

На правах рукописи

ПЕНЗИНА ЕЛЕНА БОРИСОВНА

**НЕЙРО – ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
С ПОМОЩЬЮ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ
У МУЖЧИН С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЗГА**

14.00.13 – Нервные болезни

14.00.36 – Аллергология, иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Областном государственном учреждении здравоохранения Челябинском областном клиническом терапевтическом госпитале для ветеранов войн

Научные руководители

Доктор медицинских наук, профессор **Альтман Дмитрий Александрович**
Доктор медицинских наук, профессор **Шамуров Юрий Степанович**

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор **Мякотных Виктор Степанович**
Доктор медицинских наук, профессор **Гусев Евгений Юрьевич**

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «26» ноября 2008 г. в «12» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03, созданного при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская Государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан « 20 » октября 2008 года.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Базарный В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Оптимизация лечения ранних форм хронической ишемии мозга приобретает приоритетное значение в связи с лидирующим положением цереброваскулярной патологии среди причин смертности и инвалидизации населения. Исследованиями отечественных авторов обоснована целесообразность ранней коррекции выявленных патогенетически значимых гемодинамических, коагуляционно-реологических, психоэмоциональных, иммунологических нарушений у больных с инициальными формами хронических цереброваскулярных заболеваний. Показано, что профилактика инсульта уже на ранних стадиях клинической манифестации цереброваскулярной патологии является наиболее перспективным направлением (И.В.Дамулин,1997,2002; Д.М.Хаджиев, 2003).

Необходимость внедрения новых технологий в систему реабилитации пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) определяется не только широкой распространенностью этой патологии, но и прогрессивным характером ее течения, приводящим к развитию церебральных сосудистых катастроф, особенно у мужчин трудоспособного возраста, недостаточной эффективностью традиционных медикаментозных средств. Формирование толерантности к препаратам, различные побочные и токсические эффекты, возрастающая аллергизация населения, требуют поиска новых способов патогенетического воздействия на организм пациента. Одним из перспективных, мало исследованных в неврологии при лечении НПНКМ методов, является применение низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Имеются единичные исследования об успешном использовании низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении ишемических цереброваскулярных заболеваний с максимальным положительным

эффектом такого лечения при самых ранних формах нарушений (Скупченко В.В., Маховская Т.Г., 1999). Однако отсутствуют данные об эффективности НИЛИ в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента к лазерному излучению, способа доставки лазерной энергии, что рекомендуется учитывать при различных формах патологии (Амиров Н.Б., 2002; Москвин С.В., 2003).

Цель исследования

Оптимизация лечения НПНКМ на основе сравнительного анализа клинических, гемодинамических и иммуотропных эффектов различных способов доставки лазерного излучения (внутривенного и надвенозного чрескожного) с индивидуальным подбором дозы.

Задачи

1. Верифицировать клинические и инструментальные признаки НПНКМ у мужчин 30 – 50 лет.
2. Определить характер влияния комплексной терапии с использованием внутривенной и надсосудистой фотомодификации крови в индивидуально подобранной дозе на клинические и инструментальные симптомы НПНКМ.
3. Сопоставить характер влияния внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и надсосудистого лазерного облучения крови (НЛОК) на состояние церебральной гемодинамики, гемостаз, липидный спектр сыворотки крови.
4. Оценить иммуотропные эффекты НИЛИ в индивидуально подобранных дозах в условиях *in vitro*.
5. Оценить иммуотропные эффекты внутривенного и надвенозного (чрескожного) способов облучения крови в условиях *in vivo*.

Научная новизна

Показана клиническая эффективность индивидуально дозированной внутривенной и надсосудистой (чрескожной) фотомодификации крови в

комплексной терапии НПНКМ, проявлявшаяся уменьшением степени выраженности синдрома субъективных ощущений на фоне коррекции показателей церебральной гемодинамики, коагуляционного гемостаза. Наиболее значимые позитивные изменения отмечены в группе пациентов, получавших в комплексном лечении лазерное облучение крови внутривенным способом доставки.

Новыми являются данные о характере влияния НИЛИ на состояние церебральной гемодинамики, микроциркуляторного русла, системы гемостаза, липидного спектра сыворотки крови у пациентов с НПНКМ, зависящего от способа доставки лазерного излучения.

Впервые определено, что характер влияния НИЛИ с индивидуальным подбором дозы на церебральную гемодинамику зависит от исходного состояния тонуса сосудов экстра- и интракраниального отделов, оказывает нормализующий эффект на тонус этих сосудов.

Впервые установлено достоверное влияние внутривенной фотомодификации крови на уменьшение частоты микроэмболических эпизодов в интракраниальных сосудах, определяемое доплерографически.

Впервые установлены особенности иммуотропного влияния НИЛИ в условиях *in vivo* и *in vitro* при использовании облучения в индивидуально подобранной дозе.

Практическая значимость

Улучшение результатов лечения начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга на основе включения в комплексную терапию индивидуально дозированного НИЛИ, что проявилось регрессирующей динамикой клинических симптомов заболевания, коррекцией церебральных гемодинамических, коагуляционно-реологических и иммунологических нарушений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Позитивный эффект индивидуально дозированной фотомодификации крови в составе комплексной терапии на церебральную гемодинамику при НПНКМ проявляется преимущественно нормализацией тонуса сосудов на экстра – и интракраниальном уровнях при минимальном действии на линейную скорость кровотока, а также достоверным уменьшением доплерографических признаков интенсивности микроэмболизации.

