем пациентам проведено психометрическое обследование, которое включало оценку уровня тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), астении - по шкале MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory). Качество жизни исследовано с использованием MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale).

Концентрация BDNF в сыворотке была определена методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы R&D Systems (USA). Забор крови осуществлялся у пациентов вне обострения со стабильным течением заболевания не менее 1 месяца.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью программы STATISTICA v.6.0 с использованием непараметрических методов. Количественные признаки охарактеризованы медианой, верхней и нижней квартилью. Для проверки различий между двумя независимыми количественными признаками использован критерий Манна-Уитни.

Для оценки парных измерений применен критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Концентрация BDNF в сыворотке крови пациентов, получавших терапию моноклональными антителами, колебалась в диапазоне 1,66-29,53 нг/мл, медиана составила 8,31 (5,86-22,91) нг/мл, что было ниже контрольного значения (27,79 нг/мл). До лечения данный показатель равнялся 7,14 (5,05-11,62) нг/мл, на фоне терапии в этой же группе - 9,02 (5,86-19,34) нг/мл ($p=0,302$).

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

Анализ динамики состояния отдельных подсистем при лечении моноклональными антителами показал наличие достоверного улучшения по подшкале 4FS, характеризующей мозжечковые нарушения: среднее значение до лечения равнялось 3 (2-3) баллам, после терапии данный показатель был достоверно ниже - 2 (2-3), $p=0,043$. Другие подсистемы при лечении достоверно не изменились.

При оценке показателей теста MSFC в группе пациентов, получавших лечение натализумабом, выявлено существенное улучшение выполнения 9-Hole Peg Test. До лечения показатель составил 89,01 (79,13-102,29) сек., после лечения - 80,47 (64,54-103,71), $p=0,004$. Когнитивные функции и ходьба (PASAT-3 и 9-НРТ) не изменились. На фоне проводимой терапии существенно улучшился показатель физической астении: до лечения он составил 13 (8-16) баллов, после - 11 (5-12), $p = 0,023$. Остальные подшкалы MFI-20 достоверно не изменились.

При анализе психоэмоционального статуса пациентов динамики депрессии и тревоги не выявлено: уровень депрессии до лечения равнялся 4 (2-4) баллам, после терапии моноклональными антителами - 4 (2-7), ($p=0,510$), среднее значение тревоги до терапии составило 6 (3-12) баллов, после терапии - 4 (2-8), $p=0,100$.

При сравнении показателей качества жизни у больных РС на фоне проводимой терапии значимых изменений выявлено не было. До лечения показатели физического и психического компонентов по шкале MSIS-29 составили 38 (25-42) и 15 (13-23) баллов, после терапии - 31 (24-45) и 12 (11-20) баллов. Достоверных различий по данным показателям выявлено не было ($p= 0,330$ и $p= 0,272$ соответственно).

Определена концентрация BDNF в сыворотке крови 15 пациентов, получавших финголимод (гилению). Среднее значение нейротрофина составило 16,06 (6,59-21,26) нг/мл и было ниже контрольного значения - 27,79 нг/мл.

При исследовании динамики BDNF под воздействием финголимода методом парных сравнений у 8 пациентов выявлено, что до лечения содержание BDNF сыворотки крови равнялось 19,73 (15,28-23,55) нг/мл, после - 17,78 (16,06-21,06), $p=0,735$. Таким образом, терапия финголомодом в течение 6 месяцев не оказала существенного влияния на уровень BDNF в сыворотке крови пациентов.

Терапия финголимодом не повлияла на среднее значение EDSS, которое на фоне 6-месячной терапии составило 2,5 (2,25-3,25) балла ($p=0,361$). Сравнение значений отдельных FS также не выявило значимых отличий между показателями до и в процессе терапии, однако динамика показателей теста MSFC показала наличие существенного клинического улучшения на фоне терапии финголимодом (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей теста MSFC в группе пациентов до и после лечения финголимодом

