

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ НЕВРОЛОГИИ, ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ»**

Омельченко Руслана Ярославовна

УДК: 616.832-004.2-037-073.178-085

**РОЛЬ ДИНАМИЧЕСКОЙ МЕЖФАЗНОЙ ТЕНЗИОМЕТРИИ В
ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И
ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА**

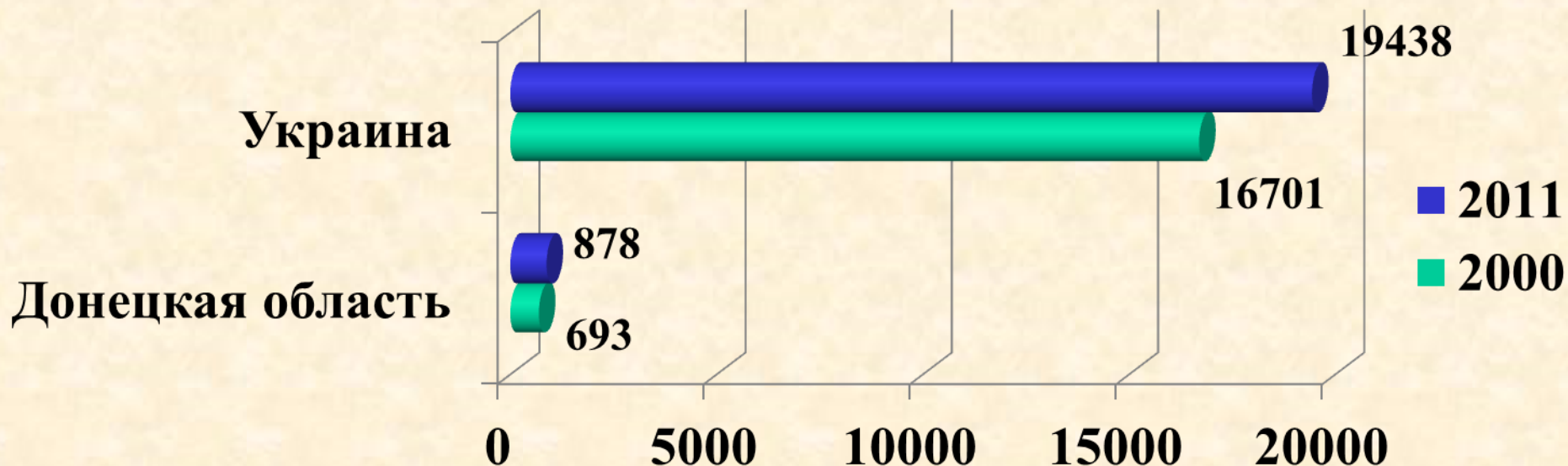
14.01.15 – нервные болезни

**Диссертация
на соискание научной степени
кандидата медицинских наук**

Харьков - 2012

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

В мире около 3 млн. больных РС



- Существующие на сегодняшний день методы исследования РС не являются специфичными и не всегда отражают активность процесса, стадию заболевания.
- Динамическая межфазная тензиометрия в медицинской практике используется более последних 20 лет.
- В настоящее время практически не изучены показатели ДМТ сыворотки крови и ЦСЖ при неврологических заболеваниях, в частности РС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

**Повышение эффективности ранней
диагностики и лечения больных РС на основе
комплексного клинико-неврологического,
физико-химического и инструментального
методов исследований**

Задачи исследования:

- 1. Изучить особенности клинико-неврологического течения РС у наблюдаемых больных, определить основные типы и стадии течения заболевания.**
- 2. Провести исследование ЦСЖ и крови методом ДМТ, определить особенности физико-химических изменений ЦСЖ и сыворотки крови у больных РС.**
- 3. Оценить диагностическое значение ДМТ ЦСЖ и крови у больных РС в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания.**
- 4. Выявить корреляционные связи между стадиями и течением РС и физико-химическими изменениями ЦСЖ и крови и разработать динамические тензиограммы для различных типов и стадий течения РС.**
- 5. Построить математическую модель прогнозирования РС.**
- 6. Разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения больных РС.**

Научная новизна

- Впервые, с помощью ДМТ, изучен физико-химический состав ЦСЖ и крови при разных неврологических заболеваниях (РС, ОРЭМ, ИИ) и у практически здоровых людей.
- Впервые установлены достоверные различия показателей ДМТ между РС и ИИ, РС и ОРЭМ. Выявлено, в сравнении с ИИ, снижение: σ_1 , σ_2 , σ_4 у пациентов всех типов течения РС, λ_1 и ε при КИС; повышение: σ_3 , λ_2 и τ для всех больных РС. В сравнении с больными ОРЭМ, повышение: σ_3 при КИС и ПРС, λ_1 и λ_2 при РРРС и ПРС, τ при КИС; снижение: σ_1 , λ_1 и ε при КИС, σ_2 при РРРС и КИС, σ_4 у пациентов всех типов течения РС.
- Впервые определены показатели ПН сыворотки крови и ЦСЖ, которые характерны для РС, стадий и типов течения РС. На основе результатов комплексного обследования больных РС разработаны критерии диагностики РС.

Научная новизна

➤ Впервые изучены особенности ПН ЦСЖ и крови больных РС в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания. Установлено увеличение σ_2 и σ_4 и τ в крови у больных РС в сравнении со здоровыми людьми. Выявлено достоверное увеличение показателей σ_1 , λ_1 , λ_2 у лиц мужского пола с РС и σ_3 у лиц женского пола с РС. При всех типах течения РС, при изучении ПН в крови и ЦСЖ в зависимости от возраста, установлено увеличение σ_1 и σ_2 крови и ЦСЖ в возрасте от 50 до 55 лет, снижение λ_1 и λ_2 ЦСЖ в возрасте от 17 до 30 лет. С увеличением длительности заболевания РС при всех типах течения во всех возрастных группах отмечено снижение σ_1 и σ_2 в крови, σ_3 в ЦСЖ и увеличение λ_1 и λ_2 крови и ликвора. При длительности заболевания от шести до десяти лет выявлена самые низкие значения λ_2 крови, и самые высокие - λ_2 ЦСЖ.

Научная новизна

➤ Впервые, на основании полученных данных ДМТ, установлены прогностически значимые изменения показателей ПН в ЦСЖ для РС: σ_4 , λ_1 , λ_2 , ε , τ . Впервые построена математическая модель (показатель согласия модели $k=0,98$ (95%) ДИ 0,95–1,00) прогнозирования РС. Установлены характерные для РС низкие значения показателя σ_4 , повышение значения показателей λ_2 , ε , τ .

➤ Доказано положительное влияние предложенного лечебно-диагностического алгоритма на длительность ремиссии и частоту обострений у больных РС (патент на корисну модель 7608 Україна, №54536, МПК (2009) G01N 33/483 от 10 листопада 2010 року «Спосіб діагностики розсіяного склерозу»).

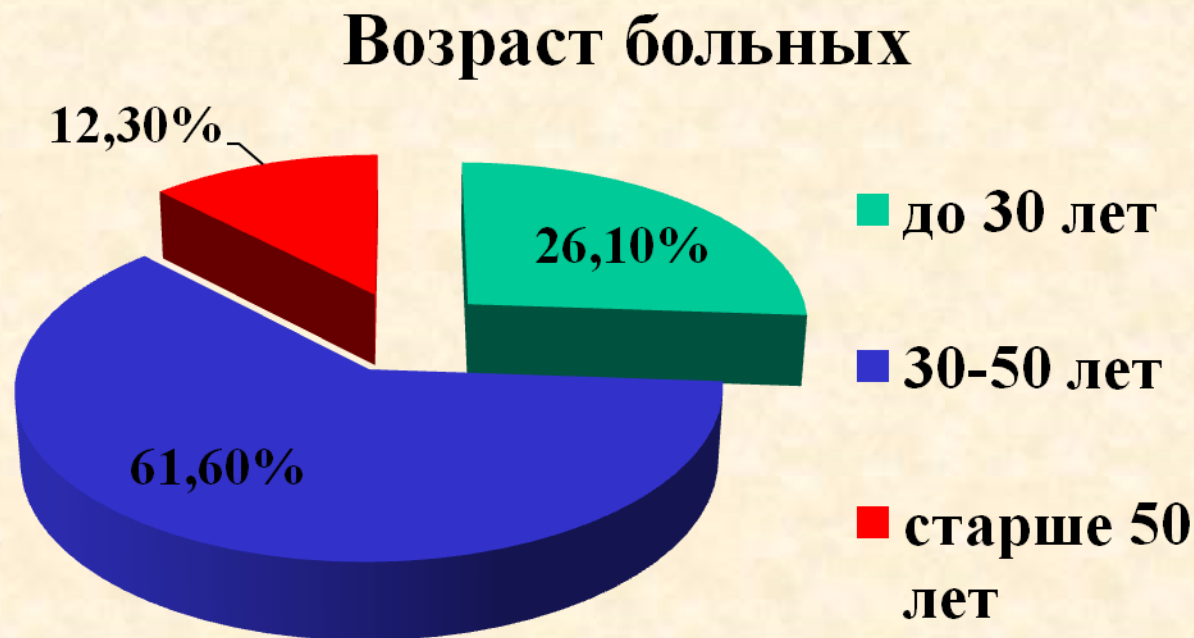
Практическая новизна

- Показана необходимость комплексного изучения ПН ЦСЖ с помощью ДМТ у больных РС для ранней диагностики заболевания, определения типа течения и стадии болезни.
- Определены основные прогностические критерии изменения показателей ДМТ ЦСЖ при РРРС, ПРС, КИС. Разработана математическая модель, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику РС, прогнозировать течение заболевания.
- Показана целесообразность применения лечебно-диагностического алгоритма, включающего иммуномодуляторы, иммуносупрессоры и сеансы плазмафереза (патент на корисну модель 7608 Україна, №54536, МПК (2009) G01N 33/483 от 10 листопада 2010 року «Спосіб діагностики розсіяного склерозу»).

Общая характеристика больных

138 человек в возрасте от 17 до 65 лет

Мужчин - 71 (51,4%), женщин - 67 (48,6%)



Средний возраст $34,3 \pm 2,9$ лет.

ГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Ремиттирующе-
рецидивир.

РС

42 (30,4%)
(PPPC)

Первично- и
Вторично-
прогрессир.

РС

17 (12,3%)
(ПРС)

Клинически
изолированный

синдром

8 (5,8%)
(КИС)

Контрольная группа (КГ):
практически здоровые 37 (26,8%)

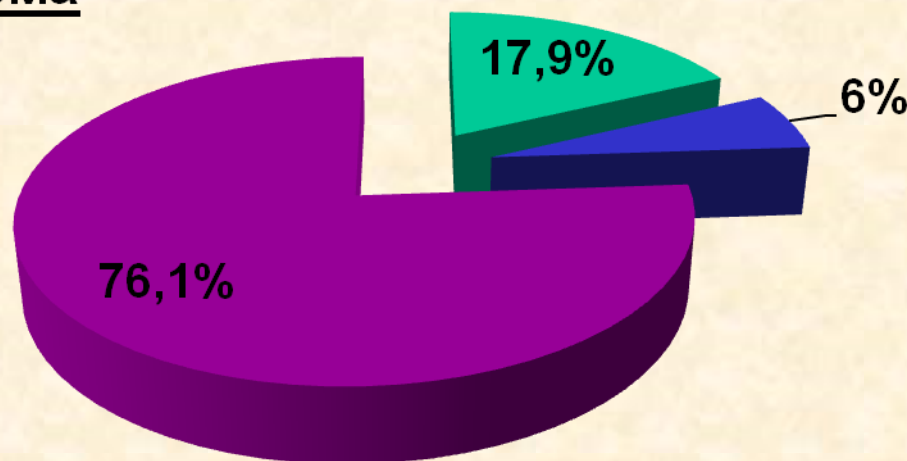
Группа сравнения:

Ишемический инсульт (ИИ) 10 (7,2%)

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) 24 (17,4%)

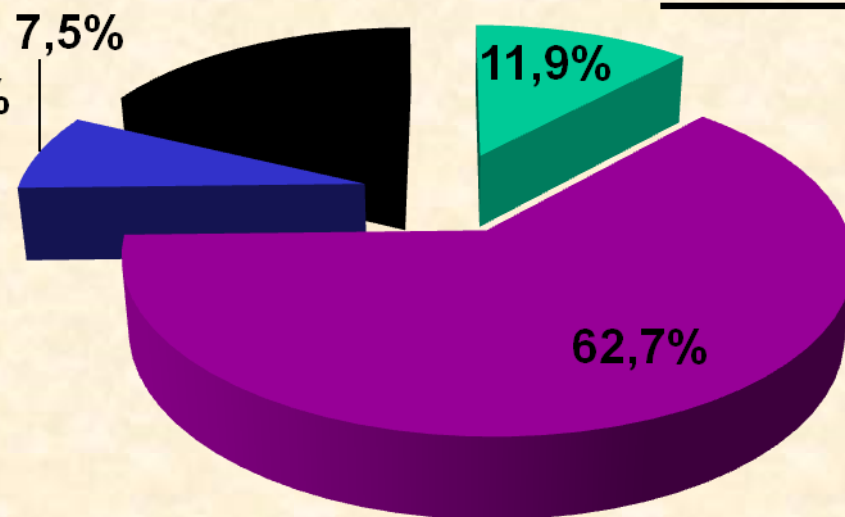
Клиническая характеристика больных РС

Форма



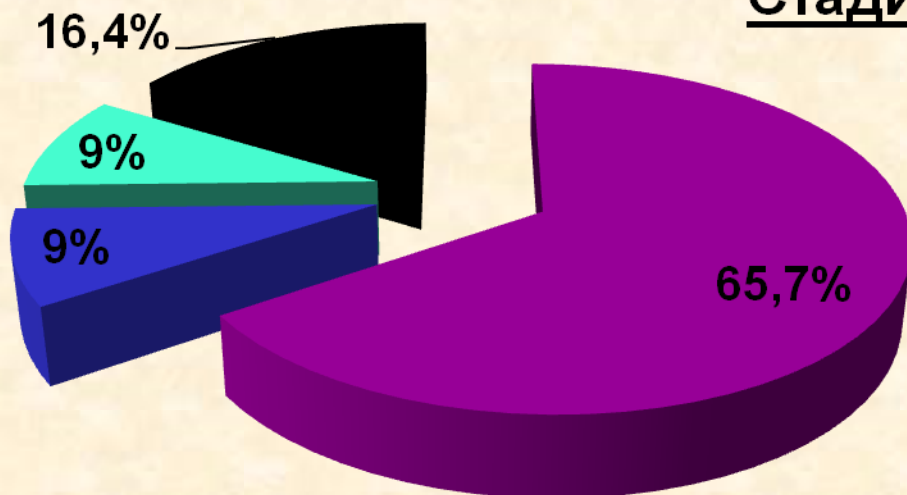
- Церебральная
- Спинальная
- Цереброспинальная

Течение



- КИС
- РРРС
- ППРС
- ВПРС

Стадия

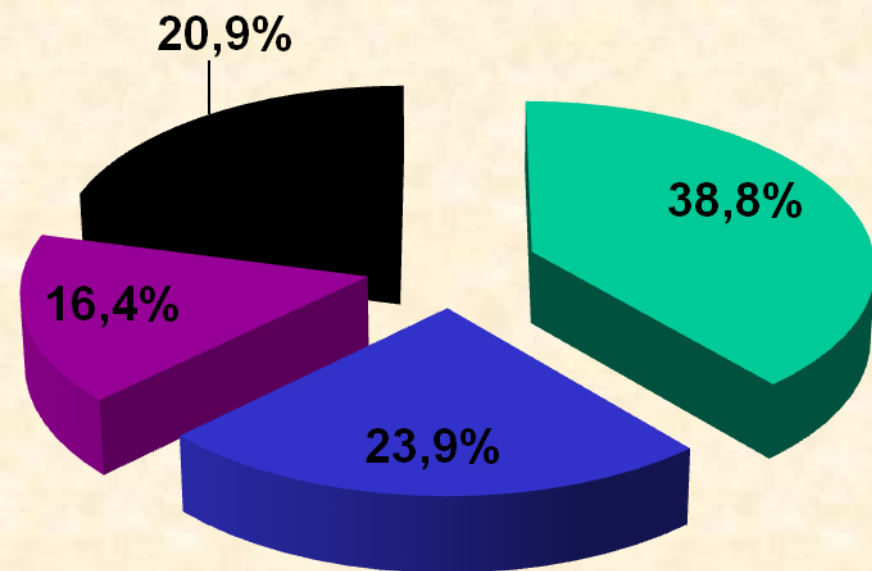


- Обострение
- Ремиссия
- Стабилизация
- Прогрессирование

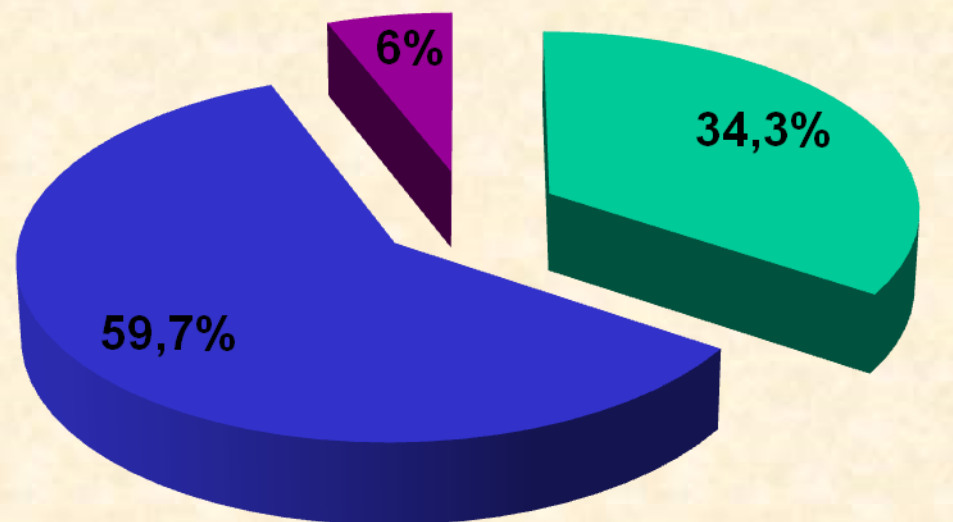
Клиническая характеристика больных РС

**Длительность
болезни**

Шкала EDSS



- до 2 лет
- от 2 до 5 лет
- от 6 до 10 лет
- больше 10 лет



- 2,0-3,5 б.
- 4,0-5,0 б.
- 5,5-6,5 б.

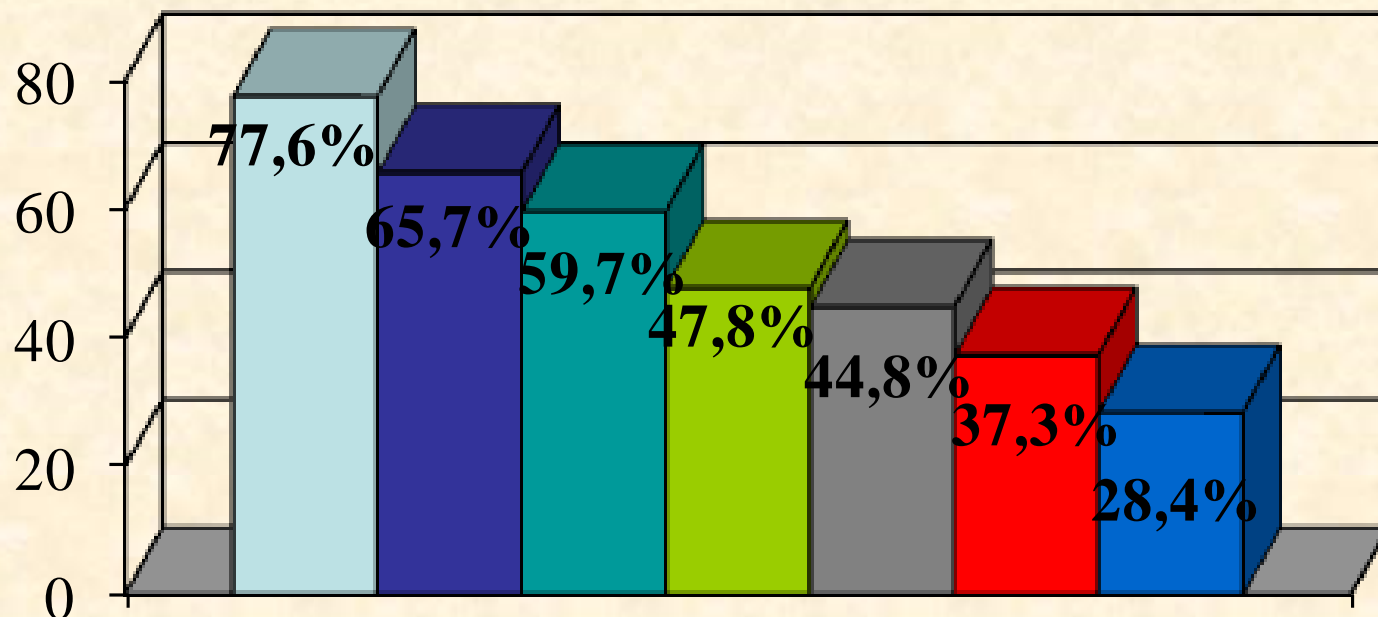
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Клинико-неврологический** (сбор жалоб, изучение анамнеза, объективное исследования, исследование неврологического статуса, шкала EDSS, нейропсихологические).
- **Клинико-лабораторные** (исследования крови с изучением общего белка, альбумина, Ig G и ЦСЖ с изучением общего белка, клеток, Ig G).
- **Клинико-инструментальный** (МРТ головного и спинного мозга).
- **Физико-химический метод** (динамическая межфазная тензиометрия).
- **Статистические**

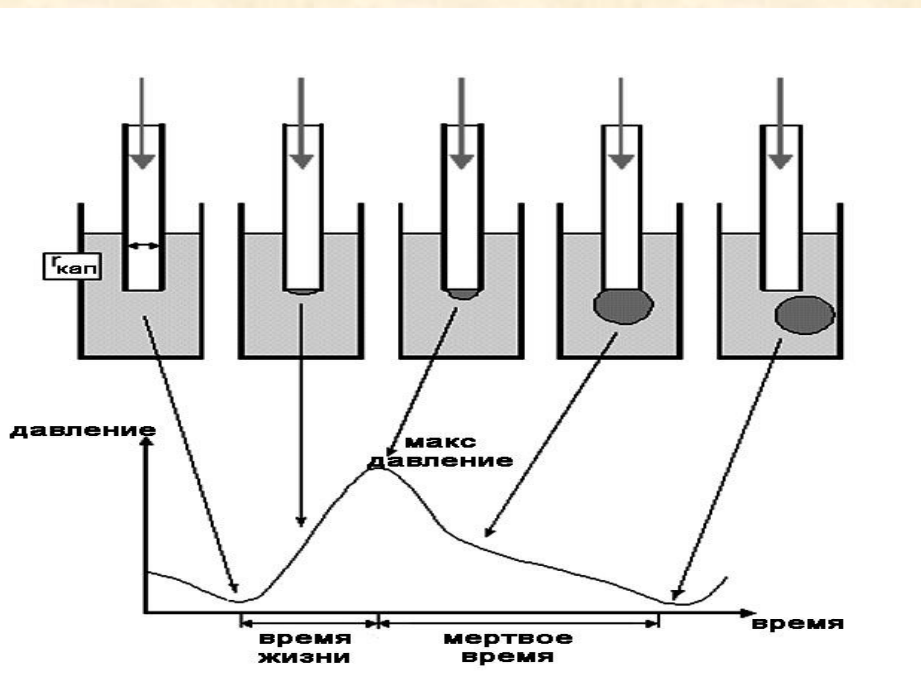
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основные неврологические синдромы

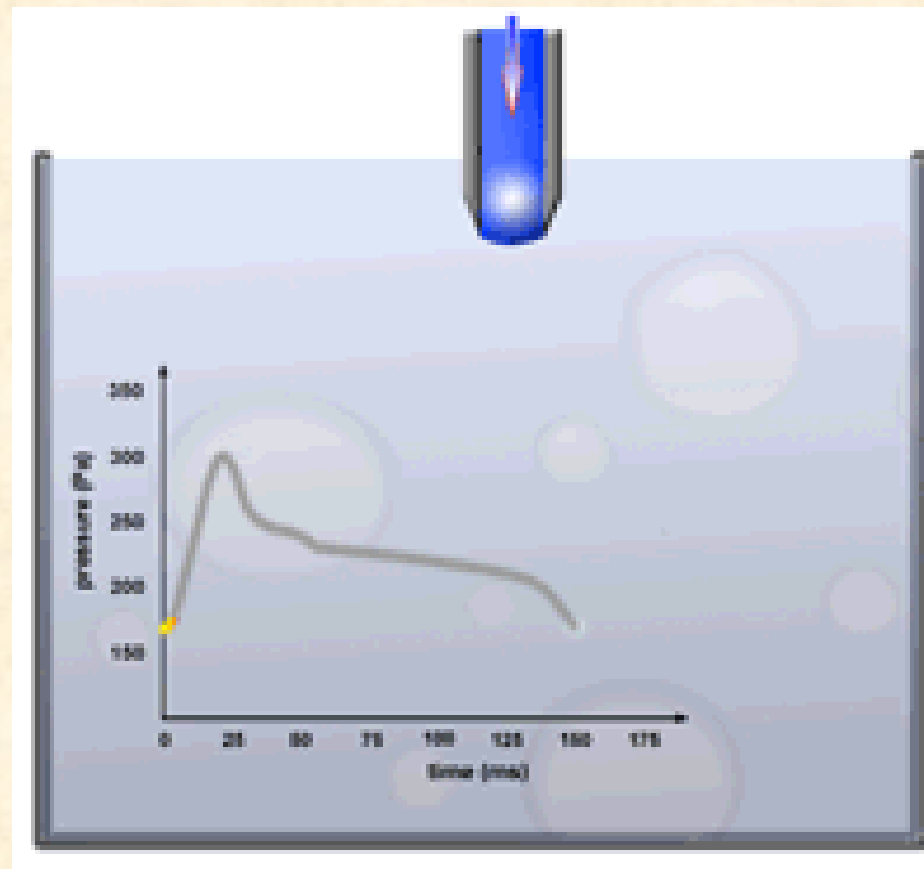
- ☐ Двигательные нарушения
- ☐ Координаторные нарушения
- ☐ Чувствительные нарушения
- ☐ Вегетативные нарушения
- ☐ Нарушение функций тазовых органов
- ☐ Поражение зрительного нерва
- ☐ Поражение других черепных нервов



ДИНАМИЧЕСКАЯ МЕЖФАЗНАЯ ТЕНЗИОМЕТРИЯ

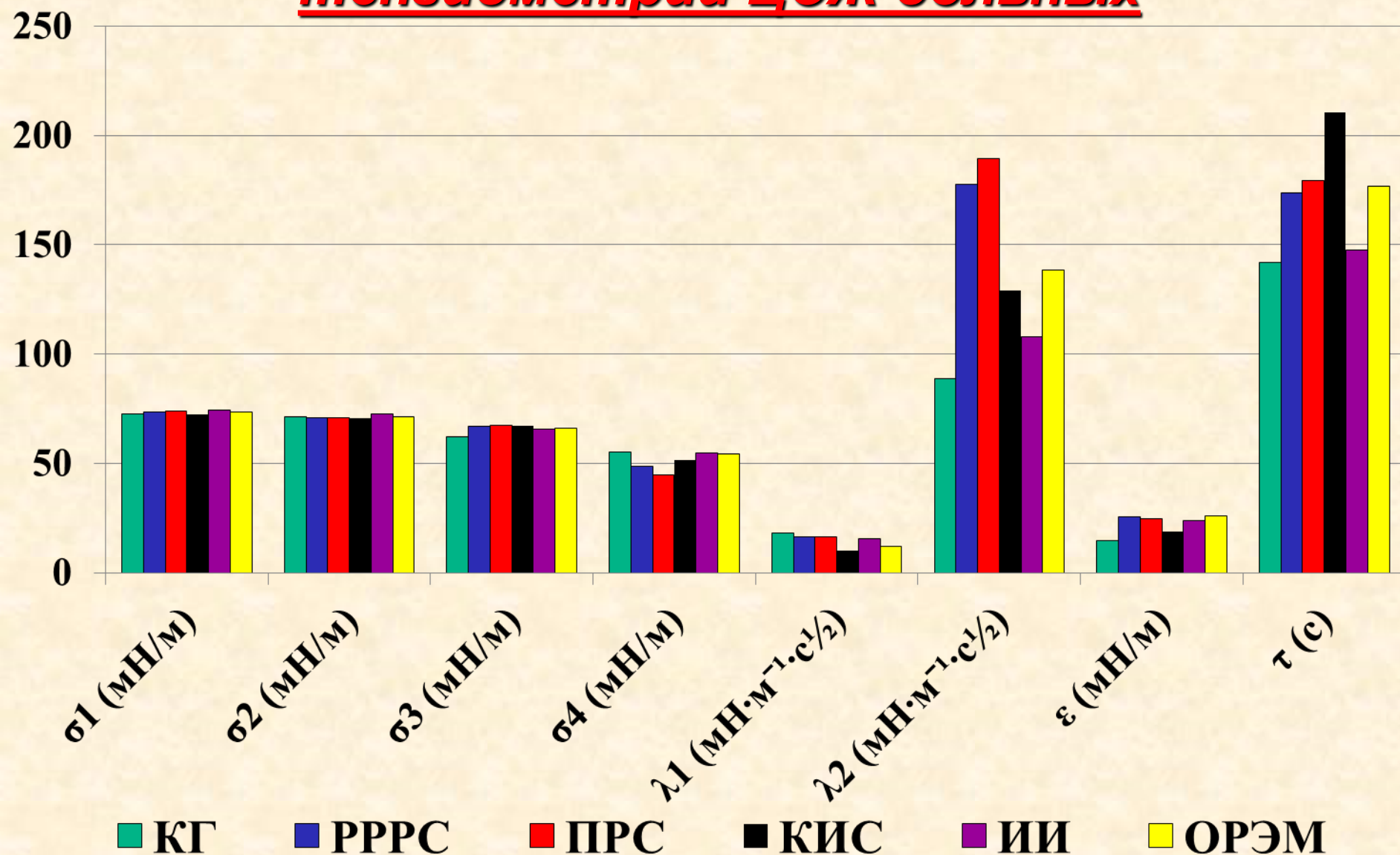


$$\sigma = \frac{r \cdot (P_S - P_H - P_d)}{2}$$

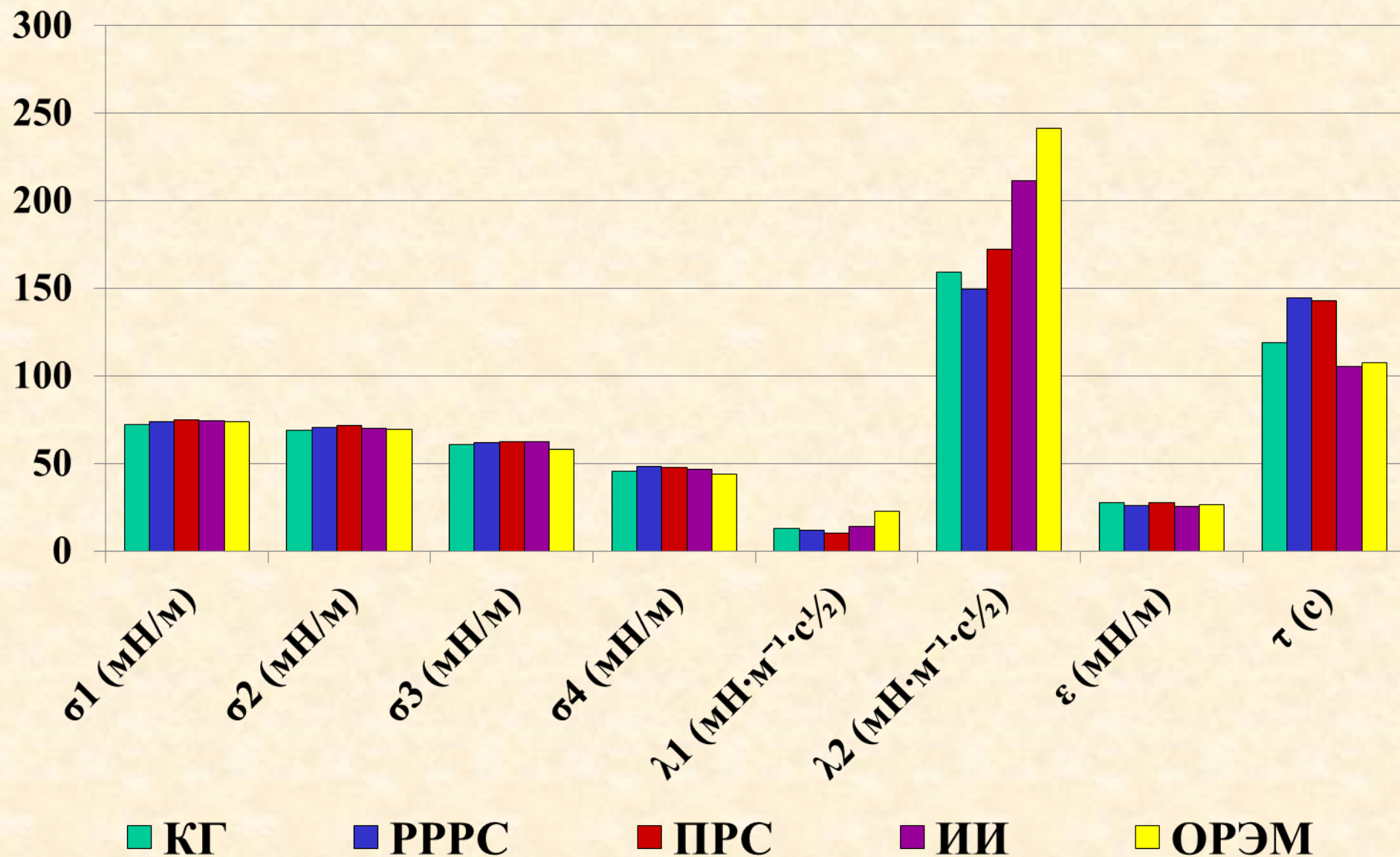


σ - ПН исследуемой жидкости, $(P_S - P_H - P_d)$ - давление в капилляре, r - радиус капилляра. σ_1 - ПН в области $t=0,001$ с. σ_2 - ПН в области $t=1$ с. σ_3 - ПН в области $t=1-100$ с. σ_4 - ПН в области $t=100-1000$ с. λ_1 - адсорбция основного компонента. λ_2 - адсорбция наиболее поверхностно-активных компонентов. ε - модуль вязкоэластичности. τ - время релаксации.

Результаты динамической межфазной тензиометрии ЦСЖ больных



Результаты динамической межфазной тензиометрии крови больных



Компоненты, определяющие физико-химические свойства биологических жидкостей при РС

σ1

ИЛ-1 (м.м. 17,5 кДа)
ИЛ-2 (м.м. 15,5 кДа)
ОБМ (м.м. 18,5 кДа)
ФНО α и ЛТ (м.м. 17 кДа)

σ2

ИЛ-4 (м.м. 20 кДа)
ИЛ-10 (м.м. 40 кДа)
ПЛП (м.м. 30 кДа)
ИЛ-6 (м.м. 26 кДа)
ИФНγ (м.м. 45 кДа)

σ3

CD54 (ICAM-1 м.м. 90 кДа)
CD106 (VCAM м.м. 90-110 кДа)
CD11a (LFA1 м.м. 180 кДа)
CD11b (MAC-1 м.м. 165 кДа)
МОГ (м.м. 54 кДа)

σ4

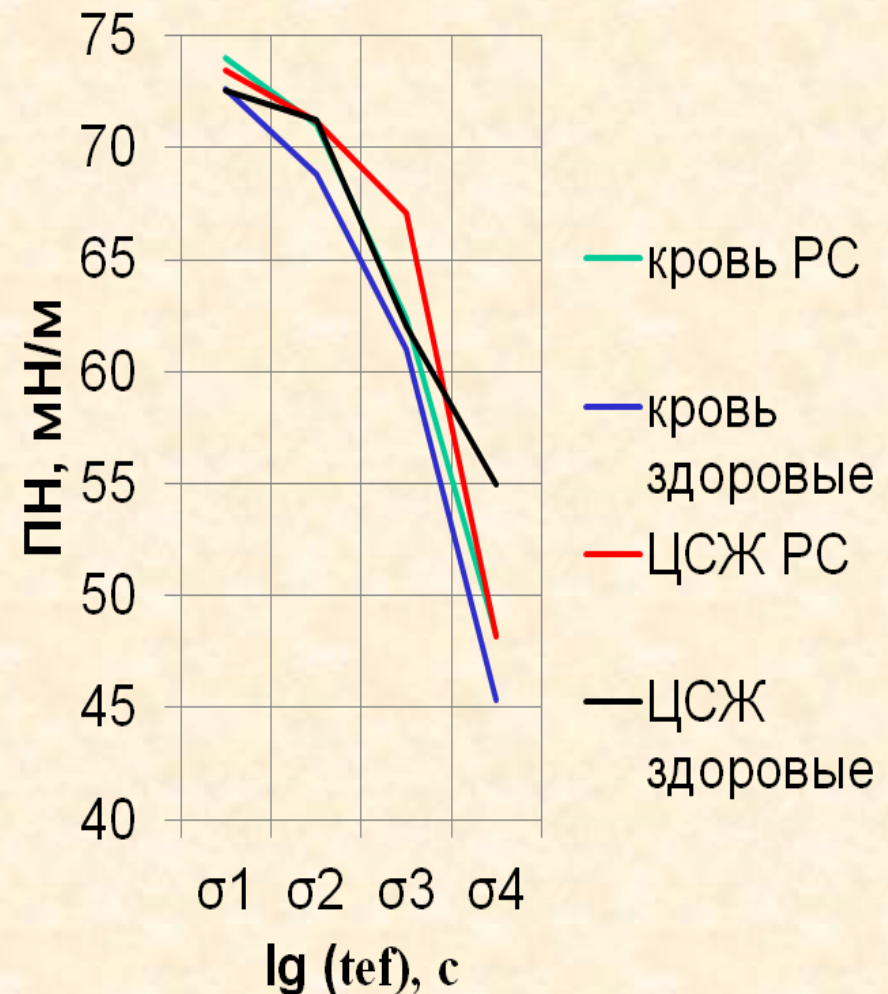
CD45RA (м.м. 220 кДа)
Ig A (м.м. 400 кДа)
Ig G (м.м. 160 кДа)
Ig M (м.м. 900 кДа)

Результаты показателей ПН сыворотки крови и ЦСЖ в зависимости от пола

Мужчины

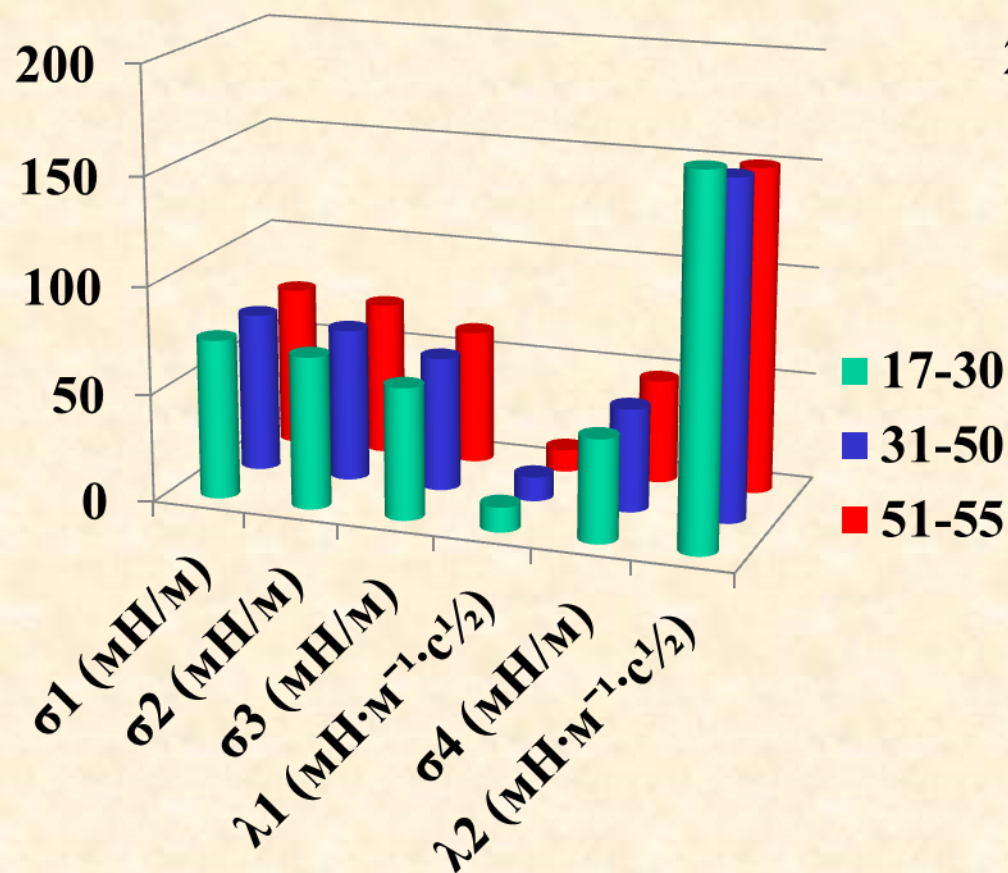


Женщины

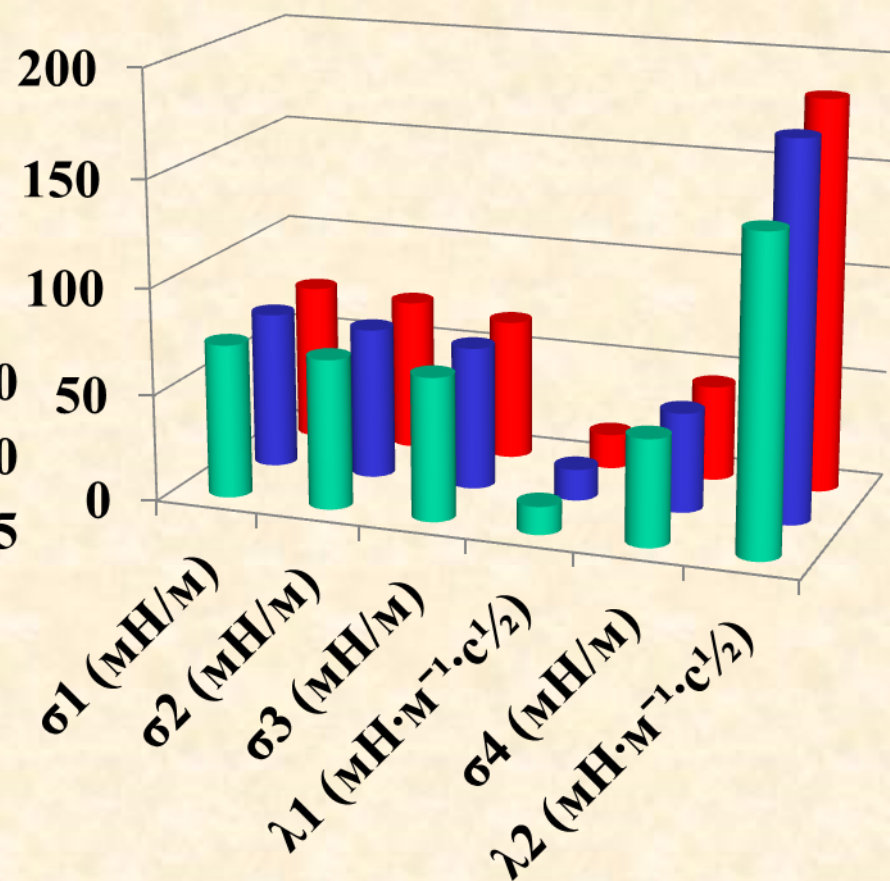


Результаты показателей ПН сыворотки крови и ЦСЖ у больных РС зависимости от возраста

ПН сыворотки крови

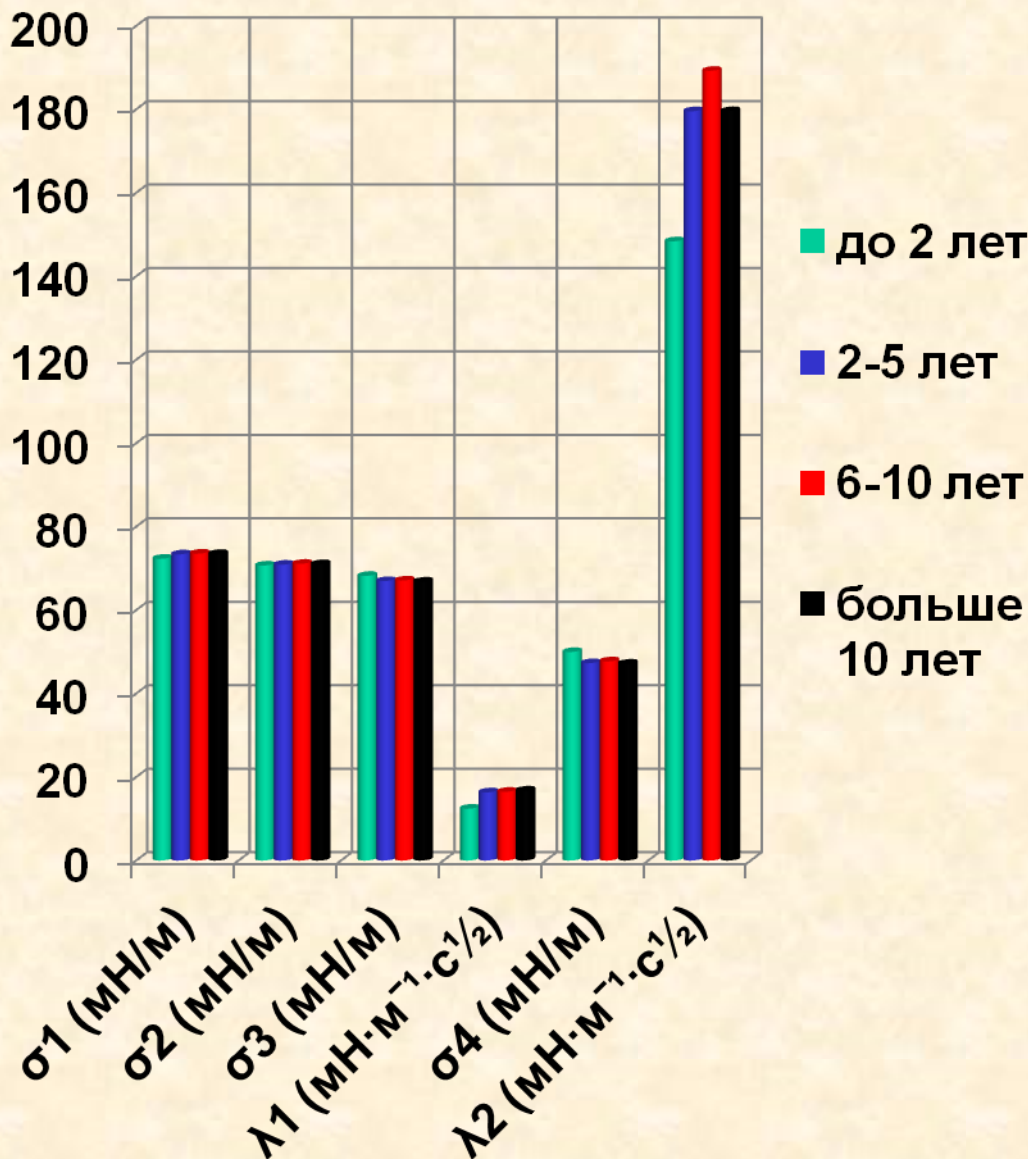


ПН ЦСЖ

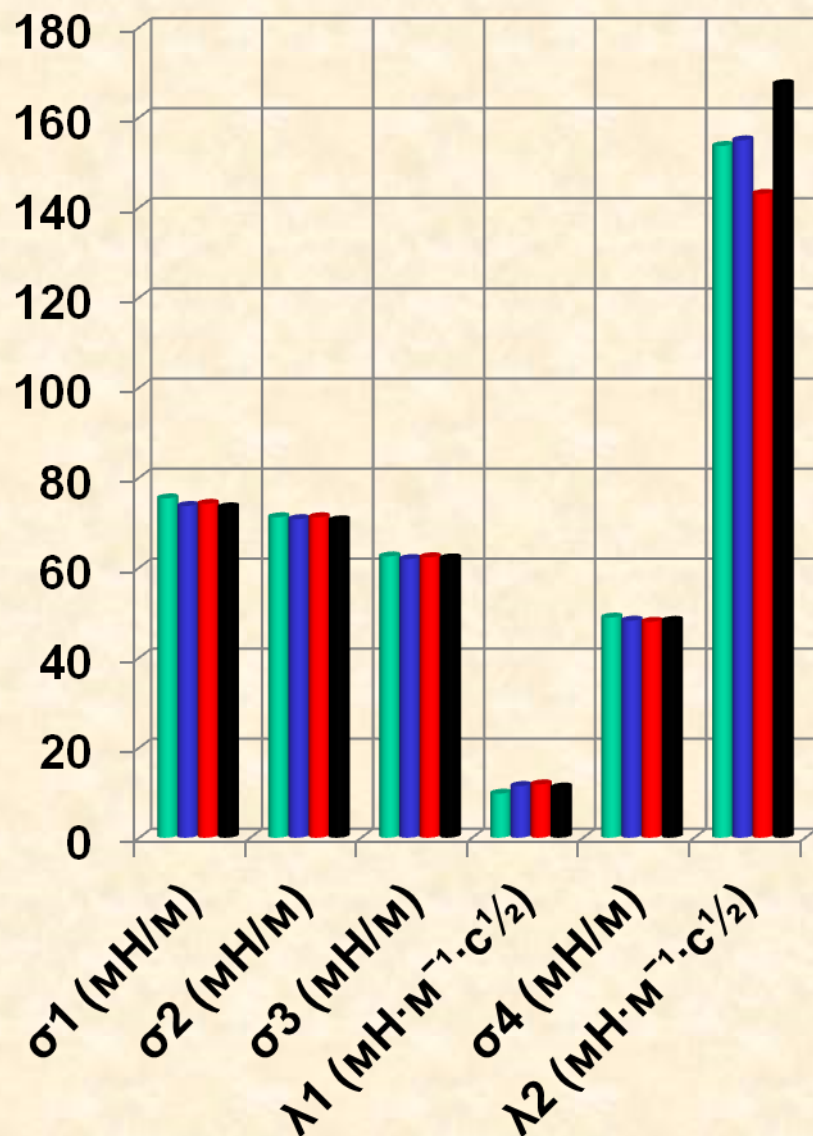


Показатели ПН больных РС в зависимости от длительности заболевания

ЦСЖ

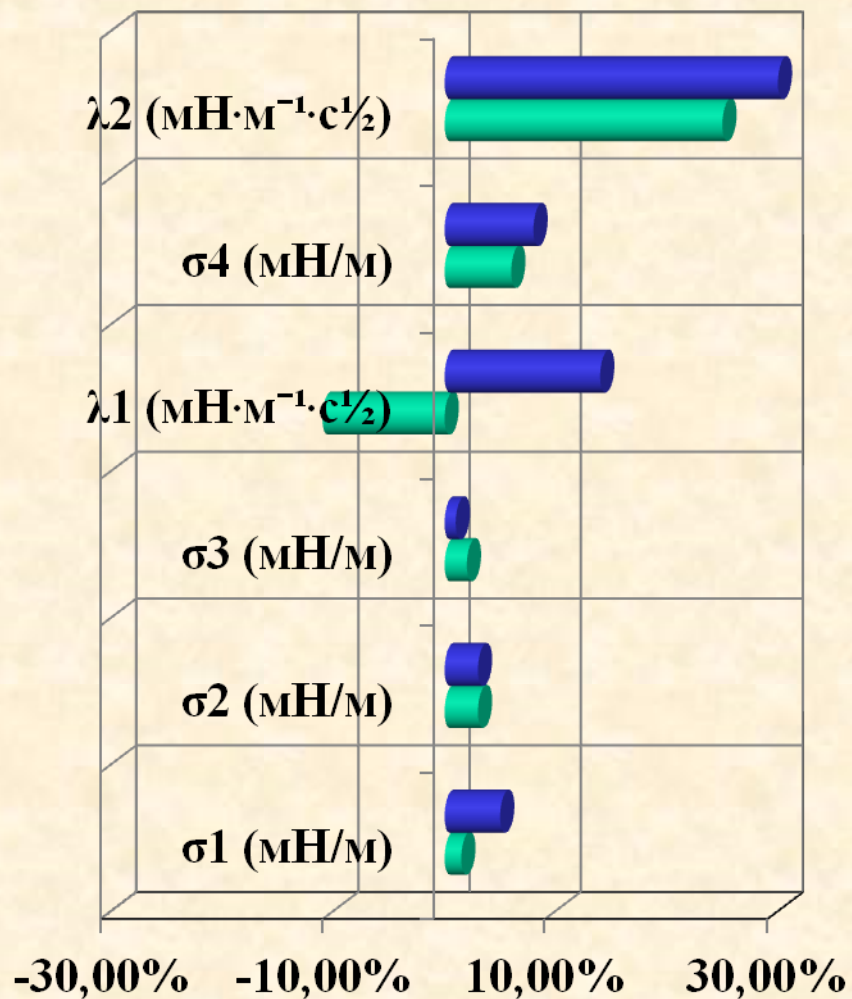


Сыворотка крови

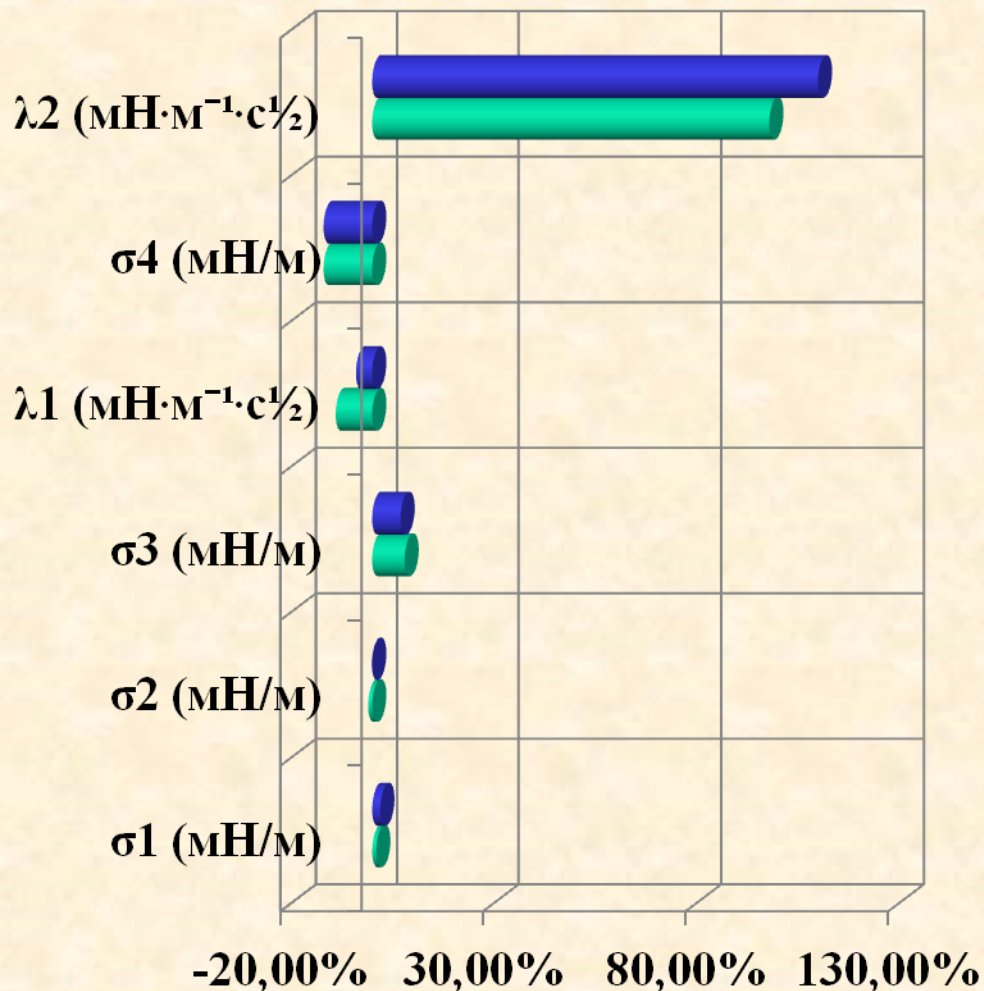


Показатели ПН больных РРРС в зависимости от стадии заболевания

Сыворотка крови

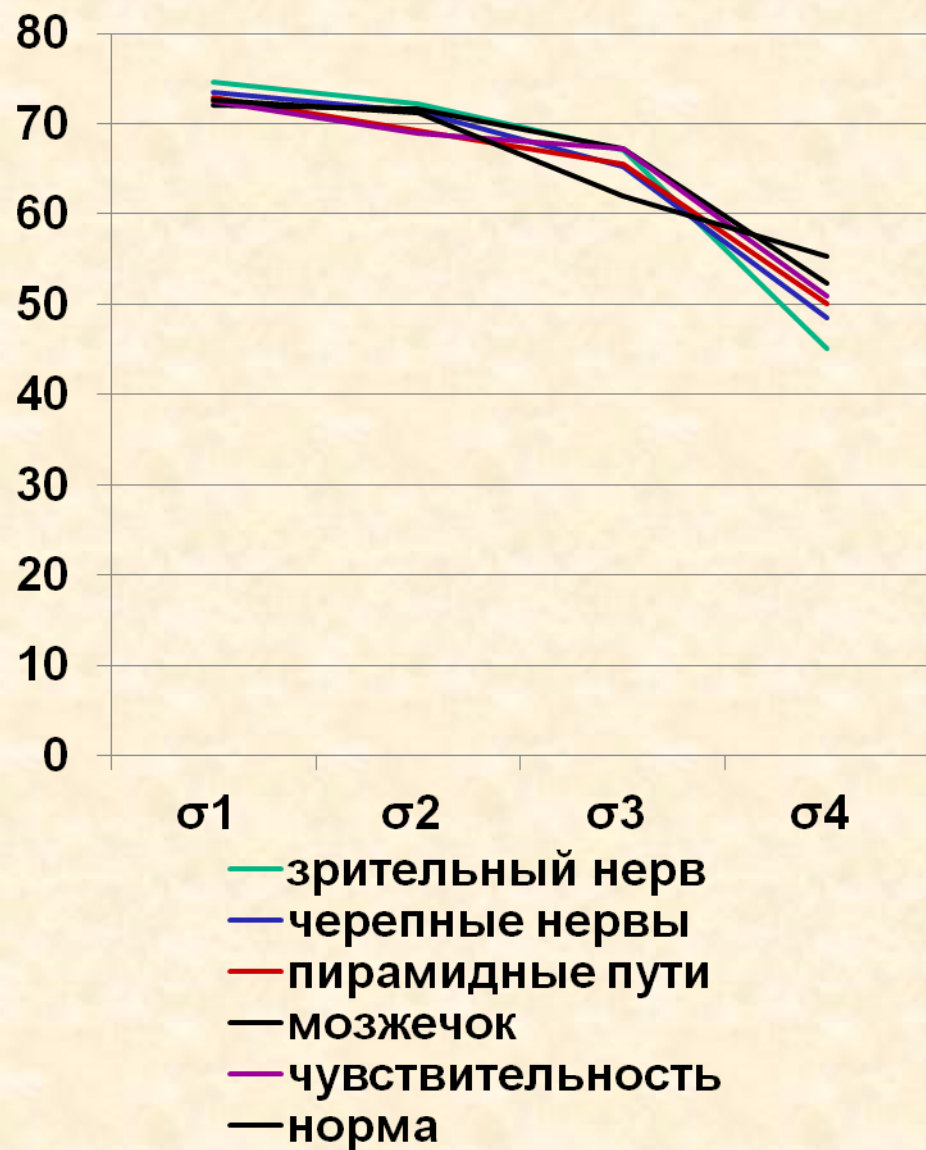


ЦСЖ

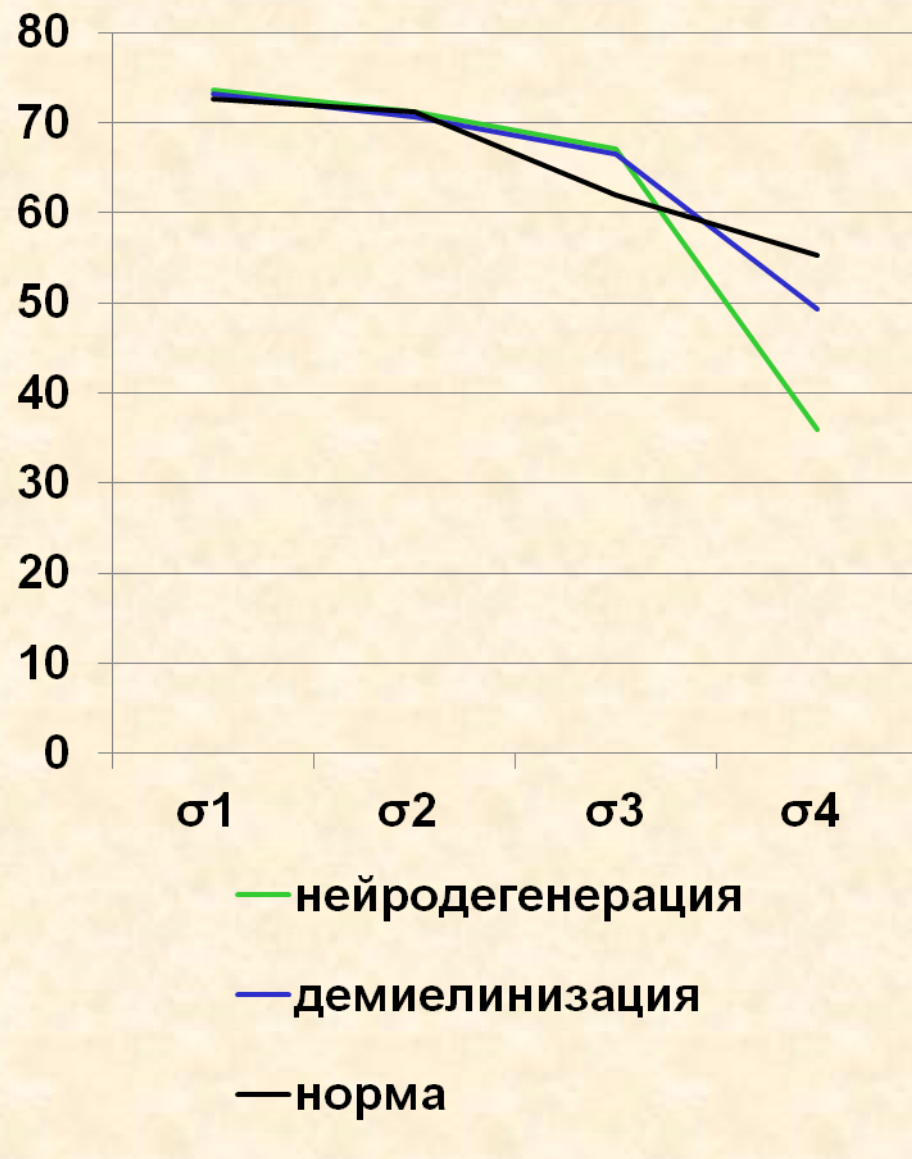


■ РРРС ремиссия ■ РРРС обострение

Показатели ПН ЦСЖ больных РС при: поражении различных структур ЦНС



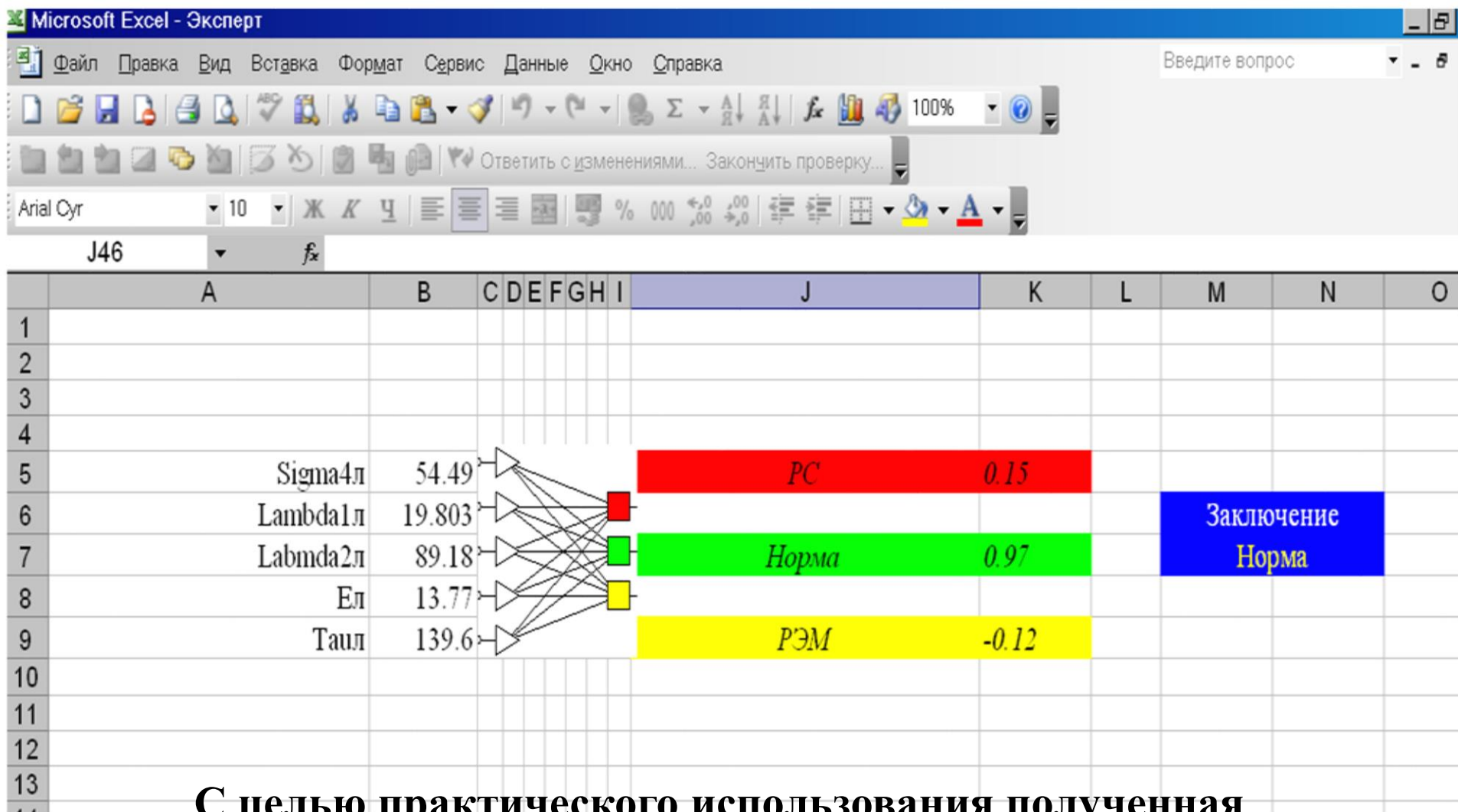
патологических процессах в ЦНС



ПРИЗНАКИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РС

Признак	Норма	РРРС	КИС	ОРЭМ
σ_4 (мН/м)	не $>53,6$	не $>49,1$	не $>52,3$	не $<52,8$
λ_1 (мН·м ⁻¹ ·с ^{1/2})	не $<17,4$	не $<14,9$	не $>10,6$	не $>13,7$
λ_2 (мН·м ⁻¹ ·с ^{1/2})	не $>103,4$	не $<130,3$	не $<119,1$	не $<133,4$
ε (мН/м)	не $>13,8$	не $<23,7$	не $<17,8$	не $<26,2$
τ (с)	не $>148,7$	не $>179,9$	не $<205,6$	не $>185,2$

Интерфейс экспертной модели прогнозирования РС



С целью практического использования полученная математическая модель была реализована в среде табличного процессора Excel

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

ИЗМЕНЕНИЯ ДМТ

Сыворотки крови

$\sigma 1$ не более 73,37 мН/м
 $\lambda 1$ не более $12,72 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{1/2}$
 $\lambda 2$ не более $148,48 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{1/2}$

Ремиссия

Стабилизация процесса

1. Циклоферон по 0,25 г. в/м 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29 дни

2. Лаферон по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки в свободные дни от приема циклоферона – 1 месяц

ЦСЖ

1. $\sigma 4$ не более 49,14 мН/м
2. $\lambda 1$ не менее $14,97 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{1/2}$
3. $\lambda 1$ не более $10,59 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{1/2}$
4. $\lambda 2$ не менее $130,3 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{1/2}$
5. ε не менее 17,82 мН/м
6. τ не менее 205,6 с
7. τ не более 179,91 с

Обострение

Хроническое прогрессирование

1, 2, 4, 5, 7

Метилпреднизолон
(пульс-терапия)

1, 2, 4, 5, 6

1. Метилпреднизолон
(пульс-терапия)
2. Плазмаферез

1, 3, 4, 5, 7

Плазмаферез

Иммуносупрессивная терапия при РС (обострение и хроническое прогрессирование)

➤I (n=20) **Метилпреднизолон** в/в капельно 1000мг на 200мл физ. р-ра – 3 дня, затем 500мг на 200мл физ. р-ра – 2 дня, затем 40мг в/м – 2 дня

➤II (n=19) **Дексаметазон** 16мг в/м – 4 дня, затем 12мг в/м – 4 дня, затем 8мг в/м – 4 дня, затем 4мг в/м – 3 дня

➤III (n=9) **Плазмаферез** 3 сеанса, с перерывом в 3-5 дней

Изменения неврологического статуса оценивались на **седьмой** и **пятнадцатый** дни, ДМТ и Ig G сыворотки крови и ЦСЖ – на **пятнадцатый** день от начала проведения терапии.

Группа 1

- σ_4 не $>49,14$ мН/м
- λ_2 не $<130,3$ мН·м⁻¹·с^{1/2}

Группа 2

- σ_4 не $>49,14$ мН/м
- λ_2 не $<130,3$ мН·м⁻¹·с^{1/2}

Группа 3

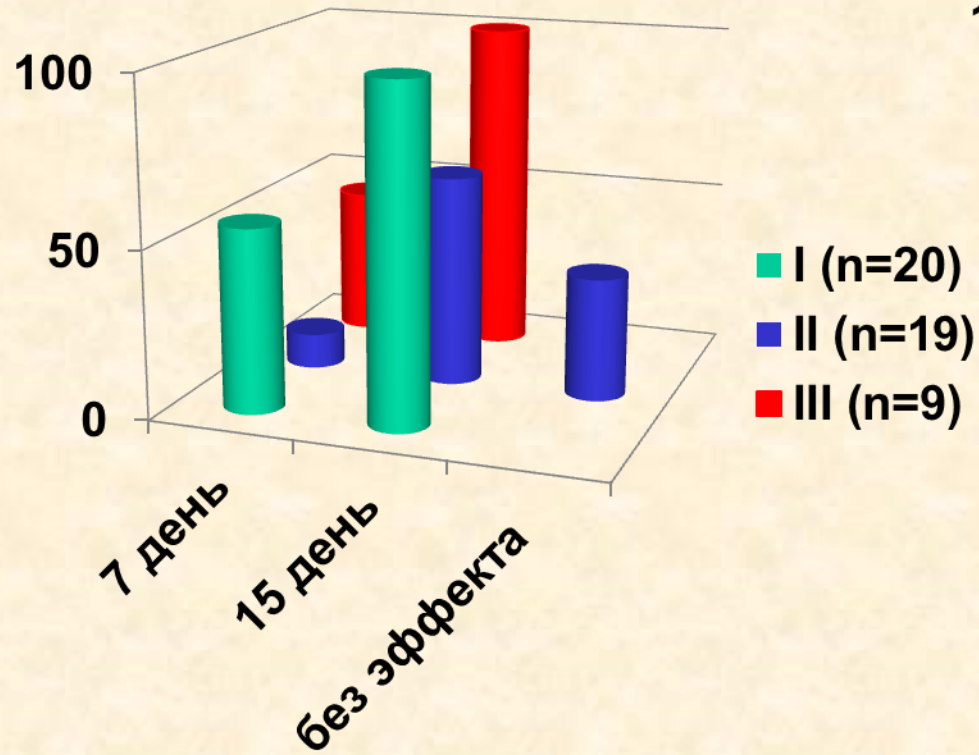
- ε не $<17,82$ мН/м
- τ не $<205,6$ с

Повышение проницаемости ГЭБ и присутствие высокоактивных компонентов в ЦСЖ

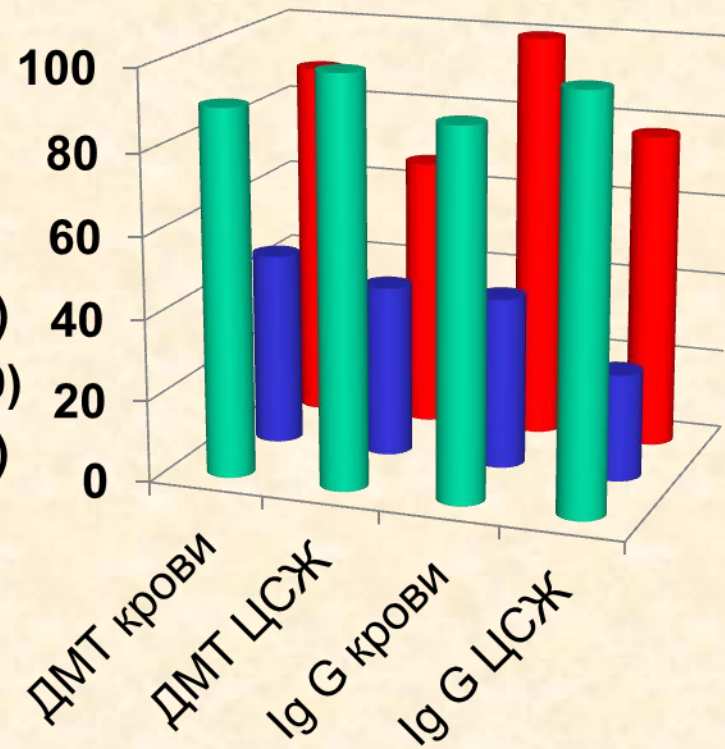
Циркуляция АГ и факторов токсической аутоагрессии

Сравнительная оценка терапевтической эффективности разных способов лечения больных с РС в стадии обострения и стадии прогрессирования