2. В основе позитивного клинического эффекта комплексного лечения с применением НИЛИ в индивидуально подобранной дозе при ранних формах цереброваскулярной патологии лежит улучшение гемодинамических показателей в системе экстра- и интракраниальных сосудов, нормализация процессов электрогенеза головного мозга, снижение прокоагулянтного потенциала крови.

3. Индивидуально дозированная фотомодификация крови оказывает нормализующее влияние на состояние иммунного гомеостаза у больных с НПНКМ, процессы позитивной активации лимфоцитов.

4. Более выраженный эффект при комплексном (медикаментозном и лазерном) лечении больных с НПНКМ на показатели церебральной гемодинамики, гемостаза, иммунной системы оказывает метод внутривенного лазерного облучения крови в сопоставлении с надвечным (чрескожным) облучением.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы изложены и обсуждены на:

- межрегиональной научно-практической конференции, посвященной юбилею профессора Л.П.Фоминой (Челябинск 2003),
- V конференции иммунологов Урала (Оренбург 2006),
- международном Конгрессе «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург 2007).

По результатам работы опубликовано 6 научных работ, из них 4 статьи в периодической медицинской печати (2 статьи в центральной печати) и 2 тезиса научных докладов.

Внедрение в практику

Метод индивидуально дозированной фотомодификации крови и результаты исследования эффективности лазеротерапии в комплексном лечении НПНКМ внедрены в работу неврологического отделения и лаборатории лазеро-озонотерапии Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя ветеранов войн, в учебный процесс кафедры неврологии, мануальной и рефлексотерапии ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка цитированной литературы, включающего 110 отечественных и 106 зарубежных источников. Работа изложена на 179 страницах стандартного компьютерного текста, содержит 46 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Челябинском Областном клиническом терапевтическом госпитале ветеранов войн. На первом этапе в исследование было включено 137 мужчин в возрасте от 30 до 50 лет, у 108 из них клинически и инструментально верифицирован диагноз НПНКМ (средний возраст пациентов этой группы $40,74 \pm 4,36$ лет), 29 человек составили контрольную группу здоровых волонтеров (средний возраст $38,52 \pm 4,83$ лет). Для верификации диагноза НПНКМ пациентам проводилось доплерографическое исследование церебральной гемодинамики, электроэнцефалографическое исследование

функциональной активности головного мозга, нейропсихологическое тестирование, исследование коагуляционного гемостаза, липидного спектра сыворотки крови, иммунологического статуса.

Критериями включения были: мужской пол, верифицированный диагноз, возраст (от 30 до 50 лет), информированное добровольное согласие пациентов.

Критериями исключения являлись: ранения и черепно-мозговые травмы в анамнезе, наличие признаков сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма, инфаркт миокарда (в анамнезе), заболевания внутренних органов в стадии обострения, сахарный диабет, гипертоническая болезнь III стадии, варианты кризового течения артериальной гипертензии.

Второй этап работы – сравнительное рандомизированное исследование, в которое были включены только пациенты с диагнозом НПНКМ (108 человек). В момент поступления в стационар каждый пациент случайным образом распределялся в одну из 3-х групп для проведения терапии. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Первую группу составили пациенты, получавшие медикаментозную терапию с применением внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) – 35 человек, средний возраст $40,37 \pm 3,98$ лет. Во вторую группу включены пациенты, в комплексном лечении которых применялось надсосудистое (чрескожное) лазерное облучение крови (НЛОК) – 35 человек, средний возраст $41,69 \pm 4,75$ года. Третью группу (группу сравнения) составили пациенты, получавшие «стандартную» медикаментозную базисную терапию без применения методов лазерного лечения – 38 человек, средний возраст которых был $40,16 \pm 4,34$ года. Средний возраст пациентов всех трех групп, вошедших в разработку, и контрольной группы здоровых был сопоставим.

Методы, использованные в работе:

1. Клинико-неврологические методы.

2. Инструментальные методы:

- Ультразвуковая доплерография церебральных сосудов на экстракраниальном и интракраниальном уровнях («Smart-lite», ф. Римед, Израиль);
- Электроэнцефалография с компьютерной обработкой данных (19 канальный энцефалограф «Нейрон-Спектр-3», ф. Нейрософт, г. Иваново) с использованием цветного картирования;
- Офтальмологическое обследование и биомикроскопия бульбарной конъюнктивы глаза (щелевая лампа К.Цейс SLR 100 (Германия));
- Нейропсихологическое обследование (тест Спилбергера, уровень невротизации по методике психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, корректурная проба Грюнбаума).

3. Общеклинические лабораторные обследования:

- анализ крови и мочи;
- уровень глюкозы крови;
- функциональные пробы печени и почек;
- анализ липидного спектра сыворотки крови (ФП – 901 – М, Финляндия);
- гемостазиограмма с определением 12 показателей коагуляционного гемостаза по Баркагану З.С.;

4. Иммунологические методы:

- определение популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD71, CD95, HLA-DR);
- определение морфологических признаков апоптоза лимфоцитов в окраске Ноеchst 33342;
- определение количества иммуноглобулинов по Mancini G. et al. (1963);
- определение общей активности системы комплемента по 50% гемолизу

и активность ее компонентов С1 – С5 методом гемолитического титрования (Красильников, Такака S.);

– определение количества циркулирующих иммунных комплексов и их размеров методом неспецифической ПЭГ-преципитации (Гашкова В.).

5. Аппаратные средства для проведения лазеротерапии:

Для облучения сыворотки крови в процессе определения индивидуальной чувствительности пациентов 1-й группы к лазерному облучению и проведения внутривенной лазеротерапии использовали полупроводниковый лазерный терапевтический аппарат «Мулат» с непрерывным режимом излучения, длиной волны излучения 0,63 мкм, мощностью на выходе световода 1,5-2,0 мВт (максимальная мощность излучения не менее 4,5мВт), одноразовые стерильные световоды с иглой ОС-2 (КИВЛ-01), производства Государственного научного центра лазерной медицины МЗ РФ г.Москва.

Для определения индивидуальной чувствительности организма к НИЛИ у пациентов 2-й группы и проведения надсосудистой (чрескожной) фотомодификации крови использовали аппарат лазерный терапевтический полупроводниковый двухканальный «Мустанг–2000» с импульсным режимом излучения, длиной волны 0,89 мкм, импульсной мощностью 4,0 Вт, производства Государственного научного центра лазерной медицины МЗ РФ, Москва.

6. Статистическая обработка материала

Полученные результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью комплекта компьютерных программ Microsoft Excel 2000. Статистическую обработку данных проводили путем параметрического анализа. Вычисляли значение среднего арифметического (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий оценивали при помощи t коэффициента

Стьюдента. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее исследование были включены мужчины в возрасте 30 – 50 лет с диагнозом НПНКМ, верифицированном на основании характерных жалоб больных. Основными жалобами были: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности, которые учитывались в том случае, если они отмечались постоянно или не реже 1 раза в неделю за последние 3 месяца и возникали в условиях, требующих повышенного кровоснабжения головного мозга: при умственном или физическом переутомлении, а также после перенесенных психоэмоциональных нагрузок. С помощью инструментальных методов (УЗДГ и ТКДГ) у пациентов с НПНКМ было выявлено:

– наличие вазоконстрикторных реакций на экстракраниальном уровне (ОСА, V1, V2 сегменты позвоночных артерий с обеих сторон), что сопровождалось увеличением скоростных параметров до максимальной границы нормы, а также увеличением периферического сосудистого сопротивления и в V4 сегментах обеих позвоночных артерий, что проявлялось достоверным увеличением индексов циркуляторного сопротивления в сравнении с группой здорового контроля;

– наличие феномена «доплерографической гипоперфузии» в сосудах вертебрально-базилярного бассейна на интракраниальном уровне, что проявлялось достоверным снижением линейных скоростей кровотока в этих сосудах до нижней границы возрастной нормы;

– наличие компенсаторного снижения тонуса сосудов микроциркуляторного русла в интракраниальных отделах вертебрально-

базилярной системы, с достоверным снижением индексов резистивности в сравнении контрольной группой;

– достоверное увеличение интенсивности микроэмболизации церебральных сосудов (более, чем в 2 раза по сравнению с группой здоровых).

Установленные нарушения церебральной гемодинамики при НПНКМ в 97,1% сопровождались электрофизиологическими изменениями функционального состояния мозга, что регистрировалось на электроэнцефалограмме. Превалирующими при этом были ЭЭГ– паттерны ирритативного характера:

1. Синдром десинхронизации альфа-активности (III тип по классификации Жирмунской), который наблюдался у 66,7% пациентов.

2. Синдром гиперсинхронизации бета-активности (II тип по классификации Жирмунской), наблюдался в 20,4% случаев.

В механизме формирования наиболее часто встречающегося синдрома десинхронизации альфа-ритма ведущим является усиление деятельности ретикулярной формации и заднего гипоталамуса с активацией симпатических эффектов, что соответствует выявленным при ТКДГ фактам нарушения церебральной гемодинамики преимущественно на уровне вертебрально-базилярного бассейна.

По результатам нейропсихологического тестирования, у пациентов с НПНКМ во всех обследуемых группах в сравнении с контролем были установлены высокие показатели реактивной тревожности (с преобладанием умеренной степени выраженности у пациентов в 47 – 48% случаев и низкой в контроле у 61%) и личностной тревожности (41 против 36), что может быть как симптомом проявления заболевания, так и фактором риска его прогрессии.

По лабораторным данным у пациентов с НПНКМ по сравнению с контрольной группой здоровых установлено достоверное повышение

содержания уровня фибриногена (до 2,9 г/л), не выходящее за пределы границы нормы, а также увеличение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (до 13 мг%). Выявлен рост содержания атерогенных фракций липидного спектра сыворотки крови (холестерина до 5,3 ммоль/л; триглицеридов до 1,5 ммоль/л; липопротеинов низкой плотности до 3,0 ммоль/л; коэффициента атерогенности до 3,7). Полученные данные подтверждают наличие факторов тромбогенного риска и нарушений липидного обмена у пациентов с НПНКМ в сравнении с группой лиц без признаков неврологической патологии.

Далее был проведен анализ исходного состояния клеточного и гуморального компартментов иммунной системы у больных с НПНКМ в сравнении с контрольной группой того же пола и возраста. У пациентов с НПНКМ выявлены отличия иммунного гомеостаза организма в сопоставлении со здоровыми лицами, что проявлялось в росте численности клеток врожденного иммунитета (NK) в циркуляции, снижении процентного содержания HLA-DR+ клеток, количества CD95+ лимфоцитов и достоверном увеличении уровней иммуноглобулинов первичного и вторичного иммунного ответа. Рост количества NK клеток может быть обусловлен стресс-индуцированными событиями (Herbert T.V.,Cohen S.,1993; Kuznecov A.W. et al., 2001), характерными для клинической манифестации НПНКМ, 65,8% больных отмечают связь начала данного эпизода заболевания с воздействием переутомления, эмоциональными нагрузками. Снижение числа клеток, экспрессирующих рецепторы готовности к апоптозу, не сопровождалось существенными изменениями количества лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. Рост уровней IgM и IgG свидетельствует об активации гуморального иммунного ответа в этих условиях.

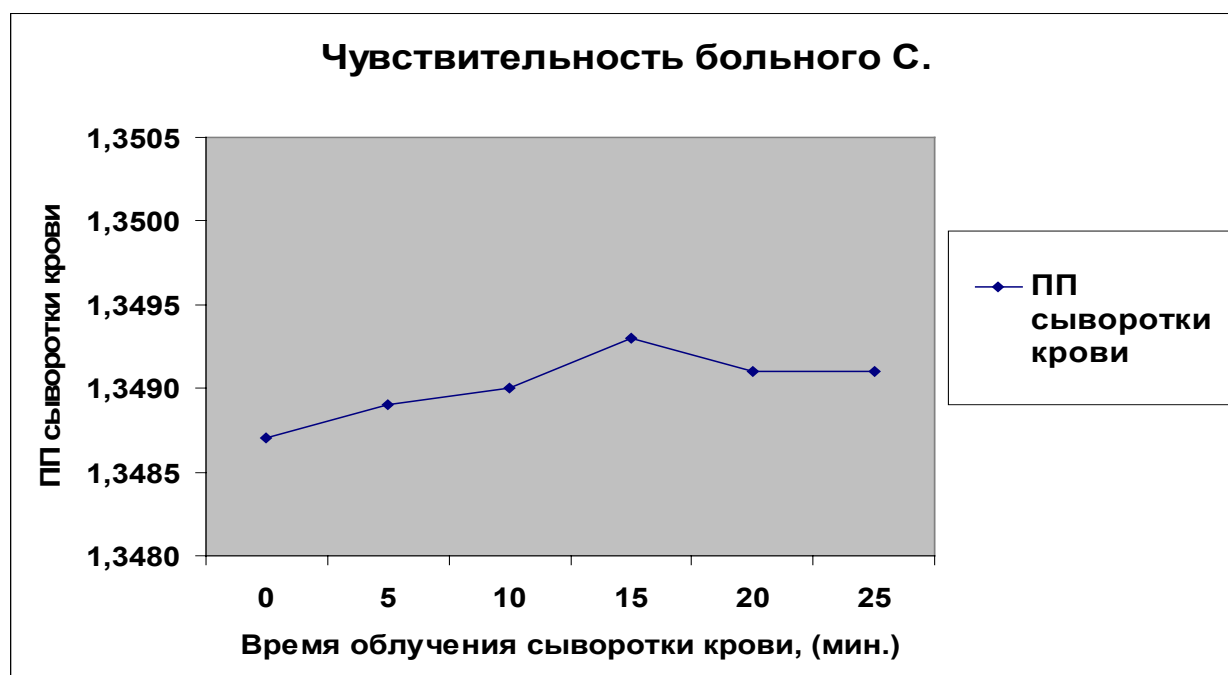
В соответствии с целями и задачами данного исследования мы уделили особое внимание при лечении пациентов с НПНКМ анализу

эффективности комплексной терапии с включением НИЛИ в индивидуально подобранной дозе. Подбор дозы проводился на основании динамического измерения рефрактометрических показателей сыворотки крови пациента каждые 5 минут при воздействии на нее НИЛИ в течение 30 минут (Лисиенко В.М., 1995). Значение показателя преломления света при прохождении через сыворотку крови меняется в зависимости от времени облучения. Изменение оптической плотности сыворотки авторы методики связывают с изменением жидкокристаллических структур биологических жидкостей организма под влиянием НИЛИ. В свою очередь, перестройки в жидкокристаллических комплексах являются причиной изменения активности ферментов при лазерном облучении.

В качестве примера индивидуальных различий в изменении рефрактометрических показателей сыворотки крови после дозированного облучения ее с помощью НИЛИ приведены графические данные динамики этих показателей у больного С. и Х.

Рисунок 1

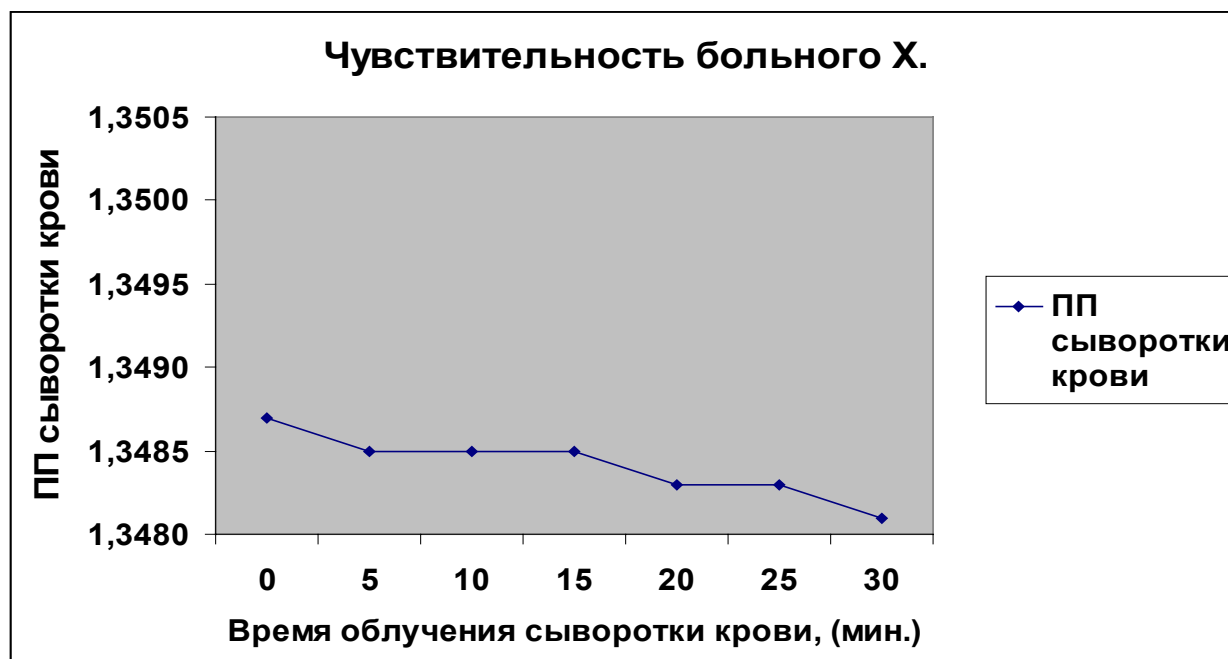
Динамика показателя преломления сыворотки крови больного С.
в процессе воздействия НИЛИ



В соответствии с методикой максимальное отклонение показателей от исходных величин считается оптимальным ответом на лазерное облучение, а время, через которое оно наступило, принимается за длительность сеанса. В случае данных больного С. это время составило 15 минут (рис.1). При отсутствии подъема рефрактометрических показателей сыворотки крови под влиянием НИЛИ в динамике, согласно методике, больному не рекомендуется проведение лазеротерапии. Такой ответ установлен у больного Х. (рис. 2).

Рисунок 2

Динамика показателя преломления сыворотки крови больного Х.
в процессе воздействия НИЛИ



Лица с низкой чувствительностью к лазерному воздействию в исследование не включались. По результатам данного исследования рефрактерность к действию НИЛИ составила 18%.

На следующем этапе, все пациенты с НПНКМ для проведения терапии были случайным образом разделены на 3 группы: 1-ю группу составили пациенты, получавшие дополнительно в комплексном лечении внутривенную фотомодификацию крови (35 человек); 2-ю группу – пациенты, получавшие в комплексном лечении надсосудистую

(чрескожную) фотомодификацию крови (35 человек) и 3-ю группу (сравнения) составили пациенты, получавшие только медикаментозную терапию (38 человек). Пациенты всех трех групп получали базисную терапию в стандартных терапевтических дозах: винпоцетин 30 мг в сутки, пирацетам 1,2г в сутки per os, мексидол 200 мг в сутки внутримышечно в течение трех недель.

После проведенного курса лечения отмечена достоверно более выраженная клиническая эффективность в группах пациентов с НПНКМ, получавших в комплексном лечении НИЛИ (табл. 1).

Таблица 1

Динамика жалоб у пациентов после лечения

Жалобы	1 группа		2 группа		3 группа		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Головная боль	87,1%	3,3%*	82,9%	3,4%*	89,5%	11,8%*	0,03 ₁₋₃ 2-3
Головокружение	34,3%	4,2%	37,1%	5,7%	44,7%	17,6%	0,004 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃
Шум в голове	20%	Нет	22,9%	нет	23,7%	11,1%	0,0008 ₁₋₃ 2-3
Снижение работоспособности	78,6%	Нет	80%	нет	78,9%	нет	
Снижение памяти	45,7%	3,1%	45,7%	3,1%	47,4%	16,7%	0,002 ₁₋₃ 2-3

P – достоверность различий после лечения между группами

* – достоверность различий в пределах каждой группы в сравнении показателя до и после проведенного лечения

Так, цефалгия сохранялась после курса лечения лишь у 3,3 – 3,4% пациентов, получавших комплексную терапию, и в 11,8% случаев у пациентов группы сравнения. Жалобы на головокружения предъявляли 4,2

– 5,7% пациентов в группах, получавших НИЛИ, и 17,6% пациентов, получавших только медикаментозную терапию. Достоверное уменьшение выраженности субъективных симптомов в 1 и 2 группах зафиксировано при осмотре уже после 2-го сеанса лазеротерапии; в группе сравнения достоверное клиническое улучшение в сопоставлении с периодом до лечения хотя и наступало, но несколько позднее, на 4 – 5-е сутки от начала лечения. Улучшение клинических показателей сопровождалось изменениями параметров церебральной гемодинамики (табл. 2). Так, при УЗДГ прецеребральных сосудов после проведенного лечения констатировано достоверное снижение показателей индексов циркуляторного сопротивления в бассейне экстракраниальных отделов позвоночных артерий у пациентов 1-й группы с обеих сторон, а у пациентов 2-й группы только в бассейне правой ПА. Существенного изменения скоростных показателей нами не наблюдалось.

