

На правах рукописи

Маркс Елена Андреевна

**ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ
КЛИНИКО-РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук,
профессор

Рождественский Алексей Сергеевич

Официальные оппоненты

Малкова Надежда Алексеевна

доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической неврологии и алгологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей

Сиверцева Стелла Анатольевна

доктор медицинских наук, Тюменский областной центр рассеянного склероза ОАО МСЧ «Нефтяник», руководитель

Ведущая организация

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 г. в «__» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.102.03
доктор медицинских наук,
профессор

Базарный Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Изучение рассеянного склероза (РС) остается одним из актуальных разделов неврологии. По разным оценкам, в мире насчитывается, примерно 3 миллиона больных, из которых около 450 000 в Европе и свыше 350 000 в США. В целом, распространенность РС, вероятно, составляет 1:1000 населения. Таким образом, исходя из данного показателя, около 150 000 больных РС может быть в России (Шмидт Т.Е., 2012).

Рассеянный склероз в настоящее время рассматривается как мультифакториальное заболевание, связанное с генетической предрасположенностью и влиянием внешних воздействий, вызывающих иммунологические сдвиги, приводящие к повреждению миелина (Рузина Н.Д. и соавт., 2009; R. Dutta R., Trapp B.D, 2007; Pawate S., Sriram S., 2010; Burrell A.M. et al., 2011), но вопрос о генетической предрасположенности РС далек от своего разрешения. В первую очередь, среди наследственных факторов, повышающих вероятность развития данного заболевания, необходимо отметить гены главного комплекса гистосовместимости, гены цитокинов, иммуноглобулинов, белков миелина (Barcellos L.F. et al. 2003, Haacke E.M., 2011).

Особый интерес представляет оценка влияния генов *TNF α* , *IL-18*, *CD40* на особенности патогенеза и течения РС (Fernandez-Arquero M. et al. 1999, Sedgwick J. D. et al., 2000; Boraschi D., Dinarello D.A., 2006; Buck D. et al., 2006; Y. S. Aulchenko Y. S. et al., 2008). В ходе исследований по данному направлению у лиц европеоидной расы выявлены ассоциации генотипа C/C и аллеля C полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18* с быстро прогрессирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (Делов Р.А. и соавт., 2013), присутствие аллеля А полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNF α* связано с ранним началом РС (Какуля А.В. и соавт., 2012). Установлено, что риск развития ремиттирующего и вторично-прогрессирующего рассеянного склероза увеличивается в 1,5 раза

при наследовании аллеля С полиморфного локуса *rs6074022* гена CD40 (Ханох Е.В. и соавт., 2011).

В настоящее время ведется активный поиск новых ассоциаций различных полиморфных локусов, играющих роль генетических факторов риска с отдельными патоморфологическими, патогенетическими, клиническими и диагностическими аспектами, характеризующими течение рассеянного склероза (Субботин А.В., 2004; Barcellos L.F. et al. 2003; Oksenberg J.R. et al. 2008). В последние годы внимание исследователей фокусируется не только на механизмах повреждения мозговой ткани при рассеянном склерозе, но и на адаптивных процессах, которые направлены на замедление нейродегенерации. Различные виды метаболической, сосудорасширяющей и антиоксидантной терапии многие десятилетия эмпирически применяются практическими врачами при лечении РС в комплексной терапии совместно с кортикостероидами или самостоятельно, однако какое-либо научное обоснование такого лечения отсутствует (Бисага Г.Н. и соавт., 2011). Позитивный эффект современной вазоактивной терапии при РС повысил интерес исследователей к изучению данного вопроса, но на современном этапе в литературе представлена разрозненная информация об участии сосудистого компонента в патогенезе РС, исследования эффективности вазоактивных и нейропротективных препаратов немногочисленны (Грищенко А.Б. и соавт., 2007; Бисага Г.Н. и соавт., 2011). Отсутствуют сведения о состоянии мозгового кровотока в зависимости от активности и тяжести течения рассеянного склероза, не проводились комплексные сопоставления особенностей церебральной гемодинамики с клинико-радиологическими и молекулярно-генетическими данными.

Следует отметить, что ранее одной из ведущих теорий патогенеза рассеянного склероза была сосудистая, но в последующем значение этого фактора стали забывать (Головкин В.И., 2004). С появлением современных магнитно-резонансных томографов, аппаратов ультразвуковой диагностики стало возможным исследовать состояние гемодинамических функций и оценить их влияние на течение рассеянного склероза. Таким образом, при выявлении наруше-

ний церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом с учетом клинико-радиологических данных, представляется актуальным исследование вклада различных генотипов и аллелей полиморфных вариантов *rs187238 (IL-18)*, *rs1800629 (TNF α)*, *rs6074022(CD40)* в развитие данных изменений.

Цель исследования

Изучить состояние церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом в зависимости от клинико-радиологических и молекулярно-генетических данных для прогнозирования характера течения заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить структурно-функциональное состояние церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом и выделить особенности нарушений при различных вариантах течения заболевания, скорости прогрессирования, длительности первой ремиссии;
2. Изучить взаимосвязь параметров мозгового кровотока и выраженности морфометрических показателей по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга;
3. Провести анализ ассоциации выявленных гемодинамических нарушений с полиморфными вариантами генов *TNF α* , *IL-18*, *CD40*;
4. Определить характер течения заболевания в зависимости от параметров церебральной гемодинамики.

Научная новизна

На основании проведенного обследования пациентов получена сравнительная количественная характеристика церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом в зависимости от активности и типа течения, радиологических параметров по данным МРТ головного мозга.

Впервые изучена ассоциация параметров церебральной гемодинамики с полиморфными локусами иммунокомпетентных генов, белковые продукты которых участвуют в патогенезе данного заболевания. Установлена ассоциация

аллеля G полиморфного локуса *rs187238 IL-18* с увеличением показателей линейной скорости кровотока по передним и средним мозговым артериям, снижение линейной скорости кровотока в задних мозговых артериях отмечено у носителей редкого аллеля A (генотип G/A и A/A) полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNF α* .

Практическая значимость

В результате проведенного исследования получены данные о состоянии мозгового кровотока у больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения и активности заболевания, определено участие сосудистого компонента в развитии рассеянного склероза. Выявленные изменения скоростных показателей в артериях каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов обосновывают целесообразность включения в комплекс обследования неинвазивных методов (ТКДГ, ДС БЦА) для прогнозирования характера течения заболевания и дифференцированной тактики ведения пациентов.

Выявленная зависимость количественных показателей церебральной гемодинамики с полиморфным локусом *rs1800629* гена *TNF α* и полиморфным локусом *rs187238* гена *IL-18* используется в учебном процессе кафедры неврологии последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Снижение линейной скорости кровотока в артериях вертебрально-базилярного бассейна при вторично-прогрессирующем течении, повышение линейной скорости кровотока в артериях каротидного бассейна независимо от типа течения характеризуют состояние церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом.
2. Активное течение рассеянного склероза с быстрым темпом прогрессирования заболевания, частыми обострениями, непродолжительной первой ремиссией ассоциировано с увеличением скоростных показателей мозго-

вого кровотока, как в каротидном, так и в вертебрально-базилярном бассейнах. Средние скорости кровотока в интракраниальных артериях являются гемодинамическими параметрами прогнозирования течения заболевания.

3. Снижение скоростных показателей церебрального кровотока в вертебрально-базилярном бассейне у больных рассеянным склерозом сопровождается расширением ликворных пространств, вследствие нейродегенеративных изменений головного мозга.
4. Аллель G полиморфного локуса *rs187238 IL-18* ассоциирован с увеличением показателей линейной скорости кровотока по передним и средним мозговым артериям. Снижение линейной скорости кровотока в задних мозговых артериях отмечено у носителей редкого аллеля A (генотип G/A и A/A) полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNF α* .

Личный вклад автора

Диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой. Лично соискателем сформулированы цель и задачи исследования, определены методологические подходы. Автором проведено клиническое обследование пациентов, проанализированы протоколы транскраниальной доплерографии и дуплексного сканирования церебральных артерий, магнитно-резонансной томографии головного мозга, осуществлена статистическая обработка полученных результатов.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений БУЗОО «ОГКБ №2», БУЗОО «КМСЧ №9». Основные положения работы включены в научную и педагогическую деятельность на кафедре неврологии последипломного образования ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы

Работа представлена на научно-практической конференции «Новые диагностические технологии в современной системе здравоохранения» (Омск, 2013), конкурсе молодых ученых ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия (2013). Основные положения работы доложены и обсуждены на заседании Общества неврологов и нейрохирургов (Омск, 2014).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, две главы собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы. Работа содержит 28 таблиц и 31 рисунок. В библиографическом указателе 182 источника, из них отечественных – 63, иностранных – 119.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основную группу были включены 64 пациента с достоверным диагнозом рассеянного склероза, проживающие в Омске и Омской области. Исследование проведено в период с 2010г. по 2014г., одобрено локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета и носит характер открытого поперечного сравнительного.

Критериями включения в исследование являлись достоверный диагноз рассеянного склероза, соответственно критериям McDonald 2005, наличие ремиттирующего или вторично-прогредиентного типа течения, европеоидная раса, возраст от 18 до 40 лет, балл от 1,0 до 6,0 по EDSS (Expanded Disability Status Scale), согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: первично-прогредиентный и прогредиентно-рецидивирующий тип течения, стадия обострения заболевания, наличие соматических заболеваний или других заболеваний центральной нервной системы, которые могли повлиять на ангиологическую картину, возраст до 18 и старше 40 лет, балл более 6,0 по EDSS, принадлежность к неевропеоидной расе, сопутствующие аутоиммунные заболевания.

Оценка клинического статуса в исследуемых группах проводилась с использованием шкалы Куртцке для оценки нарушений основных неврологических функций по общепринятой методике, степень инвалидизации определялась в соответствии со шкалой EDSS. Скорость прогрессирования (СП) вычислялась как отношение балла по шкале EDSS к длительности заболевания в годах, выделяли темп прогрессирования заболевания: быстрый (БТП) – более 0,75 балла в год, умеренный (УТП) – от 0,25 до 0,75 балла в год и медленный (МТП) – менее 0,25 балла в год. Оценивалась частота обострений в год, продолжительность первой ремиссии.

Соотношение мужчин и женщин составило 1: 2,1, что является типичным для распределения частоты встречаемости данного заболевания по полу. Средний возраст в основной группе – $30,5 \pm 6,1$ лет (30 (18;40)), возраст дебюта заболевания – $23,5 \pm 6,1$ лет (23 (11;35)). Длительность заболевания составила $6,9 \pm 5,7$ лет (5 (1;29)), при этом преобладали пациенты с длительностью заболевания менее 10 лет – 51 человек (79,7%), у 11 (17,2%) больных рассеянным склерозом этот показатель составил от 11 до 20 лет и у 2 (3,1%) – более 20 лет. Неврологический дефицит по шкале EDSS составил $3,3 \pm 0,9$ балла (3,5 (1;5)). Когорта пациентов была разделена на 2 группы в зависимости от типа течения. В группу с ремиттирующим типом течения включен 41 (64,1%) пациент, в группу с вторично-прогрессирующим течением – 23 (35,9%). Критерием разделения общей выборки на группы также являлся темп прогрессирования заболевания, продолжительность первой ремиссии. Низкая скорость прогрессирования заболевания диагностирована у 9 (14,1%) больных рассеянным склерозом, умеренный темп прогрессирования наблюдался наиболее часто и составил 70,3% (45

человек). Высокая СП отмечалась у 10 (15,6%) пациентов. С длительностью первой ремиссии менее 1 года наблюдалось 38 (59,4%) больных, с длительностью ремиссии более 1 года – 26 (40,6%). Группу контроля по показателям церебральной гемодинамики составили 42 здоровых добровольца в возрасте 18 - 40 лет, проживающих на территории г. Омска и Омской области. Средний возраст составил $25,8 \pm 5,0$ лет (24 (22;29)). В данной группе наблюдалось 15 (35,7%) мужчин и 27 (64,3%) женщин, соотношение по полу 1:1,8 соответственно.

Участникам исследования проводилось измерение артериального давления (АД) в мм рт. ст. по методу Н.С. Короткова и определение частоты пульса в минуту. Показатели АД и пульса у больных рассеянным склерозом не отличались от показателей группы контроля и составили: пульс – $72,4 \pm 7,3$ ударов в минуту, систолическое АД – $121,8 \pm 8,9$ мм рт. ст., диастолическое АД – $75,8 \pm 7,1$ мм рт. ст..

Допплерографию экстра- и интракраниальных артерий мозга и цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий проводили на базе БУ-ЗОО «Клинический диагностический центр» с использованием ультразвуковой двухканальной доплерографической системы АНГИОДИН-2К фирмы «БИОСС» и ультразвукового сканера экспертного класса VIVID-4, фирмы General Electric (США). Данные методы ультразвуковой диагностики проведены 64 больным рассеянным склерозом и 42 здоровым добровольцам.

Молекулярно-генетическое исследование включало в себя забор венозной крови больных, выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и проведение генотипирования с использованием технологии TaqMan для rs1800629 (TNF α), rs6074022 (CD40) или методом аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени (Real-time ПЦР) для rs187238 (IL-18) на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины г. Новосибирск. На каждого участника молекулярно-генетического исследования была заполнена анкета Международного генетического консорциума РС, в которой отмечали пол, возраст, национальность, информацию о

смене места жительства в регион с резко отличными климатическими условиями, уточнялись сведения об аутоиммунных заболеваниях, наличии родственников – больных рассеянным склерозом.

Для установления соответствия критериям включения в исследование и изучения взаимосвязи морфометрических показателей (локализация и размеры очагов, размеры ликворных пространств) с параметрами церебральной гемодинамики анализировались результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга. МРТ головного мозга проведена всем больным рассеянным склерозом на аппарате Signa Infinity фирмы General Electric с напряженностью магнитного поля 1,0 Тесла. Толщина среза – 5мм. По необходимости выполнялась магнитно – резонансная томография с предварительным внутривенным контрастным усилением с использованием препаратов гадолиния.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы «StatSoft» и возможностей Microsoft Excel. Оценка характера распределения признаков производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В процессе анализа полученных данных и проверки их на нормальность распределения установлено, что данные имеют характер распределения отличный от нормального, поэтому для их статистической обработки использовались непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. С целью выявления связи между исследуемыми признаками был использован корреляционный анализ с помощью непараметрического критерия Спирмена. Для выявления ассоциаций показателей церебральной гемодинамики с генотипом пациентов был произведен линейный регрессионный анализ. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и выявление ассоциаций методом χ^2 проводили с помощью программы DeFinetti (сайт <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При определении частоты встречаемости неврологических нарушений выявлено, что пирамидные ($p=0,037$), чувствительные нарушения ($p=0,044$), а также дисфункции тазовых органов ($p=0,016$) встречались достоверно чаще в группе вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (таблица 1).

Таблица 1.

Частота неврологических нарушений у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом по шкале Куртцке

Функциональные системы	РРС n=41		ВПРС n=23		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
Пирамидные нарушения	28	68,3	21	91,3	4,35/0,037
Мозжечковые нарушения	34	82,9	20	87	0,18/0,670
Стволовые нарушения	27	65,9	17	73,9	0,45/0,505
Чувствительные нарушения	16	39	15	65,2	4,05/0,044
Нарушения функций тазовых органов	14	34,2	15	65,2	5,74/0,016
Нарушения зрения	21	51,2	16	69,5	2,03/0,154
Нарушения высших психических функций	13	31,7	13	56,5	0,47/0,491

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

Сравнительный анализ тяжести неврологического дефицита выявил более низкую степень неврологических нарушений по большинству функциональных систем в группе ремиттирующего РС. В частности, выраженность пирамидных ($U=701,8$; $p<0,001$), мозжечковых ($U=1102,5$; $p<0,001$), стволовых ($U=1563,5$; $p=0,032$), чувствительных ($U=1548$; $p=0,034$) расстройств, а также дисфункций тазовых органов ($U=989,5$; $p<0,001$) и нарушений зрения ($U=1480,7$; $p=0,020$), соответственно и балл по шкале EDSS ($U=83,5$; $p=0,002$) были достоверно выше в группе вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

По результатам исследования параметров мозгового кровотока установлено статистически значимое увеличение большинства показателей экстракраниальной гемодинамики по данным доплерографии в группах независимо от типа течения. При сравнении параметров интракраниальной гемодинамики у больных РРС выявлено увеличение средней линейной скорости кровотока в ПМА ($U=144,5;p=0,002$) и СМА ($U=163,0;p=0,005$) (рисунок 1).

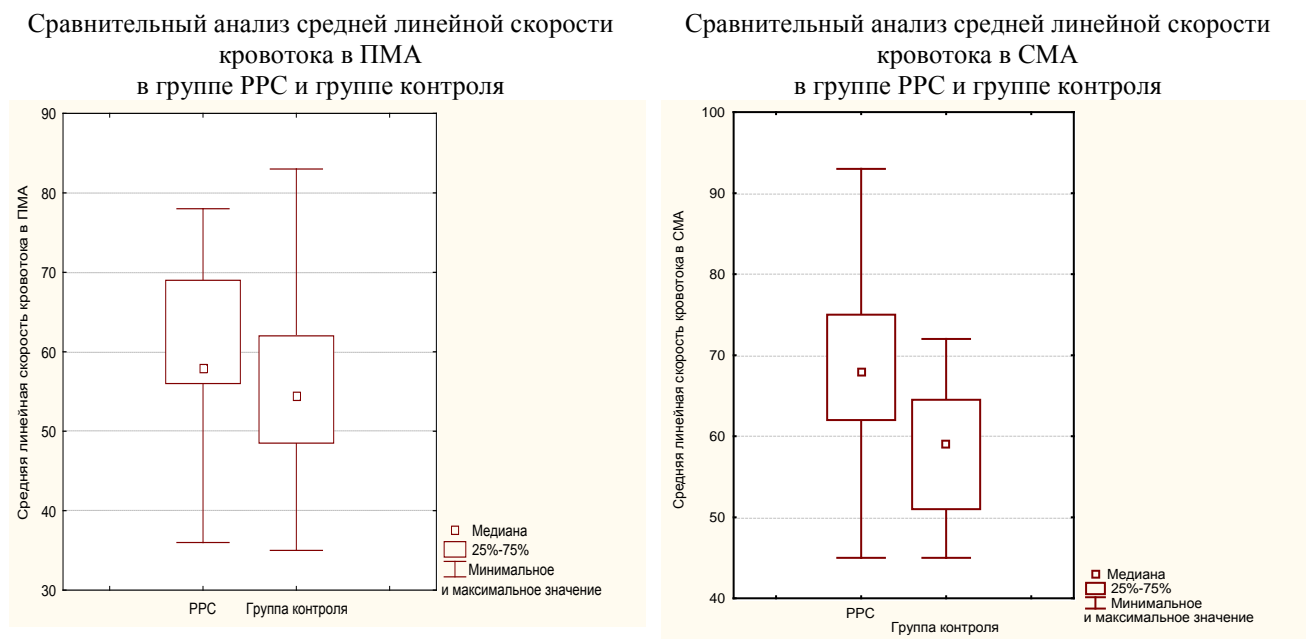
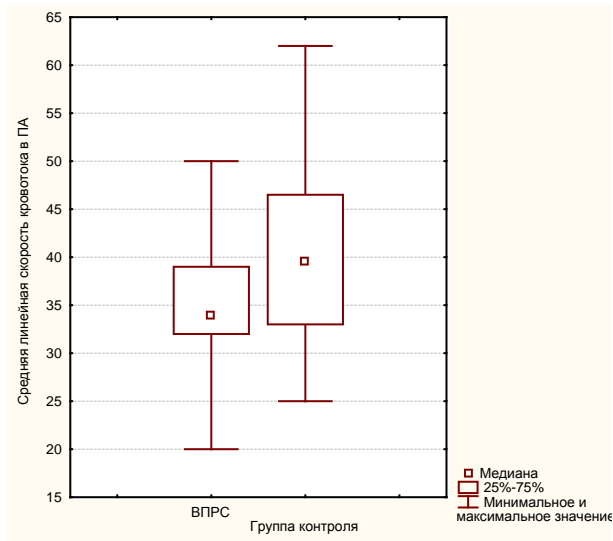


Рисунок 1.

В группе вторично-прогрессирующего рассеянного склероза показатель средней линейной скорости кровотока в ПМА ($U=251,0;p=0,008$) и СМА ($U=266;p=0,015$) также был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, кроме того отмечено большее значение пульсационного индекса в ПМА ($U=252,0;p=0,008$) и СМА ($U=193,0;p=0,001$). В вертебрально-базиллярном бассейне выявлено снижение скоростных показателей мозгового кровотока: в интракраниальных сегментах позвоночных артерий ($U= -255,5;p=0,010$) и в основной артерии ($U= -296,0;p=0,044$) (рисунок 2).

Сравнительный анализ средней линейной скорости кровотока в интракраниальных сегментах ПА в группе ВПРС и группе контроля



Сравнительный анализ средней линейной скорости кровотока в основной артерии в группе ВПРС и группе контроля

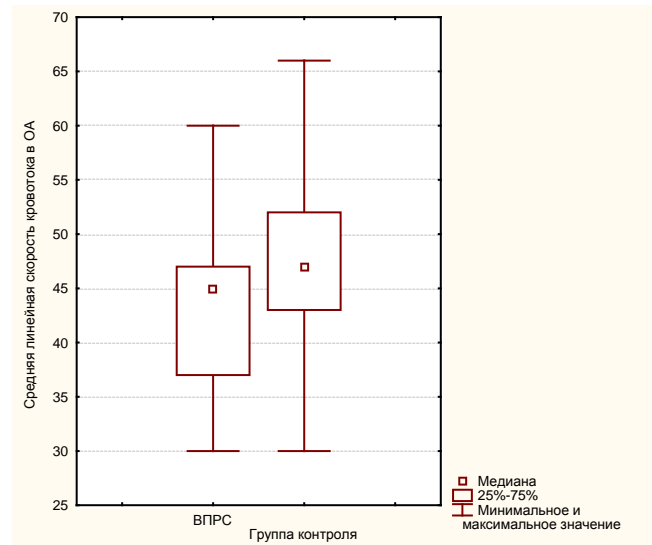


Рисунок 2.

Для исключения возможного влияния возраста пациентов на выявленные изменения был проведен сравнительный анализ показателей мозгового кровотока у пациентов в возрасте 18-29 лет и 30-40 лет, по результатам которого статистически значимых различий по показателям экстра- и интракраниальной гемодинамики выявлено не было.

Сравнительный анализ показателей мозгового кровотока в экстракраниальных артериях между группами пациентов с разным темпом прогрессирования заболевания и группой контроля выявил увеличение линейной скорости кровотока в артериях каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов при умеренном и быстром темпе прогрессирования рассеянного склероза. У больных с низкой СП церебральный кровоток не отличался от параметров группы контроля. При сравнении исследуемых групп по показателям интракраниальной гемодинамики установлено увеличение скоростных параметров в ПМА и СМА у пациентов с умеренным ($U/p=231,0/0,003$; $U/p=340,0/0,040$) и быстрым ($U/p=114,5/0,015$; $U/p=117,5/0,018$) темпом прогрессирования заболевания. БТП рассеянного склероза сопровождался также повышением скорости кровотока в ЗМА ($U/p=129,5/0,039$).

Увеличение средней линейной скорости кровотока в ПМА и СМА также диагностировано у больных РС независимо от длительности первой ремиссии (при непродолжительной первой ремиссии $U/p=266,0/0,002$ и $U/p=313,0/0,011$ соответственно, при первой ремиссии более 1 года - $U/p=160,5/0,001$; $U/p=211,5/0,015$).

При дуплексном сканировании экстракраниальных артерий у всех пациентов исследованные артерии были проходимы, сосудистая стенка визуально не изменена, поверхность интимы ровная, атеросклеротических изменений не выявлено. Толщина комплекса интима-медиа не превышала 0,8 мм. Сравнительный анализ параметров дуплексного сканирования экстракраниальных церебральных артерий с помощью непараметрического Н-критерия Краскела-Уоллиса не выявил существенных различий между группами с разным типом течения заболевания, темпом прогрессирования, продолжительностью первой ремиссии и группой контроля.

В результате корреляционного анализа между параметрами церебральной гемодинамики и степенью неврологического дефицита по каждой из функциональных систем, баллом по шкале EDSS, частотой обострений, длительностью заболевания в группе РРС выявлена зависимость между частотой обострений в год и линейной скоростью кровотока в ПМА ($R=0,59$; $p=0,012$), ЗМА ($R=0,49$; $p=0,044$), интракраниальных сегментах ПА ($R=0,57$; $p=0,019$).