Компоненты теста MSFS	До лечения	После лечения	Значимость различий p
Timed 25-Foot walk, сек	6,42 (6,12-95)	6,15 (5,63-6,59)	0,092
9-Hole Peg Test, сек	84,55 (73,62-104,05)	68,87 (63,0683,94)	0,012
PASAT-3	41,5 (35,5-58)	54 (43,5-58)	0,079

Помимо оценки динамики очаговых неврологических проявлений, произведена оценка динамики синдрома усталости; достоверных различий между показателями до и после лечения выявлено не было: среднее значение показателя общей астении до и после лечения составило соответственно 11,5 (6,5-16,0) и 10,5 (7,5-11,5) баллов, $p=0,352$; физической астении - 12,5 (8,0-14,0) и 8,5 (7,5-12,5) баллов, $p=0,552$; снижение мотивации - 9,0 (7,5-10,0) и 8,5 (7,5-9,5), $p=0,855$; психической астении - 8,5 (8,0-10,5) и 8,0 (6,5-9,5), $p=0,173$; общего балла MFI-20 - 57,5 (38,5-61,5) и 41,5 (37,0-56,0), $p=0,15$.

Анализ показателей HADS на фоне лечения также не выявил значимых изменений. В целом аффективные нарушения не были выражены как до, так и после лечения. Уровень депрессии до лечения составил 4 (1,5-6) балла, после лечения - 4 (0,5-4,5) ($p=0,208$), уровень тревоги до терапии - 6 (5-10) баллов, после терапии - 5,5 (4-6,5) ($p=0,063$).

В процессе лечения к шестому месяцу терапии финголимодом наблюдалось улучшение показателей физического компонента качества жизни: среднее значение физического компонента 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, $p=0,028$.

Заключение

Терапия моноклональными антителами оказывает положительное влияние на динамику клинических симптомов рассеянного склероза, что доказано улучшением координаторных функций (4FS), моторики кисти (второй компонент MSFC) и уменьшением общего балла инвалидизации (EDSS) в процессе 6-месячной терапии.

Лечение финголимодом также благоприятно влияет на течение заболевания, что подтверждается положительным воздействием на моторику кисти (второй компонент MSFC). Оба варианта ПИТРС улучшают качество жизни больных за счет положительного влияния на физический компонент здоровья.

Концентрация BDNF у больных рассеянным склерозом на фоне терапии моноклональными антителами и финголимодом снижена. Моноклональные антитела (натализумаб) и финголимод (гилениа) не стимулируют выработку BDNF, и положительная динамика клинических симптомов при их применении не связана с их нейротрофическим действием. Пациенты с рассеянным склерозом при лечении натализумабом и гиленией нуждаются в дополнительном назначении нейротрофических препаратов.

Список литературы

1. Акинцева Ю.В. Влияние синдрома усталости на качество жизни больных рассеянным склерозом / Ю.В. Акинцева, Т.Н. Трушникова, Т.В. Байдина // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. - 2010. - Т. XLII, № 1. - С. 132-133.
2. Байдина Т.В. Влияние депрессивных расстройств на поструральную устойчивость у больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста / Т.В. Байдина, Д.М. Сосницкая // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8, № 2. - С. 383-388.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. - М. : Миклош, 2004. – 540 с.
4. Гусев Е.И. Нейропротективное влияние длительного курса бета-интерфероном при РС: прямые и непрямые механизмы / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Н.В. Хачанова и др. // Журн. неврол. и психиат. - 2006. - № 6. - С. 70-73.

5. Столяров И.Д. Современный взгляд на иммуномодуляцию при рассеянном склерозе / И.Д. Столяров, А.М. Петров, Е.В. Ивашкова // Оригинальные исследования. Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 10-13.
6. Трушникова Т.Н. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у больных рассеянным склерозом / Т.Н. Трушникова, Е.Л. Медведева, Т.В. Байдина, М.А. Данилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. - № 10, Вып. 2. – С. 33-36.
7. Arnon R., Aharoni R. Neuroprotection and neurodegeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate // J. Neurol. Transm. – 2009. - V. 116. - P. 1443-1449.

Рецензенты:

Старикова Н.Л., д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсом нейрореабилитологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь,

Кравцов Ю.И., д.м.н., профессор кафедры неврологии им. В.П. Первушина ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь.