

ШАВУРОВ
ВАДИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург
2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Соколова Мария Георгиевна

Официальные оппоненты: Емелин Андрей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор, доцент
кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-
медицинская академия им. С.М. Кирова»
Минобороны России

Скрипченко Елена Юрьевна
доктор медицинских наук, доцент, заведующая
научно-исследовательским отделом нейроинфек-
ций и органической патологии нервной системы
ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфек-
ционных болезней Федерального медико-биологи-
ческого агентства России»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им.
акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в __ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 в ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Наследственные экстрапирамидные заболевания – это группа гетерогенных болезней центральной нервной системы, с преимущественным поражением экстрапирамидной и мозжечковой системы (Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., 2019, 2021). Болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, торсионная дистония, эссенциальный тремор характеризуются различными типами нарушений движений и объединяются в мировой литературе термином «movement disorders» (Rajan S., 2019). Наследственные экстрапирамидные заболевания до настоящего времени остаются малокурабельными, имеют прогрессирующее течение и приводят больных к тяжелой степени инвалидизации (Помников В.Г., Пенина Г.О., Прохоров А.А., 2017, 2022). В настоящее время достигнут прогресс в понимании основных патогенетических факторов, вызывающих наследственные экстрапирамидные заболевания (Ветчинова А.С., Капкаева М.Р., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. 2023, 2024). Активно изучается вклад различных патологических каскадов, которые запускаются генетически обусловленной гибелью нейронов в центральной нервной системе при наследственных заболеваниях (Sopova K., 2014; Williams-Gray C.H., 2016; Ransohoff R.M. 2016; Karpenko M.N., 2018; Haberfehlner H., 2020; Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Lebedeva O.S., Li Wen, 2023).

Степень разработанности темы исследования

Установлена роль факторов, провоцирующих воспаление и способствующих развитию заболеваний нервной системы (Литвиненко И.В. с соавт., 2017, 2022; Карчевская А.Е. с соавт., 2023). Отмечена роль эксайтоксичности и повышенной активации глутаматных NMDA-рецепторов при болезни Гентингтона (Клюшников С.А., 2020, 2022). Выявлен дисбаланс центральных нейротрансмиттеров при торсионной дистонии (Белоусова А.А., 2020). Актуальным направлением остается изучение факторов, способствующих гибели нейронов центральной нервной системы, среди которых можно отметить

воспаление. Нейродегенеративный процесс в ЦНС приводит к активации иммунологически релевантных генов, которые объединяют иммунную и нервную системы (Klionsky D.J., 2022). Определено, что в нервной ткани даже невыраженные провоспалительные сигналы стимулируют синтез воспалительных медиаторов и высвобождение хемокинов (Thier S., Lorenz D., 2020; Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., 2022). В то же время, известно, что жизнеспособные нейроны препятствуют запуску иммунологически релевантных генов, а стимуляция врожденного иммунного ответа в ЦНС может вызывать выработку нейротрофических факторов, снижающих уровень воспаления, обеспечивая восстановление нервной ткани (Ross O.A., Conneely K.N., 2020).

Цель исследования

Улучшить диагностику процесса нейровоспаления в структурах головного мозга при наследственных экстрапирамидных заболеваниях с определением диагностических критериев.

Задачи исследования

1. Определить концентрации белков воспаления (фактор некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6) в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа.
2. Оценить активность процесса апоптоза у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями по уровню содержания белков апоптоза (p53 и Bcl2) и в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа.
3. Определить уровень глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга в плазме крови пациентов с помощью иммуноферментного анализа.
4. Уточнить изменения в сетчатке у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями на основе проведения оптической когерентной томографии глазного яблока.
5. Определить диагностические критерии нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях с учетом данных клинико-неврологического, лабораторного и нейроофтальмологического исследования.

Научная новизна исследования

Доказано наличие процесса воспаления в структурах головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями при проведении комплексного клинико-неврологического, нейроофтальмологического и лабораторного исследования с определением концентрации белков воспаления, апоптоза, глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга ($p < 0,005$).

Выявлено изменение концентрации в плазме крови белков воспаления (фактор некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6) и белков апоптоза (p53 и Bcl2) на фоне высокого уровня глиального нейротрофического фактора и низкой концентрации нейротрофического фактора головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями.

Установлено наличие изменений сетчатки глазного яблока у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями старше 60 лет в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон сетчатки с помощью метода оптической когерентной томографии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

У пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями возникает воспаление в структурах головного мозга, которое проявляется повышенным синтезом глиального нейротрофического фактора, увеличением концентрации фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6 ($p < 0,005$).

Выявлено изменение нейротрофической регуляции у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями в виде снижения уровня нейротрофического фактора головного мозга и повышения концентрации белков апоптоза (p53 и Bcl2).

Установлено, что изменения на сетчатке глазного яблока в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток, толщины сетчатки в макулярной зоне и толщины нервных волокон сетчатки возникают при

длительном течении болезни на фоне прогрессирования нейродегенеративного заболевания центральной нервной системы у пациентов старше 60 лет, которые можно использовать в качестве диагностических маркеров процесса нейровоспаления.

Методология и методы исследования

В процессе научного исследования проводился анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению проблемы патогенеза и диагностики наследственных экстрапирамидных заболеваний и роли факторов воспаления и нейротрофинов в процессе нейродегенерации.

Для решения задач диссертационного исследования был проведен сбор и анализ жалоб пациентов, оценка неврологического статуса, уровней факторов некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, глиального нейротрофического фактора и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови и результатов нейроофтальмологического исследования.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу.

Объект исследования – пациенты с наследственными экстрапирамидными заболеваниями (n=60), контрольная группа здоровые добровольцы (n=30).

Предмет исследования – оценка процесса воспаления в структурах головного мозга и выявление факторов, влияющих на его активность.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями отмечается изменение в регуляции иммунных ответов в ЦНС вследствие повышенного синтеза цитокинов фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 на фоне высоких концентраций глиального нейротрофического фактора и белков апоптоза (p53 и Bcl2).

2. Повышение активности воспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6) связано с нарушением в системе регуляции нейротрофинов – увеличением концентрации глиального нейротрофического фактора и снижением концентрации нейротрофического фактора головного мозга, способствующих активации нейроглии.

3. Изменения сетчатки глазного яблока в виде снижения показателей толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки и толщины сетчатки в макулярной зоне возникают при длительном течении болезни у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, что может являться маркером прогрессирования дегенеративного процесса в ЦНС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности и обоснованность результатов исследования подтверждаются необходимым объемом выборки, адекватно поставленными целями и задачами, грамотным статистическим анализом. Материалы диссертации доложены и обсуждены: научная конференция «Медицина и общество в эпохи мира и войны: аспекты взаимодействия» (Санкт-Петербург, 2020), XXVII Всероссийской конференции молодых ученых "Актуальные проблемы биомедицины - 2021" (Санкт-Петербург, 2021), 9-ая научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023), XXIV международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023), Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию образования ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России «Профилактическая и клиническая медицина 2021» (Санкт-Петербург, 2021); Конгресс с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022, 2023); XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023); Конгресс неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2023).

Официальная апробация результатов диссертационного исследования проведена на заседании проблемной комиссии «Нервные и психические болезни»

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ (протокол №2 от 4 апреля 2022 г.).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы, имеющие научно-практическое значение, используются в лечебно-диагностическом процессе на неврологических отделениях ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», внедрены в учебный процесс кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ.

Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личное участие автора в выполнении исследования

Автор совместно с научным руководителем участвовал в формировании научной гипотезы, дизайна исследования, определении цели и задач, составление аналитических анкет, в сборе и обработке набранного материала, интерпретации полученных данных. Анализировались данные исследования сетчатки глаза пациентов и представителей контрольной группы методом оптической когерентной томографии (ОКТ).

Автор самостоятельно осуществлял математическую и статистическую обработку результатов, анализировал полученные данные, сформулировал выводы, практические рекомендации, написал текст диссертации и автореферата, подготовил слайды для апробации и защиты. Более 90% составил общий вклад автора в выполненное диссертационное исследование.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 134 страницах машинописного текста, содержит введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, приложения, список литературы, включающей 217 источников, из них 120

отечественных и 97 зарубежных. Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 36 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертационное исследование вошли 60 пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями, находящихся на обследовании и лечении на базах ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ за период 2015-2022 годы. Возраст был от 18 до 80 лет, среди них женщин - 28, мужчин – 32 человек. Пациенты наследственными экстрапирамидными заболеваниями имели следующие диагнозы: болезнь Гентингтона (БГ), эссенциальный тремор (ЭТ), болезнь Паркинсона (БП), торсионная дистония (ТД) составляли основную группу (Таблица 1). Группа контроля - 30 здоровых добровольцев.

Таблица 1 – Характеристика обследуемых пациентов по нозологии и полу

Заболевание	Код МКБ-10	Пол		Количество пациентов абс. (%)
		жен.	муж.	
Основная группа (n = 60)				
болезнь Гентингтона	G10	14	8	22 (37%)
эссенциальный тремор	G25	10	4	14 (23%)
болезнь Паркинсона	G20	8	8	16 (27%)
торсионная дистония	G24	5	3	8 (13%)

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу и возрасту: Pearson Chi-square -p=0,7877, M-L Chi-square p=0,7876. Критерии включения для основной группы и группы сравнения были: возраст 18-80 лет, наличие подтвержденного диагноза молекулярно-генетическим исследованием. Согласно стандарту проведения, неврологический осмотр включал изучение жалоб, анамнеза жизни и болезни пациента, неврологического статуса (Яхно Н.Н.

и соавт., 2003; Скоромец А.А. и соавт., 2007; Триумфов А.В., 2007; Михайленко А.А., 2012).

С целью оценки двигательных нарушений использовалась шкала двигательной активности по индексу мобильности Ривермидт (RMI). Все пациенты проходили тестирование когнитивных функций по шкале краткой оценки психического статуса (MMSE), использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и оценивались степени инвалидизации и качества жизни по модифицированной шкале Рэнкин (mRS).

У всех пациентов исследуемых групп ($n = 90$) были определены иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови уровни белков воспаления: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6; белков, регулирующих апоптоз (белок p53, белок Bcl2); нейротрофических факторов: глиального нейротрофического фактора (ГНТФ), нейротрофического фактора головного мозга (ФРГМ). Производили забор венозной крови натощак в утренние часы в объеме 10 мл. Использовали наборы фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения: ФНО- α - 8,1 пг/мл; ИЛ-1 – 4,9 пг/мл; ИЛ-6 – 7 пг/мл; белков p53 и Bcl2 соответственно 0,33 Е/мл и 0,5 нг/мл, ГНТФ – 5 пг/мл, ФРГМ — 20 пг/мл.

Методом оптической когерентной томографии (томограф RTVue-100 XR (Optovue, США)) было проведено исследование зрительного нерва и сетчатки глаза у 30 пациентов. Визуализация сетчатки и заднего отрезка глаза обеспечивалась низкокогерентными лучами инфракрасного света с длиной волны 830 нм. Оценивались следующие показатели: общая толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки (ОТСГК); толщина нервных волокон сетчатки (ТНВС); толщина сетчатки в макулярной зоне (ТСМЗ) (мкм). Критериями исключения было наличие значимой офтальмологической патологии (глаукома, возрастная макулодегенерация, ретиношизис, ретинальные кисты и др.).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено у пациентов с болезнью Гентингтона было выявлено CAG-повторов в гене HTT: 36-39 повторов ($n=10$), 40-49 повторов ($n=8$), больше 50 повторов ($n=4$); у пациентов с

эссенциальным тремором был выявлен аутосомно-доминантный тип наследования в локусе ETM1 на хромосоме 3q13 (n=8); в локусе ETM2 на хромосоме 2p24.1 (n=4) и в локусе ETM3 на хромосоме 6p23 (n=2). У пациентов торсионной дистонией аутосомно-доминантный тип наследования мутация в локусе TOR1F на хромосоме 9q34 (n=8). При болезни Паркинсона: делеция в гене LRRK2 на хромосоме 12q12 (PARK8) (n=9), дупликация в гене PARKIN на хромосоме 6q25.2-27 (PARK2) (n=6) и дупликации гена PARK7 (DJ1) в локусе 1p36 (PARK7) (n=1).

Результаты диссертационного исследования вносились в индивидуальные регистрационные карты, а также в электронную базу данных программы Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка осуществлялась согласно рекомендациям по статистическому анализу для медико-биологических исследований (Крючков Н.А. и соавт., 2006). Для проведения статистической обработки результатов использовалась программа STATISTICA for Windows (StatSoft Inc, версия 10 – США).

Результаты собственных исследований

Результаты клинико-неврологического обследования

Пациенты наследственными экстрапирамидными заболеваниями предъявляли жалобы на расстройства в двигательной сфере: скованность (27%), ухудшение походки (82%), неустойчивость при ходьбе (43%), нарушение осанки (70%), дрожание в руках (38%), непроизвольные движения (100%), слюнотечение (8%), быстрая утомляемость (64%), снижение памяти (17%), нарушение сна (37%) ($p < 0,005$).

В неврологическом статусе у пациентов были выявлены следующие симптомы: общемозговые симптомы, нарушения в двигательной сфере, расстройства чувствительности по полиневритическому типу, рефлексы орального автоматизма, синдром мозжечковой атаксии, нарушения вегетативной иннервации ($p < 0,005$).

При неврологическом осмотре выявлены следующие синдромы: синдром двигательных расстройств: гиперкинетически-гипотонический синдром – (73%),

гипокинетически-гипертонический синдром (27%), цефалгический синдром (12%), астено-невротический синдром (29%), синдром чувствительных расстройств по полиневритическому типу (7%), обсессивно-конвульсивные расстройства (66%) случаев.

У 22 пациентов с болезнью Гентингтона средний возраст составлял 46 ± 7 года. Длительность заболевания – 7 ± 1 год, длительность терапии – 1 ± 2 года. У 6 больных (27%) хореический гиперкинез был умеренно выраженный, 16 пациентов (72%) имело выраженную степень двигательных нарушений. У 18 пациентов с БГ тонус был низкий, у 4 была отмечена ригидная форма. По шкале (HADS) пациенты БГ имели: легкую степень тревоги – в 4 (18%) случаев, умеренную – 7 (32%), выраженную – 11 (50%). У 3 пациентов отмечалась субклинически выраженная депрессия (14%), у 9 (41%) – клинически выраженная. По шкале MMSE были выявлены у 13 пациентов (59%) легкие когнитивные нарушения, у 9 пациентов (41%) умеренные когнитивные нарушения. По шкале Рэнкин 1 балл имели – 3 пациента, 2 балла – 11 пациентов, 3 балла – 5 пациентов, 4 балла - 3 пациента. Моторная активность по индексу Ривермидт составляла $36,4 \pm 5,4$.

Среди 14 пациентов с эссенциальным тремором возраст пациентов составлял 30 ± 7 года, возраст дебюта заболевания был 28 ± 8 лет, длительность болезни 5 ± 3 года, время терапии 4 ± 1 год. У 8 (57%) пациентов отмечалась локальная форма, у 6 (43%) генерализованная форма гиперкинеза. Степень выраженности двигательных нарушений была в виде легких у 60% пациентов и умеренных у 40% пациентов. По шкале MMSE был выявлен у 1 пациента (7%) легкие когнитивные нарушения. По шкале HADS у пациентов отмечалась легкая степень тревоги в 40% случаев пациентов и в 20% случае субклинически выраженная депрессия. По шкале Рэнкин 1 балл – 7 пациентов, 2 балла – 4 пациентов, 3 балла – 2 пациентов, 4 балла - 1 пациент имели по шкале. Моторная активность по индексу Ривермидт составляла 12 ± 2 .

Среди пациентов с болезнью Паркинсона ($n=16$) были выделены следующие формы: акинетико-ригидно-дрожательная форма (85%), акинетико-ригидная

форма заболевания (12%), дрожательная форма (3%). Возраст пациентов с болезнью Паркинсона составлял (73 ± 7 года) с дебютом заболевания (50 ± 8 лет). По Шкале Рэнкин 8 пациентов имели – 3 балла, 6 пациента – 2 балла и 2 пациента - 1 балл. Моторная активность по индексу Ривермидт составляла $36,4 \pm 5,4$. По шкале MMSE были выявлены у 10 пациентов (66%) легкие когнитивные нарушения, у 6 пациентов (34%) умеренные когнитивные нарушения. По шкале HADS у пациентов отмечалась легкая степень тревоги у 7 (25%) пациентов и в 9 (75 %) случае субклинически выраженная депрессия.

Пациентов с торсионной дистонией под наблюдением было 8 человек, средний возраст 26 ± 4 года, локальная форма наблюдалась у 5 (63%) человек, генерализованная форма у 3 (37%) случаев. Когнитивных расстройств не выявлялось. У всех пациентов наблюдалась эмоциональная расторможенность, по шкале HADS была выявлена выраженная личностная и ситуационная тревожность и выраженная клиническая депрессия. По шкале Рэнкин 1 балл – 6 пациентов, 2 балла – 2 пациента, 3 балла и выше пациентов не наблюдалось. Моторная активность по индексу Ривермидт составляла 13 ± 1 .

Результаты лабораторного исследования

Результаты лабораторного исследования сыворотки крови на содержание: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, белков p53 и Bcl2, ГНТФ и ФРГМ у пациентов, представляющих различные нозологические формы НЭПЗ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения белков воспаления, апоптоза и нейротрофинов в сыворотки крови у пациентов с НЭПЗ

Показатель среднее значение	БГ	БП	ЭТ	ТД	контроль	p
1	2	3	4	5	6	7
ИЛ-1 пг/мл	14,21	19,42	8,53	11,32	3,50	$p < 0,005$
ИЛ-6 пг/мл	13,31	18,31	10,32	12,41	5,80	$p < 0,005$

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
ФНО- α (пг/мл)	70,51	94,88	46,42	60,72	15,40	$p < 0,005$
Белок Bcl2 (нг/мл)	89,25	134,0	44,5	54,32	1,20	$p < 0,005$
Белок p53 (Е/мл)	65,4	88,6	10,0	39,5	0,75	$p < 0,005$
ФРГМ (пг/мл)	17320	13991	18275	17643	27358	$p < 0,005$
ГНТФ (пг/мл)	367,3	496,4	350,0	364,2	235,3	$p < 0,005$

Концентрации белков, участвующих в процессе воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), белков апоптоза и нейротрофинов (ФРГМ и ГНТФ) в сыворотке крови пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями, имеют статистически значимы различия в сравнение с контрольной группой ($p < 0,005$), что позволило в дальнейшем, учитывая наследственный характер развития заболеваний, поражение общей морфо-функциональной системы – экстрапирамидной системы, объединить данных пациентов в единую основную группу для проведения дальнейшего изучения полученных данных.

Концентрации белков, участвующих в процессе воспаления и апоптоза (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, белок Bcl2, белок p53), в плазме крови пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями имели статистически значимы различия, у пациентов основной группы было выявлено достоверное увеличение концентрации в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Содержание ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, белка Bcl2, белка p53 в плазме крови (пг/мл), Me[Q25; Q75]

Белок	Основная группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)	p
ИЛ-1	14,00 [8,53; 19,42]	3,50 [2,15; 4,75]	$p < 0,005$
ИЛ-6	14,31 [10,32; 18,31]	5,80 [4,33; 7,25]	$p < 0,005$
ФНО- α	70,70 [46,42; 94,88]	15,40 [10,17; 20,55]	$p < 0,005$
Белок Bcl2 (нг/мл)	89,25 [44,5; 134,0]	1,2 [0,1; 2,3]	$p < 0,005$
Белок p53 (Е/мл)	49,3 [10,0; 88,6]	0,75 [0,1; 1,4]	$p < 0,005$

Концентрация глиального нейротрофического фактора в плазме крови у пациентов НЭПЗ была статистически значимо выше (394,5), чем в контрольной группе (235,3) ($p < 0,005$), содержание фактора роста головного мозга в плазме крови у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями была статистически значимо ниже (16133), чем в контрольной группе (27358) ($p < 0,005$).

Результаты обследования пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями по данным оптической когерентной томографии

Оптическая когерентная томография была выполнена у 30 пациентов. При сравнении толщины сетчатки в макулярной зоне, общей толщины слоя ганглионарных клеток и толщины нервных волокон сетчатки между показателями ОКТ основной и контрольной групп статистически значимых различий не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4 – Параметры оптической когерентной томографии у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями

Показатель (нм)	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
толщина сетчатки в макулярной зоне	275,56 ± 17,43	287,57 ± 12,33	p=0,575891
общая толщина слоя ганглионарных клеток	93,14 ± 12,54	95,41 ± 11,70	p=0,895152
толщина нервных волокон сетчатки	102,15 ± 14,34	103,60 ± 11,52	p=0,937435

Сопоставление данных ОКТ (ТСМЗ, ОТСГК и ТНВС) у пациентов исследуемых групп показал, что значение параметров ОТСГК, ТСМЗ, ТНВС в основной группе имел наименьшие показатели среди пациентов пожилого возраста. Вследствие этого был проведен корреляционный анализ, рассчитанный для пары показателей (коэффициент корреляции Спирмена). Была выявлена сильная отрицательная связь между данными ОТКСГ, ТСМЗ и возрастом пациентов основной группы (Рисунок 1).

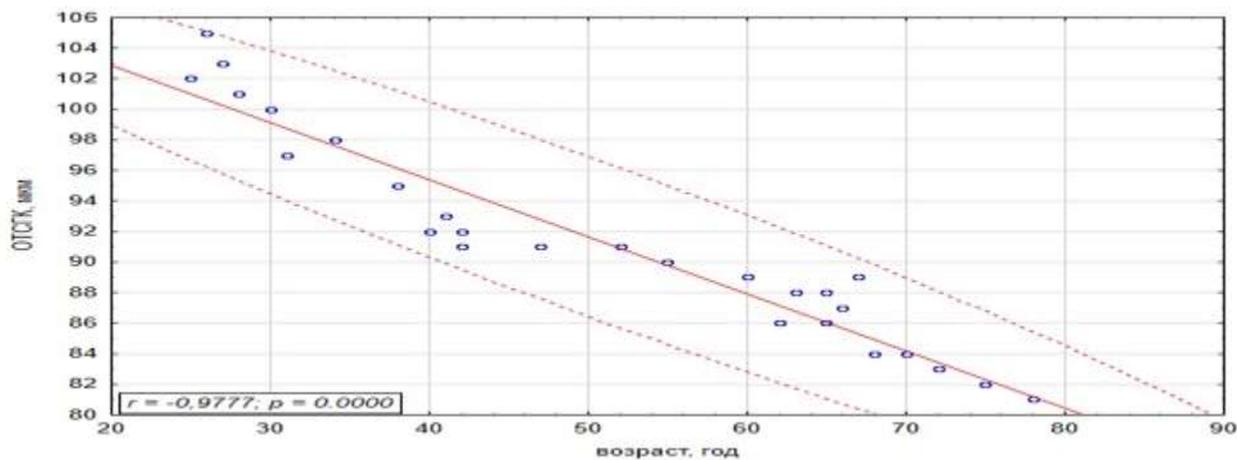


Рисунок 1 – Графическая оценка связи между возрастом пациентов в основной группе и значением показателя общей толщины слоя ганглионарных клеток сетчатки (ОТСГК) (мкм) по данным оптической когерентной томографии.

Сопоставление данных лабораторного исследования у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями выявил сильную корреляционную связь между концентрациями ИЛ-1 ($r=0,9271$; $p=0,00000$), ИЛ-6 ($r=0,9345$; $p=0,00000$), ФНО- α ($r=0,78770$ при $p\leq 0,005$) и концентрацией ГНТФ в сыворотке крови. Коэффициент корреляции Спирмена указан на графике между показателями ГНТФ и ФНО- α (Рисунок 2).

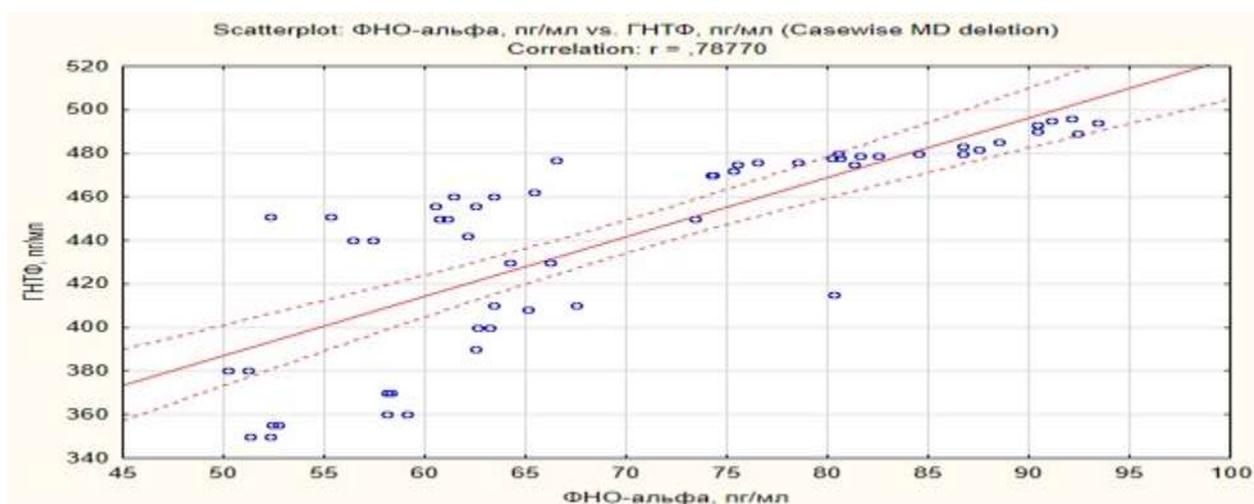


Рисунок 2 – Графическая оценка связи концентрации ФНО- α и концентрации глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) в сыворотке крови у пациентов основной группы.

Из графика видно, что между переменными присутствует сильная корреляция ($r=0,78770$ при $p \leq 0,005$), то есть у пациентов НЭПЗ на высоких концентрациях в крови ФНО-альфа будем ожидать высокий уровень ГНТФ. Этот результат подтверждает нашу гипотезу о взаимосвязи между ФНО-альфа и ГНТФ у пациентов НЭПЗ. Высокие концентрации ГНТФ указывают на активность глиальных клеток головного мозга, которые способны синтезировать цитокины, запуская и поддерживая процесс воспаления в структурах ЦНС.

На рисунке 3 представлена диаграмма рассеяния, отражающая корреляцию показателей ФРГМ и ГНТФ.

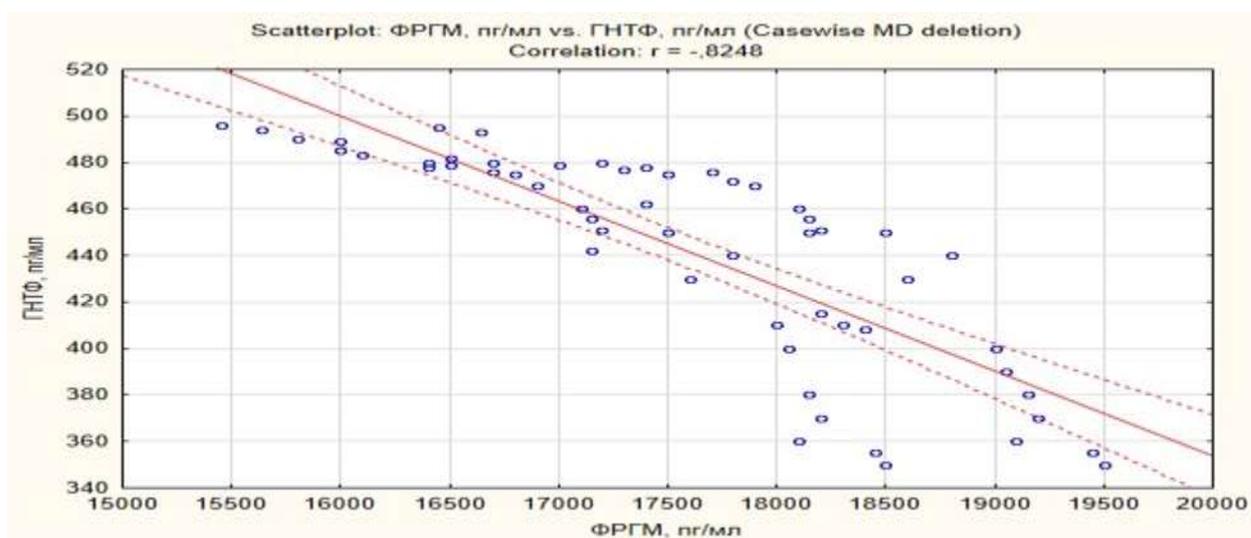


Рисунок 3 – Графическая оценка связи между концентрацией фактора роста головного мозга (ФРГМ) и концентрацией глиального нейротрофического фактора (ГНТФ) в плазме крови у пациентов основной группы.

Из графика (Рисунок 3) видно, что между переменными присутствует сильная отрицательная корреляция ($r=-0,8248$ при $p \leq 0,005$), то есть при низких значениях ФРГМ будем ожидать высокий уровень ГНТФ. Таким образом полученный результат подтверждает нашу гипотезу о роли ФРГМ, который противодействует процессу воспаления в структурах ЦНС и при его низких концентрация происходит активация глиальных клеток, которые способны синтезировать цитокины.

Проведен корреляционный анализ между концентрацией ФРГМ в сыворотке крови и возрастом пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями выявлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между признаками ($r = - 0,9242$; $p=0,00000$), то есть у пациентов НЭПЗ пожилого возраста будем ожидать низкий уровень ФРГМ. Этот результат подтверждает нашу гипотезу о роли ФРГМ, который имеет тенденцию к снижению концентрации у пациентов НЭПЗ при длительном течении болезни и на фоне старения организма.

Сравнительный анализ показателей белков воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), апоптоза (p53, Bcl2) и нейротрофинов (ФРГМ, ГНТФ) в плазме крови у пациентов основной группы по нозологиям выявил различия по содержанию ИЛ-1, ФНО- α , p53, Bcl2, ФРГМ и ГНТФ ($p < 0,005$). При этом наиболее выраженные изменения со стороны сравниваемых показателей наблюдались у пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона, наименее выраженные изменения у пациентов с диагнозом эссенциальный тремор (Рисунок 4).

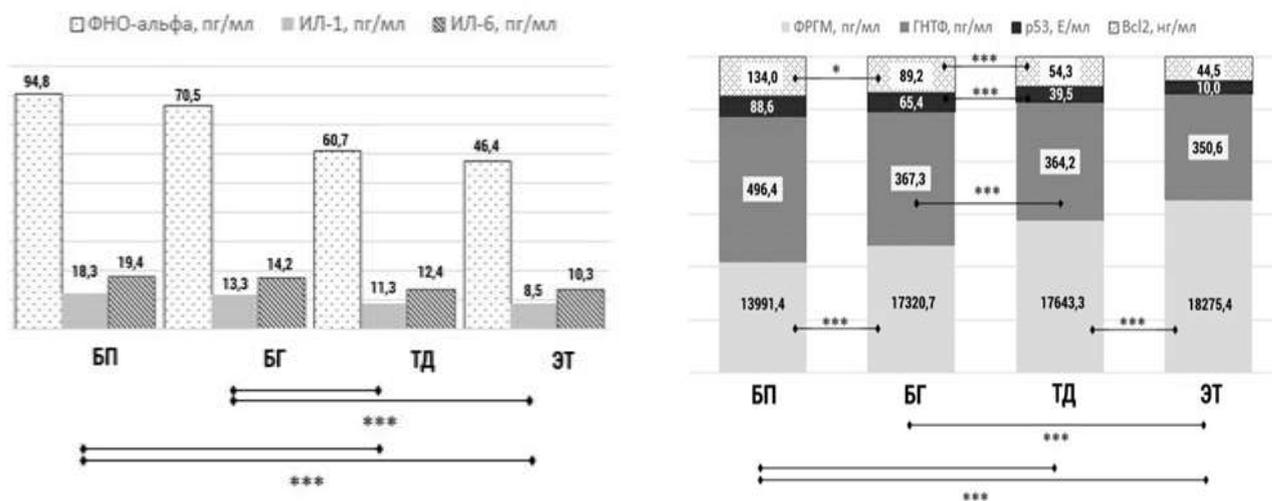


Рисунок 4 – Графическая оценка сопоставления показателей белков воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), апоптоза (p53, Bcl2) и нейротрофинов (ФРГМ, ГНТФ) в плазме крови у пациентов основной группы по нозологиям ($p < 0,005$ - ***).

Анализ полученных клинико-лабораторных данных по содержанию белков, участвующих в процессе воспаления и апоптоза, отражают патологические процессы в ЦНС у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями и не являются нозоспецифичными. На рисунке 5 предлагается алгоритм формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями (Рисунок 5).