Таблица 2

Показатели прецеребрального кровотока у обследуемых пациентов

Показатели		До лечения	После комплексного лечения		После лекарств. терапии	Р
			ВЛОК	НЛОК	Группа сравнения	
			1	2	3	
ЛПА	ЛСК	60,51± 1,66	57,83± 1,98	58,37± 1,48	60,41± 1,71	
	Ri	0,73±0,06	0,70±0,09*	0,71±0,08	0,73±0,06	
ППА	ЛСК	62,48± 1,81	61,24± 2,03	59,66± 1,71	61,76± 1,63	
	Ri	0,74±0,06	0,71±0,09*	0,71±0,07*	0,75±0,05	0,04 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃

Р – достоверность различий с группой сравнения

* – достоверность различий с периодом до лечения

Снижение повышенных до начала лечения индексов циркуляторного

сопротивления до границ возрастной нормы свидетельствует об уменьшении степени выраженности вазоконстрикторных реакций в бассейне этих сосудов и способствует оптимизации прецеребрального кровотока.

На интракраниальном уровне (табл. 3) отмечено уменьшение интенсивности микроэмболизации почти в 2,5 – 3 раза в группах пациентов, получавших дополнительно к лечению фотомодификацию крови. Кроме того, установлено увеличение сниженных до лечения показателей линейной скорости кровотока в сосудах вертебрально-базилярного бассейна у пациентов всех трех групп, независимо от способа применявшейся терапии. Значения показателей индексов резистивности, также сниженных до лечения, увеличились только в группах пациентов, получавших комплексное лечение с включением НИЛИ, причем достоверной в сопоставлении с периодом до лечения и с группой сравнения была динамика показателя у пациентов, получавших внутривенную фотомодификацию крови.

Таблица 3

Показатели церебрального кровотока у обследуемых пациентов

Показатели		До лечения	После комплексного лечения		После лекарств. терапии	Р
			ВЛОК	НЛОК		
			1	2	3	
ЛСМА	ЛСК	78,68± 0,57	85,31± 0,76*	81,09± 0,12	78,89± 0,75	
	Ri	0,52±0,07	0,53±0,07	0,53±0,05	0,52±0,08	
ПСМА	ЛСК	79,71± 0,84	84,6± 0,96*	82,59± 0,52	81,06± 0,57	
	Ri	0,52±0,08	0,52±0,07	0,52±0,08	0,52±0,08	
ЛПМА	ЛСК	63,05± 0,95	67,63± 0,97	65,17± 0,59	63,34± 0,43	
	Ri	0,49±0,08	0,51±0,08	0,50±0,08	0,50±0,07	

ППМА	ЛСК	63,58± 0,75	66,06± 0,82	64,03± 0,54	63,37± 0,52	
	Ri	0,50±0,08	0,51±0,07	0,51±0,08	0,50±0,07	
ЛЗМА	ЛСК	46,92± 0,52	52,97± 0,87*	48,43± 0,46	48,74± 0,35	
	Ri	0,47±0,08	0,49±0,11	0,49±0,07	0,46±0,06	
ПЗМА	ЛСК	45,58± 0,61	50,46± 0,90*	46,63± 0,25	45,23± 0,56	
	Ri	0,47±0,07	0,50±0,06*	0,49±0,06	0,47±0,06	0,05 ₁₋₃
ЛПА	ЛСК	38,30± 0,68	42,71± 0,85*	39,2± 0,85	41,03± 0,96	
	Ri	0,44±0,07	0,47±0,07*	0,47±0,06	0,44±0,08	0,05 ₁₋₃
ППА	ЛСК	39,01± 0,71	39,37± 0,98	40,09± 1,07	42,49± 0,22	
	Ri	0,44±0,08	0,49±0,07*	0,47±0,07*	0,45±0,07	0,04 ₁₋₃
ОА	ЛСК	45,74± 0,97	49,57± 1,04	47,11± 0,97	46,86± 0,76	
	Ri	0,45±0,07	0,45±0,09	0,46±0,07	0,45±0,06	
ИЦВР %		49,40± 8,32	57,43± 7,22	55,61± 6,93	50,75± 7,84	
Микро-эмболические эпизоды %		29%	10%*	12%*	22%	0,03 ₁₋₃

P – достоверность различий с группой сравнения

* - достоверность различий с периодом до лечения

Таким образом, установленные параметры соответствуют уменьшению степени гипоперфузии в артериях среднего калибра и уменьшению гипорезистивных реакций микроциркуляторного русла интракраниального отдела вертебрально-базилярного бассейна. В сочетании с уменьшением интенсивности микроэмболизации полученные данные свидетельствуют о доплерографических признаках активизации церебральной гемодинамики. На основании полученных результатов можно констатировать, что эффект НИЛИ на состояние церебральной гемодинамики зависит от исходного состояния тонуса сосудов, опосредуется его преимущественным влиянием на показатели контрактильности сосудов с меньшим влиянием на скоростные параметры

и носит отчетливый корригирующий характер.

Выявленные доплерографические признаки активации церебральной гемодинамики сопровождалась нормализацией функционального состояния биоэлектрической активности головного мозга. При анализе электроэнцефалографических паттернов после проведенной терапии обнаружено достоверное увеличение средней амплитуды альфа-ритма во всех обследуемых группах, максимальной амплитуды альфа-ритма в 1-й и 2-й группах, (получавших в комплексном лечении НИЛИ), снижение амплитуды гиперсинхронного бета-ритма также только в группах, получавших НИЛИ. В результате достоверное увеличение числа ЭЭГ-вариантов нормы отмечено только в 1-й группе пациентов, получавших в комплексном лечении внутривенную фотомодификацию крови.