В группе ВПРС отмечена слабая корреляционная связь неврологического дефицита по шкале EDSS и линейной скорости кровотока по ВСА ($R= -0,44$; $p=0,043$), а также длительности заболевания и скорости кровотока в экстракраниальных отделах ПА ($R= -0,54$; $p=0,008$). В ходе анализа неврологического дефицита по каждой из функциональных систем балл FS_6 по шкале Куртцке был ассоциирован со средней линейной скоростью кровотока в ЗМА ($R= -0,44$; $p=0,034$) в группе с вторично-прогредиентным течением.

Корреляционный анализ показателей мозгового кровотока с частотой обострений, степенью неврологического дефицита по каждой из функциональных систем, баллом по шкале EDSS в группах с низкой и умеренной скоростью

прогрессирования рассеянного склероза не выявил статистически значимой зависимости. У пациентов с БТП заболевания установлена взаимосвязь между количеством обострений в год и линейной скоростью кровотока в ПМА ($R=0,696; p=0,011$), ОА ($R=0,626; p=0,029$) и интракраниальных сегментах ПА ($R=0,805; p=0,002$).

В группе НПР выявлена прямая корреляционная связь между количеством обострений в год и линейной скоростью кровотока по ВСА ($R= 0,52; p=0,008$) и отрицательная корреляционная связь между количеством обострений в год и RI ВСА ($R= -0,54; p=0,006$), ПА ($R= -0,45; p=0,037$). Анализ взаимосвязи между параметрами интракраниальной гемодинамики и степенью неврологического дефицита, количеством обострений в год выявил зависимость средней линейной скорости кровотока в ПМА ($R= 0,49; p=0,013$), ПА ($R= 0,54; p=0,005$), ОА ($R= 0,59; p=0,004$) в ЗМА ($R= 0,61; p=0,037$) от количества обострений в год. При этом показатели пульсационного индекса в данных артериях имели тенденцию к снижению.

В группе больных с ДПР при выявлении связи между основными характеристиками заболевания и показателями экстракраниальной гемодинамики статистически значимых ассоциаций не выявлено. Средняя линейная скорость кровотока в ЗМА коррелировала с баллом по шкале EDSS ($R= -0,64; p=0,023$), длительность заболевания - с пульсационным индексом всех исследуемых интракраниальных артериях.

Таким образом, можно сделать вывод, что активное течение рассеянного склероза с высокой скоростью прогрессирования заболевания, частыми обострениями и непродолжительной первой ремиссией сопровождается увеличением скоростных показателей мозгового кровотока, как в каротидном, так и в вертебрально-базилярном бассейнах, что, возможно, является компенсаторной реакцией.

При изучении морфометрических параметров по данным МРТ головного мозга размер III желудочка у исследуемой группы пациентов составил $7,1 \pm 3,5$ мм, боковых желудочков - $12,8 \pm 4,6$ мм. Статистически значимой асимметрии

боковых желудочков не выявлено. Размеры ликворных пространств были больше в группе вторично-прогрессирующего рассеянного склероза, но различия не достигали уровня статистической значимости. Диаметр очагов демиелинизации варьировал от $2,6 \pm 0,9$ до $13,6 \pm 5,7$ мм. Перивентрикулярная локализация была выявлена у всех больных РС, несколько реже очаги определялись юкстакортикально и субтенториально. В результате исследования взаимосвязи между радиологическими и гемодинамическими показателями методом корреляционного анализа у больных рассеянным склерозом снижение скоростных показателей мозгового кровотока в вертебрально-базилярном бассейне сопровождается расширением ликворных пространств, что отражает развитие атрофических изменений головного мозга. Выявлена зависимость размеров боковых желудочков и III желудочка от линейной скорости кровотока в основной артерии ($R = -0,58; p = 0,012$ и $R = -0,61; p = 0,015$ соответственно) и от линейной скорости кровотока в интракраниальных сегментах позвоночных артерий ($R = -0,54; p = 0,021$; $R = -0,76; p = 0,001$). Атрофия мозга при рассеянном склерозе развивается за счет нейродегенерации. Патологическая основа атрофии при РС, предположительно, связана с потерей миелина и аксонов, дегенерацией нейронов, гибелью олигодендроцитов. Предполагаются и другие причины, не связанные с воспалением и демиелинизацией, возможно, снижение скоростных показателей мозгового кровотока является одним из механизмов развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе. При проведении корреляционного анализа между показателями мозгового кровотока и размерами очагов статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Следующей задачей исследования являлось проведение анализа ассоциации выявленных гемодинамических нарушений с полиморфными вариантами генов *TNFA*, *IL-18*, *CD40* с помощью анализа частоты встречаемости генотипов и отдельных аллелей в исследуемых группах пациентов и линейного регрессионного анализа. Распределение генотипов исследованных полиморфизмов у больных рассеянным склерозом соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга.

Установлена зависимость изменений линейной скорости кровотока в ЗМА от генотипа полиморфного локуса *rs 1800629* гена *TNF α* ($\beta = -0,398$; $SE_{\beta} = 0,180$; $p = 0,043$) (рисунок 3).