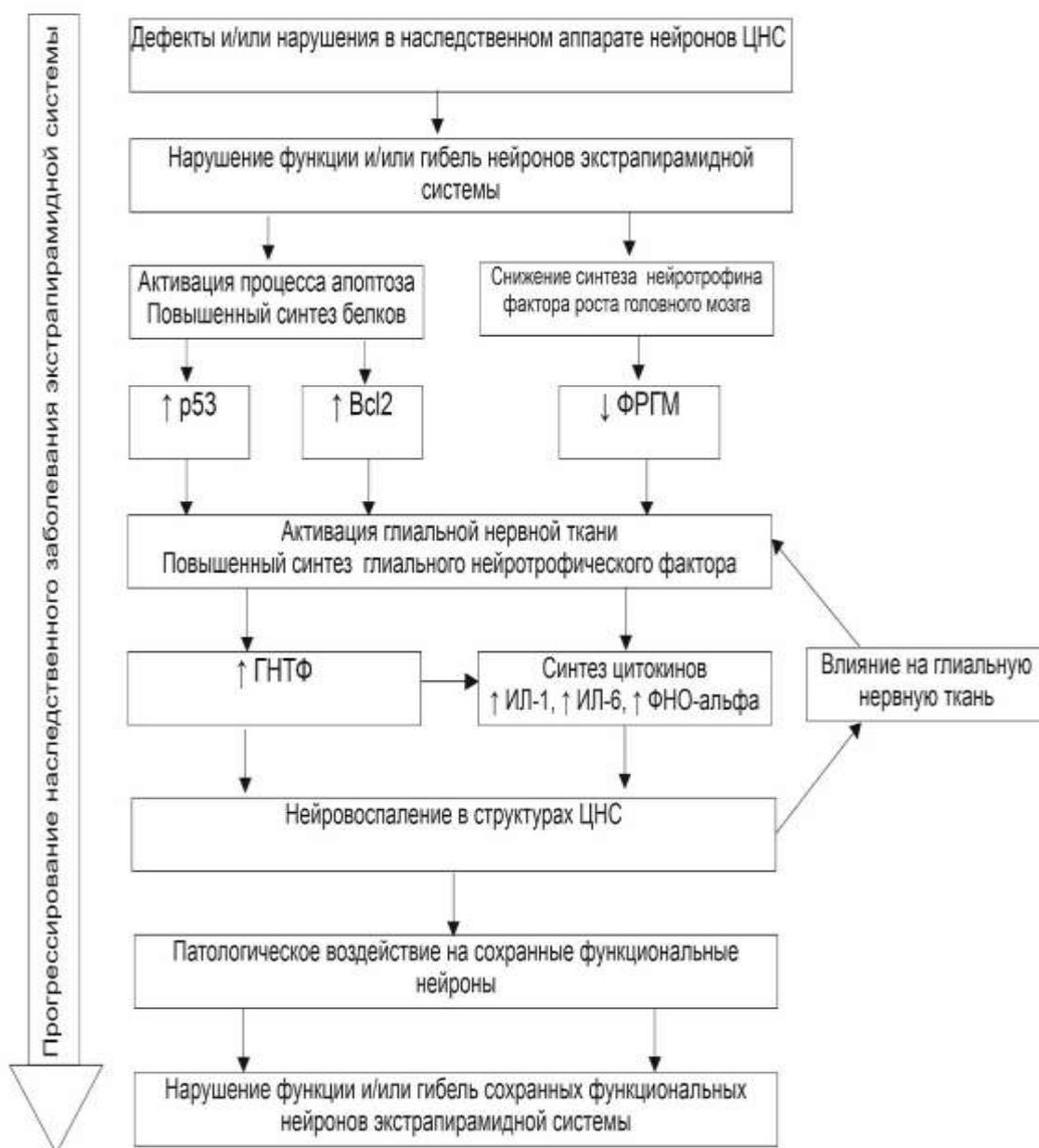


Рисунок 5 – Алгоритм формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом выявленных патогенетических механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторное исследование выявило высокие концентрации белков воспаления и ГНТФ, которое подтверждает наличие процесса воспаления в структурах экстрапирамидной системы пациентов с НЭПЗ. Отмечена сложность пептидной нейротрофической регуляции ЦНС на фоне текущего нейродегенеративного процесса. Установлено, что у пациентов с НЭПЗ имеет место увеличение концентрации ГНТФ и снижение концентрации ФРГМ в сыворотке крови. Концентрации ГНТФ указывают на высокую активность глиальных клеток, которые таким образом обеспечивают физиологическую защиту нейронов, но частичная гибель функциональных нейронов экстрапирамидной системы значительно снижает количество рецепторов, способных реагировать на глиальный нейротрофический фактор. Снижение концентрации ФРГМ может быть связано и с уменьшением количества функционирующих нейронов в ЦНС, которые погибают путем апоптоза, о чем свидетельствуют высокие концентрации белков апоптоза: p53 и Bcl2. Данные патологические механизмы: активизация апоптоза, снижение синтеза ФРГМ и увеличение ГНТФ создают внутриорганные условия для активизации синтеза воспалительных белков: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. Проведенная оптическая когерентная томография выявила у пациентов НЭПЗ пожилого возраста изменения в сетчатке глазного яблока (ОТКСГ, ТСМЗ, ТНВС), которые коррелируют с высокими концентрациями ГНТФ, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и низкими концентрациями ФРГМ, подтверждая таким образом, что данные внутриорганные факторы способны действовать на количество ганглионарных клеток и в дальнейшем могут быть использованы в качестве маркеров для динамического наблюдения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями выявлено высокое содержание в плазме крови воспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей- α (70,70 пг/мл [46,42; 94,88]), ИЛ-1 (14,00 пг/мл [8,53; 19,42]) и ИЛ-6 (14,31 пг/мл [10,32; 18,31]) ($p < 0,005$), свидетельствующих об изменении в регуляции иммунных ответов в ЦНС.

2. Повышенные уровни белков апоптоза p53 (49,3 Е/мл [10,0; 88,6]) и Bcl2 (89,25 нг/мл [44,5; 134,0]) в плазме крови пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями ($p < 0,005$) указывают на высокую активность процесса апоптоза.

3. Выявлено изменение нейротрофической регуляции: отмечено повышение концентрации глиального нейротрофического фактора (423,2 пг/мл [350,0; 496,4]) ($p < 0,005$) и снижение содержания нейротрофина фактора роста головного мозга (16133 пг/мл [13991; 18275]) ($p < 0,005$) в плазме крови у пациентов с наследственными экстрапирамидными заболеваниями.

4. Выявлено снижение показателей оптической когерентной томографии: толщины сетчатки в макулярной зоне, общей толщины слоя ганглионарных клеток и толщины нервных волокон сетчатки у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями старше 60 лет ($p < 0,005$), которые коррелируют с повышенными концентрациями белков апоптоза (p53 и Bcl2) ($r = 0,88760$ при $p \leq 0,005$), цитокинами (фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1, ИЛ-6) ($r = 0,75760$ при $p \leq 0,005$) и нейротрофическими факторами (ГНТФ и ФРГМ) ($r = -0,9822$ при $p \leq 0,005$) и ($r = 0,9705$ при $p \leq 0,005$) соответственно.