Нормализация функционального состояния головного мозга соответствовала результатам нейропсихологического тестирования, полученным после лечения пациентов. Анализ теста Спилбергера выявил достоверное в сравнении с периодом до лечения снижение реактивной и личностной тревожности в группах, получавших комплексное лечение, причем преобладала низкая и умеренная степень выраженности показателей. Отмечено также снижение уровня невротизации во всех пролеченных группах, независимо от способа применявшейся терапии. При оценке пробы Грюнбаума зафиксировано достоверное уменьшение количества ошибок, времени выполнения задания и увеличение скорости его выполнения во всех обследуемых группах, что соответствует данным об увеличении работоспособности у пациентов в 100% случаев.

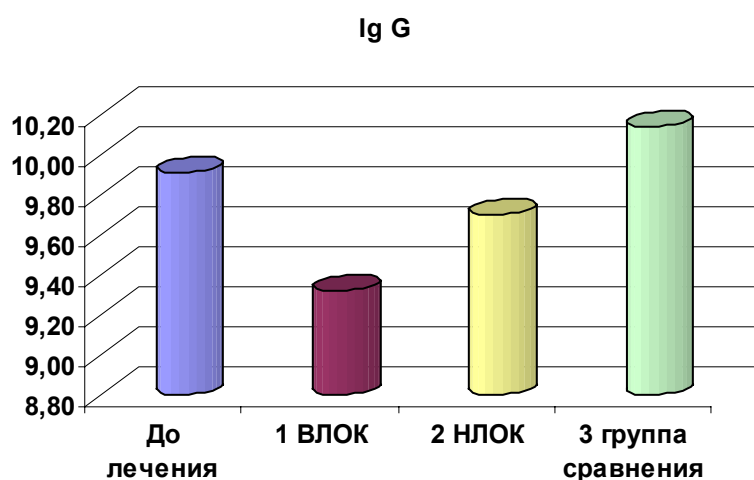
Оптимизация церебральной гемодинамики, функционального состояния головного мозга и вследствие этого улучшение психологического статуса пациентов с НПНКМ при использовании НИЛИ сопровождалось изменениями, характеризующими снижение прокоагуляционного потенциала крови в виде увеличения показателей активированного

частичного тромбластинового времени и международного нормализованного отношения, причем в 1-й группе пациентов, получавших в комплексном лечении НИЛИ методом внутривенной доставки, изменения были достоверны в сравнении с группой, получавшей только медикаментозную терапию. Обнаружено также снижение в сравнении с периодом до лечения содержания растворимых фибринмономерных комплексов у пациентов, получавших, фотомодификацию крови. Менее значимым оказалось влияние комплексной терапии с включением НИЛИ на показатели липидного спектра сыворотки крови. Выявлено достоверное в сравнении с периодом до начала лечения снижение содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности лишь в группе пациентов, получавших ВЛОК.

При анализе иммуотропных эффектов комплексной терапии установлено, что НИЛИ в индивидуально подобранных дозах независимо от способа доставки способствует нормализации уровня иммуноглобулинов (рис.3).

Рисунок 3.

Динамика уровня иммуноглобулинов G у пациентов с НПНКМ
в зависимости от способа терапии

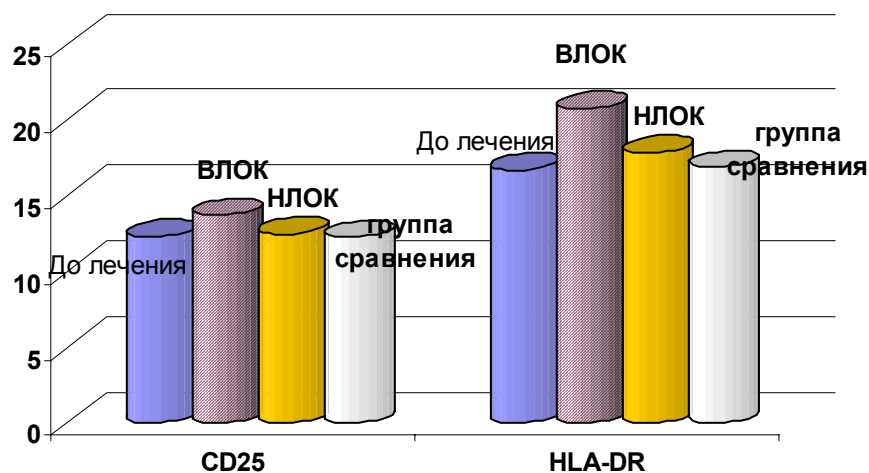


Влияние комплексной терапии с включением НИЛИ на лимфоциты,

экспрессирующие активационные маркеры, проявляется только отношении их процентного содержания. Эффект комбинированной терапии на процентное содержание HLA-DR был достоверно выше в группе пациентов с НПКМ, получавшей терапию с включением внутривенной фотомодификации крови, в сравнении с пациентами, получавшими только медикаментозное лечение, что в целом отражает перераспределение активированных лимфоцитов в циркуляции под влиянием НИЛИ. Только ВЛОК приводит к достоверному повышению процентного содержания лимфоцитов, несущих маркер ранней позитивной активации (CD25), в сопоставлении с периодом до лечения (рис. 4).

Рисунок 4.

Эффект комплексной терапии с включением НИЛИ на лимфоциты, экспрессирующие активационные маркеры



Оба вида терапии (стандартная и с включением НИЛИ) оказывают нормализующий эффект на уровень общей активности комплемента, которая не отличается от показателей здоровых лиц контрольной группы после проведенного курса.