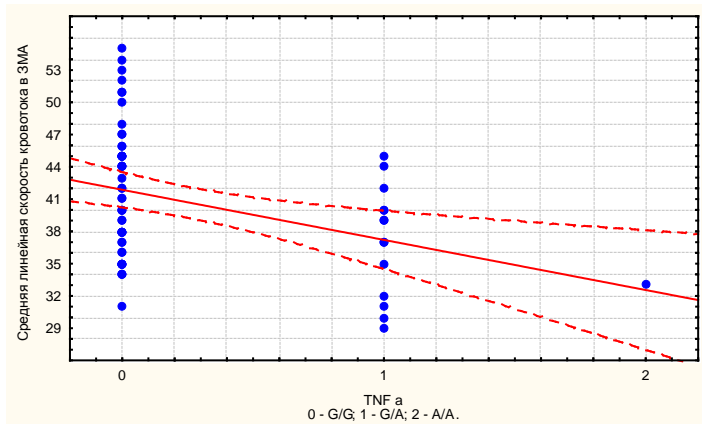


Рисунок 3.

При проведении линейного регрессионного анализа между генотипами G/G, G/C, C/C полиморфного локуса *rs187238* (*IL-18*) и скоростью кровотока по экстра- и интракраниальным артериям выявлены ассоциации данного гена с параметрами линейной скорости кровотока по передним ($\beta = -0,473$; $SE_{\beta} = 0,172$; $p = 0,012$) и средним мозговым артериям ($\beta = -0,448$; $SE_{\beta} = 0,172$; $p = 0,031$) (рисунок 4).

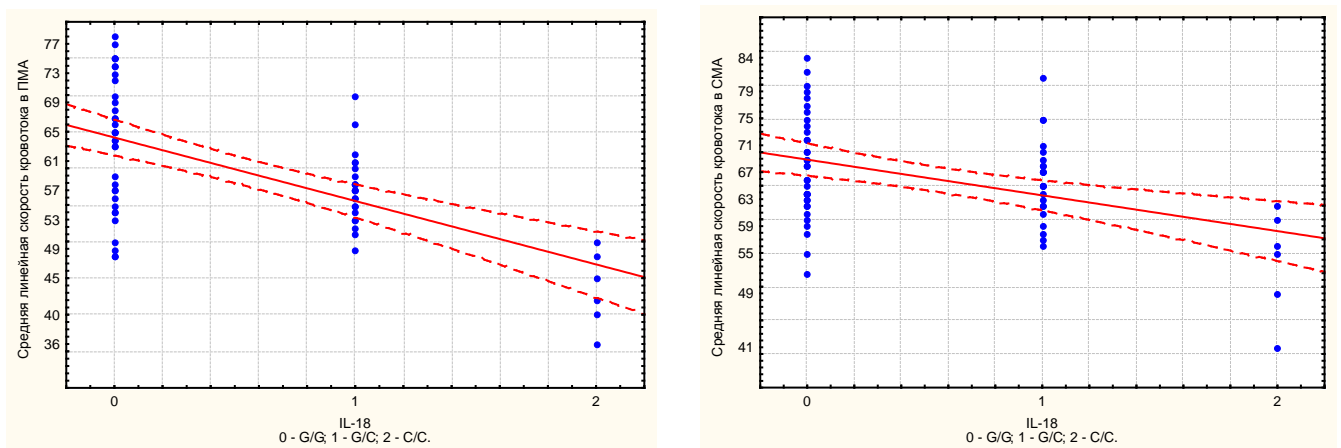


Рисунок 4.

При анализе генотипов T/T, T/C, C/C полиморфного локуса *rs6074022* гена *CD40* ассоциаций не выявлено ни с одним количественным параметром церебральной гемодинамики.

Таким образом, тенденция к снижению линейной скорости кровотока в задних мозговых артериях отмечена у носителей более редкого аллеля А (генотип G/A и A/A) полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNF α* . Учитывая, что снижение скоростных параметров мозгового кровотока сопровождается расширением ликворных пространств, вследствие атрофических изменений головного мозга, то у носителей аллеля А полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNF α* возможно раннее развитие нейродегенеративных изменений.

Ранее проведенное исследование выявило ассоциацию генотипа C/C и аллеля С полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18* с быстро прогрессирующим рассеянным склерозом (Делов Р.А. и соавт., 2013), соответственно носительство аллеля G является благоприятным прогностическим признаком. Повышение линейной скорости кровотока в передних и средних мозговых артериях преобладает у носителей аллеля G полиморфного локуса *rs187238* гена *IL-18*, что подтверждает возможность более выраженной компенсаторной реакции у данной группы больных.