5. Выявленная сильная корреляционная связь между уровнем концентрации глиального нейротрофического фактора и концентрацией белков воспаления (фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) ($r = 0,78770$, $r = 0,82126$, $r = 0,78125$ при $p \leq 0,005$) и апоптоза (p53 и Bcl2) ($r = 0,73450$ при $p \leq 0,005$) указывает на активность глиальных нейронов на фоне нейродегенеративного процесса и позволяет рассматривать повышенный синтез глиального нейротрофического фактора и белков воспаления в качестве диагностических критериев нейровоспа-

ления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях. Разработанный алгоритм формирования процесса нейровоспаления у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом выявленных патогенетических механизмов, может быть использован для проведения корригирующей терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве диагностическими критериев процесса воспаления в структурах головного мозга у пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями необходимо учитывать концентрации в сыворотке крови белка ФНО- α (выше 46 пг/мл), ИЛ-1 (выше 8 пг/мл), ИЛ-6 (выше 16 пг/мл), белков апоптоза p53 (выше 10 Е/мл) и Bcl2 (выше 44 нг/мл), ГНТФ (выше 350 пг/мл) на фоне концентрации ФРГМ (ниже 18000 пг/мл).

2. Пациентам с НЭПЗ рекомендовано проводить иммунологическое исследование крови с определением белка ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, белков апоптоза p53 и Bcl2, ГНТФ и ФРГМ для оценки уровня воспаления в структурах головного мозга.

3. Оптическая когерентная томография целесообразно использовать как метод динамического наблюдения пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями.

4. У пациентов наследственными экстрапирамидными заболеваниями с учетом снижения содержания концентрации нейротрофина ФРГМ рекомендовано проводить курсы нейропротективной метаболической терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение факторов, способствующих прогрессированию нейродегенеративного процесса у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями, которые, по нашему мнению, являются унифицированными и поиск медикаментозных препаратов, которые будут влиять на выявленные патологические каскады, может снизить темп прогрессирования наследственного

заболевания и будет способствовать продлению периода самообслуживания пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шавуров, В.А. Оливопонтоцеребеллярная атрофия. Дегенерация и воспаление / В.И. Головкин, В.А. Шавуров // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 81–85.

2. Шавуров, В.А. Всероссийский регистр пациентов с болезнью Гентингтона, принимающих Нормокинезтин (тетрабеназин) для коррекции гиперкинетического синдрома: первые итоги / С.Н. Иллариошкин, К.М. Евдокимов, Ю.А. Селивёрстов, В.А. Шавуров [и др.] // **Нервные болезни.** – 2020. – №4. – С. 52–57.

3. Шавуров, В.А. Повышение качества жизни больных хореей Гентингтона на основе динамического наблюдения и коррекции медикаментозной терапии / В.А. Шавуров, М.Г. Соколова // Материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. Участием «Здоровье населения и качество жизни». – СПб., 2021. – С. 405–411.

4. Шавуров, В.А. Оценка активности белка Vcl2 у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями / Шавуров В.А., Соколова М.Г. // Материалы XXIII Всерос. конгр. с междунар. участием. «Давиденковские чтения». – СПб., 2021. – С. 330–331.

5. Шавуров В.А. Развитие идеи полиморфизма наследственных заболеваний С.Н. Давиденковым в годы Великой Отечественной войны / В.А. Шавуров, М.Г. Соколова// Медицина и общество в эпохи мира и войны: сборник статей. - СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. - С. 108-111.

6. Шавуров, В.А. Опыт совместного ведения больного хореей Гентингтона специалистами неврологического и стоматологического профиля с применением тетрабеназина / М.Г. Соколова, В.А. Шавуров с соавт. // **Медицинский алфавит.** – 2021. – № 22. – С. 51–54.

7. Шавуров, В.А. Роль белка P53 в процессе нейродегенерации у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями / В.А. Шавуров,

М.Г. Соколова // Материалы XXIV-ого Всерос. конгр. с междунар. участием «Давиденковские чтения». – СПб., 2022. – С. 278–279.

8. Шавуров, В.А. Определение мозгового нейротрофического фактора у пациентов с болезнью Паркинсона / В.А. Шавуров, М.Г. Соколова // Материалы XXIV-ого Всерос. конгр. с междунар. участием «Давиденковские чтения». – СПб., 2022. – С. 279–280.

9. Шавуров, В.А. Оценка активности ФНО- α у больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями / В.А. Шавуров, М.Г. Соколова // Материалы XXV-ой Всерос. конгр. с междунар. участием «Давиденковские чтения». – СПб., 2023. – С. 331–332.

10. Шавуров, В.А. Факторы, влияющие на развитие нейровоспаления при наследственных экстрапирамидных заболеваниях / В.А. Шавуров, М.Г. Соколова // Материалы XXIV-ого съезда физиологического общества им. И.П. Павлова – СПб.: Изд-во ВВМ, 2023.– 51с.

11. Шавуров, В.А. Нейровоспаление при наследственных экстрапирамидных заболеваниях, результаты клинико-лабораторного и нейроофтальмологического исследования / В.А. Шавуров, М.Г. Соколова // **Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. - Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33195>**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГ	– болезнь Гентингтона
БП	– болезнь Паркинсона
ГНТФ	– глиальный нейротрофический фактор
ИЛ-1	– интерлейкин 1
ИЛ-6	– интерлейкин 6
НЭПЗ	– наследственные экстрапирамидные заболевания
ОТСГК	– общая толщина слоя ганглионарных клеток
ТД	– торсионная дистония
ТНВС	– толщина нервных волокон сетчатки
ТСМЗ	– толщина сетчатки в макулярной зоне
ФНО- α	– фактор некроза опухоли-альфа
ФРГМ	– фактор роста головного мозга
ЭТ	– эссенциальный тремор