Изменение неврологического дефицита



Изменение ДМТ и Ig G



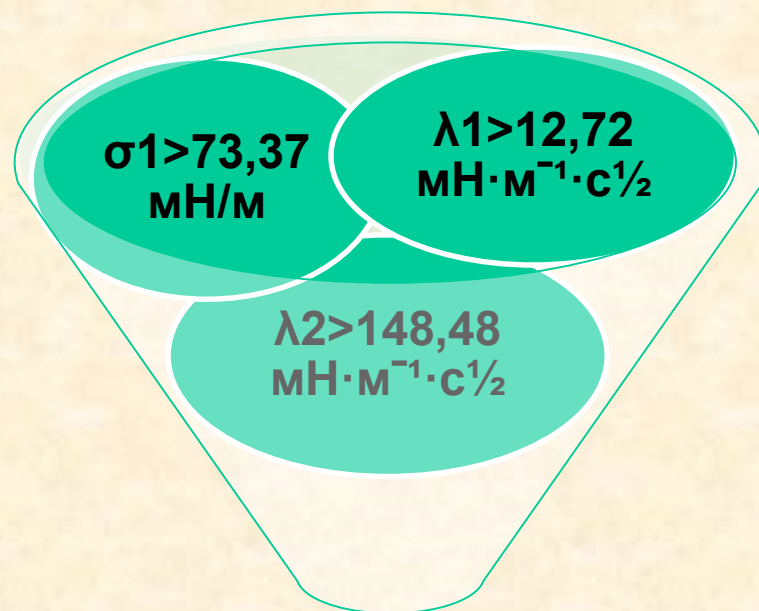
Иммунокоррекция при РС (ремиссия)

➤I (n=15) **Циклоферон** по 0,25 г. в/м 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29 дни курса лечения и **Лаферон** по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки в свободные дни от приема циклоферона. Курс лечения составил 30 дней

➤II (n=14) **Лаферон** по 1 млн. МЕ в/м два раза в сутки в течение 15 дней, затем по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в неделю в течение полугода

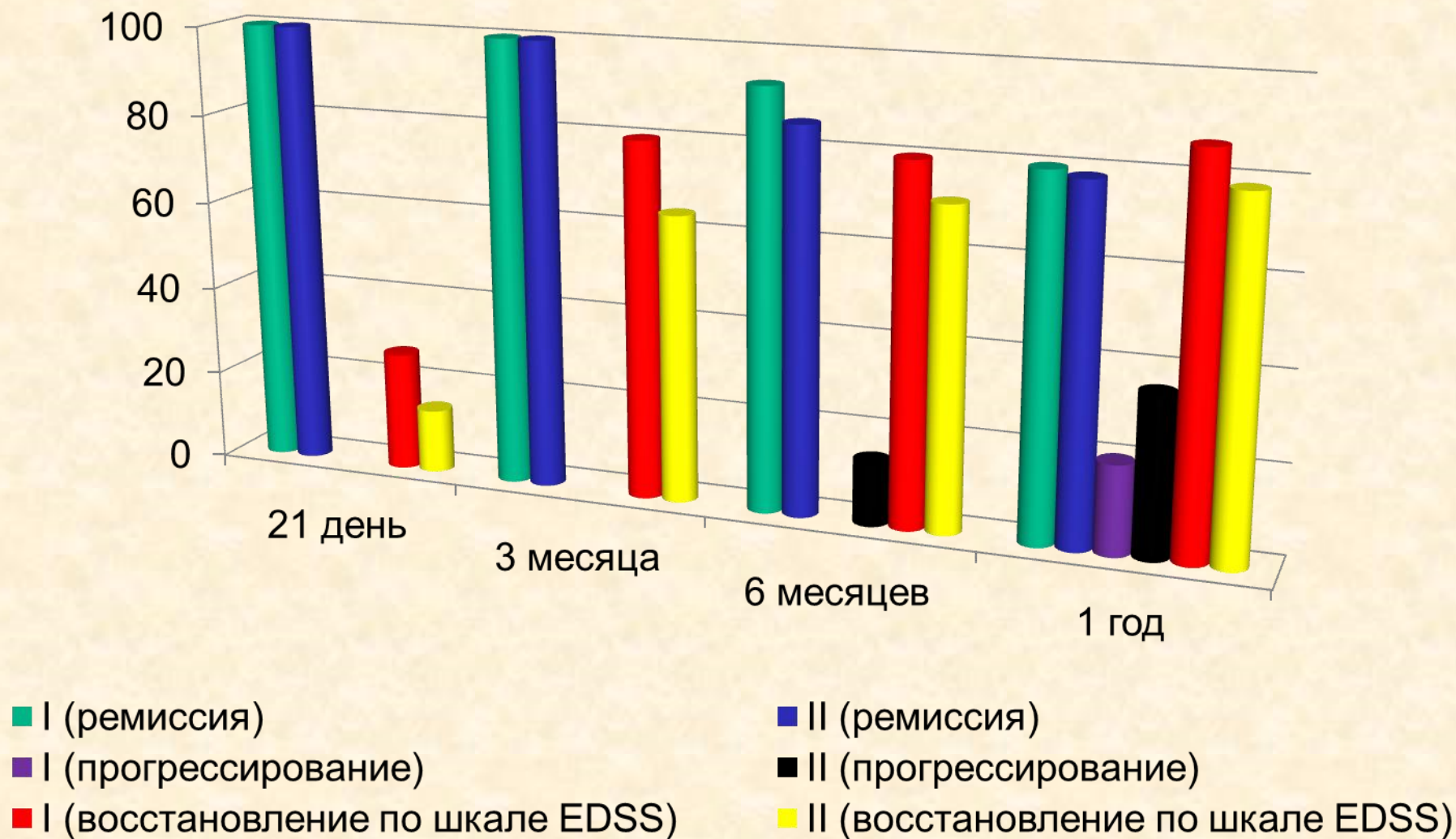
Терапевтическая эффективность оценивалась по длительности ремиссии, признакам прогрессирования заболевания, восстановлению неврологических функций по шкале EDSS. Неврологические изменения оценивались на **двадцать первый день, через три, шесть и двенадцать месяцев** от начала проведения терапии.

Показатели ПН сыворотки крови



Стадия
ремиссии

Сравнительная оценка терапевтической эффективности Циклоферона и Лаферона при РРРС в стадии ремиссии



ВЫВОДЫ

- В диссертационной работе проведено теоретическое обоснование и новое решение научной проблемы определение роли физико-химических свойств биологических жидкостей у больных РС, что позволит проводить дифференциальную диагностику, прогнозировать стадию, течение РС и на основе разработанного лечебно-диагностического алгоритма назначать адекватную медикаментозную терапию.
- Выявлены мультисистемные неврологические нарушения у больных РС. Наиболее часто диагностировали поражение пирамидного пути у 77,6%, мозжечковые нарушения у 65,7%, чувствительные нарушения у 59,7% больных. Изменения со стороны вегетативной нервной системы выявлены у 47,8% пациентов, нарушение функции тазовых органов – у 44,8%, поражение зрительного нерва – у 37,3% больных. Психоземotionalные нарушения при РС встречались у 89,6% пациентов, у 76,1% выявлены депрессивные нарушения. Астено-депрессивный синдром (41,8%) чаще имел место у пациентов с прогрессирующим течением РС, тревожно-депрессивный синдром (34,3%) – при КИС и РРРС.

ВЫВОДЫ

- У больных РС при проведении ДМТ выявлены физико-химич. изменения ЦСЖ и крови. Наиболее значимые изменения выявлены при исследовании ЦСЖ. У всех больных РС в ЦСЖ отмечено в сравнении: со здоровыми людьми – снижение показателей σ_2 , σ_4 , λ_1 и повышение σ_3 , λ_2 , ϵ , τ ; с больными ИИ – снижение σ_1 , σ_2 , σ_4 и повышение σ_3 , λ_2 , τ ; с пациентами с ОРЭМ – снижение σ_4 (при КИС снижение σ_1 , σ_2 , λ_1 , ϵ и повышение σ_3 , τ).
- Параметры ПН крови и ЦСЖ у больных РС зависят от пола, возраста и длительности заболевания. При исследовании ДМТ крови не зависимо от пола установлено повышение σ_2 , σ_4 и τ . Выявлено увеличение σ_1 , λ_1 , λ_2 у мужчин с РС и σ_3 у женщин с РС. При исследовании ПН в ЦСЖ, различий в зависимости от пола не выявлено. При изучении ПН в крови и ЦСЖ у больных в зависимости от возраста, установлено увеличение σ_1 и σ_2 крови и ЦСЖ в группе от 50 до 55 лет, снижение λ_1 и λ_2 ЦСЖ у лиц от 17 до 30 лет. В зависимости от длительности РС установлено: с увеличением длительности заболев. снижается σ_1 , σ_2 крови, σ_3 и σ_4 ликвора; увеличивается λ_1 , λ_2 крови и ЦСЖ; длительность течения РС у всех пациентов не влияет на σ_3 и σ_4 крови и σ_1 , σ_2 ЦСЖ; снижение λ_2 в крови и повышение λ_2 в ликворе отмечено при длительности заболевания от 6 до 10 лет.

ВЫВОДЫ

- Разработанные динамические тензиограммы позволяют прогнозировать тип течения и стадию РС. Для РРРС характерно снижение σ_3 , τ в ликворе и σ_1 , σ_2 , σ_3 в крови; повышение λ_1 , ε в ЦСЖ и σ_4 , λ_1 , τ в крови. Для ПРС – снижение σ_4 ЦСЖ и крови, повышение σ_2 , λ_2 ЦСЖ и крови. При КИС выявлено повышение σ_4 , τ в ликворе и снижение σ_1 , λ_1 , λ_2 , ε в ЦСЖ. Для стадии обострения характерно: в крови – снижение σ_1 , σ_4 , λ_1 , λ_2 ; в ЦСЖ – снижение σ_1 , σ_2 , λ_1 , λ_2 . Не зависит от стадии РС σ_2 , σ_4 в ЦСЖ и σ_2 в крови.
- Построенная математическая модель прогнозирования РС, позволяет проводить диагностику РС. Наиболее тесно связанными с прогнозированием РС показателями являются: σ_4 ЦСЖ, λ_1 ЦСЖ, λ_2 ЦСЖ, ε ЦСЖ, τ ЦСЖ.
- Разработанный лечебно-диагностический алгоритм лечения больных РС, включающий иммуносупрессоры, иммуномодуляторы и сеансы плазмафереза, способствует регрессу неврологической симптоматики, снижению частоты обострений и может быть рекомендован для лечения РС в зависимости от стадии заболевания (патент на корисну модель 7608 Україна, №54536, МПК (2009) G01N 33/483 от 10 листопада 2010 року «Спосіб діагностики розсіяного склерозу»).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для диагностики рассеянного склероза необходимо проведение динамической межфазной тензиометрии сыворотки крови и цереброспинальной жидкости.
- Для дифференциальной диагностики рассеянного склероза целесообразно использовать математическую модель прогнозирования заболевания с учетом основных критериев РС: σ_4 ЦСЖ, λ_1 ЦСЖ, λ_2 ЦСЖ, ϵ ЦСЖ, τ ЦСЖ.
- Разработанный лечебно-диагностический алгоритм лечения РС, с учетом основных изменений в ликворе и крови, полученных методом ДМТ, позволит проводить адекватную дифференцированную терапию при разных стадиях заболевания.

***БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ!***