ВЫВОДЫ

1. Повышение линейной скорости кровотока в передних и средних мозговых артериях характерно для больных рассеянным склерозом независимо от типа течения. Особенностью церебральной гемодинамики при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе является снижение линейной скорости кровотока в основной артерии и интракраниальных сегментах позвоночных артерий.
2. Быстрый темп прогрессирования заболевания отличает увеличение скоростных показателей мозгового кровотока в артериях, как каротидного, так и вертебрально-базилярного бассейнов.
3. Частые обострения при непродолжительной первой ремиссии сопровождаются увеличением линейной скорости кровотока в передних мозговых артериях ($p=0,013$), задних мозговых артериях ($p=0,037$), основной арте-

- рии ($p=0,004$) и интракраниальных сегментах позвоночных артерий ($p=0,005$).
4. Средняя линейная скорость кровотока в ЗМА коррелирует с баллом по шкале EDSS ($R= -0,64$; $p=0,023$) в группе с длительной первой ремиссией. Структурные изменения брахиоцефальных артерий не выявлены у больных рассеянным склерозом.
 5. Снижение скоростных параметров церебрального кровотока в основной артерии и интракраниальных сегментах позвоночных артерий сопровождается расширением ликворных пространств, вследствие атрофических изменений головного мозга.
 6. Аллель G полиморфного локуса *rs187238 IL-18* ассоциирован с увеличением показателей линейной скорости кровотока по передним ($p=0,012$) и средним мозговым артериям ($p=0,031$). Снижение линейной скорости кровотока в задних мозговых артериях отмечено у носителей редкого аллеля A (генотип G/A и A/A) полиморфного локуса *rs1800629* гена *TNF α* ($p=0,043$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования характера течения заболевания целесообразно определять параметры мозгового кровотока у больных рассеянным склерозом путем включения в комплекс обследования пациентов транскраниальной доплерографии и дуплексного сканирования церебральных артерий.
2. Исследовать скоростные показатели церебральной гемодинамики при определении тактики ведения пациентов. Наличие снижения линейной скорости кровотока в артериях вертебрально-базиллярного бассейна при вторично-прогредиентном течении рассеянного склероза обосновывает целесообразность включения в алгоритм лечения препаратов, улучшающих кровоснабжение головного мозга и лекарственных средств, обладающих нейропротективным действием.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маркс Е.А. Клинико – электрофизиологическая и молекулярно – генетическая характеристика течения ремитирующего рассеянного склероза / Е.А. Маркс, Р.А. Делов // материалы первой всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века». - Москва, 2012. – С. 135-136.
2. Клинико – электрофизиологические и молекулярно – генетические параллели в оценке течения ремитирующего рассеянного склероза / Е.А. Маркс, Р.А. Делов, А.С. Рождественский и др. // Современная медицинская наука. – 2013. - № 1-2. – С. 135-143.
3. Клинико – электрофизиологическая характеристика течения ремитирующего рассеянного склероза / Е.А. Маркс, Р.А. Делов, А.С. Рождественский и др. // Новые диагностические технологии на службе здравоохранения: сб. науч-прак. работ / БУЗОО «Клинический диагностический центр». - Омск, 2013. – С. 185-186.
4. Маркс Е.А. Изменения церебральной гемодинамики у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза / Е.А. Маркс, Р.А. Делов, А.С. Рождественский // Новые диагностические технологии на службе здравоохранения: сб. науч-прак. работ / БУЗОО «Клинический диагностический центр» - Омск, 2013. – С. 210-212.
5. Анализ влияния некоторых полиморфных локусов иммунокомпетентных генов на клинические проявления рассеянного склероза в славянской этнической группе / Е.А. Маркс, Е.В. Ханох, Р.А. Делов и др. // Современная медицинская наука. – 2013. - № 3. – С. 101-110.
6. Клинико-генетические особенности раннего дебюта рассеянного склероза / Е.А. Маркс, А.В. Какуля, А.С. Рождественский и др. // Современная медицинская наука. – 2013. - № 3. – С. 93-100.
- 7. Клинико-электрофизиологическая и молекулярно-генетическая характеристика течения ремитирующего рассеянного склероза / Е.А. Маркс,**

Р.А. Делов, А.С. Рождественский и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2013. - № 10. – С. 55-59.

8. Маркс Е.А. Состояние церебральной гемодинамики у больных рассеянным склерозом: есть ли спондилогенные влияния? / Е.А. Маркс, А.С. Рождественский, Р.А. Делов // Мануальная терапия. – 2013. - № 4 (52). – С. 59-63.

9. Церебральная гемодинамика при полиморфизмах иммунокомпетентных генов у больных рассеянным склерозом / Е.А. Маркс, Р.А. Делов, А.С. Рождественский и др. // Доктор.Ру. – 2014. - № 9 (97). – С. 40-43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТП – быстрый темп прогрессирования

ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПР – длительная первая ремиссия

ЗМА – задняя мозговая артерия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТП – медленный темп прогрессирования

НПР – непродолжительная первая ремиссия

ОА – основная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ПА – позвоночная артерия

ПМА – передняя мозговая артерия

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

СМА – средняя мозговая артерия

СП – скорость прогрессирования

ТКДГ – транскраниальная доплерография

УТП – умеренный темп прогрессирования

ФНО- α (TNF α) – фактор некроза опухоли - альфа

ЦНС – центральная нервная система

CD40 – рецептор антигенпрезентирующих клеток

EDSS – (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала оценки степени инвалидизации

HLA – главная система гистосовместимости

IL – интерлейкин

МАРКС ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ
КЛИНИКО-РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 15.06.2015г.