Следует отметить, что только внутривенная фотомодификация крови в составе комплексной терапии приводит к достоверному росту числа В-лимфоцитов в циркуляции в сравнении с контрольной группой.

Клинические наблюдения соответствовали результатам

экспериментального анализа влияния НИЛИ на иммунные показатели в условиях *in vitro*. При 7–20 минутном облучении цельной гепаринизированной крови в условиях *in vitro* установлен рост активности одного из терминальных компонентов классического пути активации комплемента – C5, и только на уровне статистически вероятной тенденции. Данные изменения, вероятно, можно рассматривать как проявления активационного эффекта НИЛИ на белки, обладающие протеолитическим действием.

Таким образом, выявление достоверного клинического эффекта, объективная верификация положительного влияния НИЛИ с индивидуальным подбором дозы в составе комплексной терапии на показатели церебральной гемодинамики, коагуляционного гемостаза, процессы электрогенеза в центральной нервной системе, наиболее выраженные при внутривенном способе доставки излучения, при наличии значимых изменений лабораторных показателей, характеризующих активационные процессы лимфоцитов, обосновывают целесообразность включения данного метода в систему лечения пациентов с НПКМ.

ВЫВОДЫ

1. По данным доплерографического исследования начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга у мужчин 30-50 лет характеризуются нарушениями церебральной гемодинамики, локализующимися преимущественно в системе вертебрально-базиллярного бассейна, и проявляются наличием вазоконстрикторных реакций артерий крупного калибра на экстракраниальном уровне, гипоперфузией в артериях среднего калибра и гипорезистивными реакциями микроциркуляторного русла на интракраниальном уровне, а также наличием верифицированных эпизодов микроэмболий в церебральных сосудах.

2. У пациентов с НПНКМ установлено в сопоставлении с лицами контрольной группы здоровых мужчин нарушение популяционного состава лимфоцитов крови в виде роста абсолютного количества НК клеток в циркуляции и снижении процентного содержания лимфоцитов, экспрессирующих маркеры позитивной активации (HLA-DR), падении относительного и абсолютного количества клеток с готовностью к апоптозу (CD95). Наибольшие отличия от контрольной группы выявлены со стороны гуморального звена иммунитета, что проявлялось достоверным ростом уровня иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа и снижением общей активности комплемента.

3. Комплексная терапия начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга с включением индивидуально дозированного низкоинтенсивного лазерного излучения:

а) приводит к коррекции тонуса сосудов на прецеребральном и церебральном уровнях, уменьшению (более чем в 2,5 раза) интенсивности микроэмболизации интракраниальных сосудов с меньшим влиянием на линейную скорость кровотока;

б) оказывает нормализующее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга с увеличением числа ЭЭГ – вариантов нормы;

в) снижает прокоагулянтный потенциал плазмы, что проявляется удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и увеличением международного нормализованного отношения.

4. Установлен более выраженный эффект внутривенной фотомодификации крови в сравнении с неинвазивной доставкой лазерного излучения у больных с НПНКМ на показатели церебральной гемодинамики, коагуляционного гемостаза, процессы электрогенеза мозга.

5. НИЛИ в условиях *in vitro* в индивидуально подобранной дозе облучения, при которой экспозиция пробы не превышала интервал в 7-20 минут, не оказывает достоверного влияния на численность лимфоцитов,

экспрессирующих рецепторы позитивной и негативной активации, процессы апоптоза лимфоцитов и лишь на уровне статистически вероятной тенденции усиливает активность конечного компонента комплемента C5.

6. В условиях *in vivo* НИЛИ в комплексном лечении заболевания в индивидуально подобранной дозе оказывает нормализующий эффект на состояние иммунного гомеостаза: снижает уровень иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа, повышенный у пациентов до начала лечения, и нормализует процессы миграции клеток с маркерами поздней позитивной активации (HLA-DR).

Способ внутривенной фотомодификации крови, применяемый в комплексной терапии НПНКМ, оказывает более выраженные иммуностропные эффекты, чем неинвазивный способ доставки НИЛИ, приводит к достоверному росту численности В-лимфоцитов и лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации (CD25).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении пациентов с НПНКМ рекомендуется включать в комплексную терапию метод индивидуально дозированной фотомодификации крови.

2. Для пациентов с признаками гиперкоагуляции крови и наличием микроэмболизации церебральных сосудов при ТКДГ целесообразно применение в комплексной терапии внутривенного способа доставки НИЛИ (непрерывный режим излучения, длина волны 0,63 мкм, мощность 1,5 мВт, общей энергией от 4,5 до 18 Дж); экспозиция от 5 до 20 минут (определяется индивидуально).

3. При отсутствии признаков микроэмболизации у пациентов с НПНКМ рекомендуется включение надсосудистого (чрескожного) способа НИЛИ (импульсный режим излучения, длина волны 0,89 мкм,

средняя мощность в импульсе 4 Вт, общей энергией от 1,8 до 7,2Дж); экспозиция определяется индивидуально.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пензина Е.Б. Допплерографический контроль эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга / Е.Б. Пензина, В.В. Королева. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной юбилею проф. Л.П. Фоминой. – Челябинск, 2003. – С. 41 – 42.
2. Пензина Е.Б. Применение метода контролируемой лазеротерапии в лечении больных начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) / Е.Б.Пензина. // Межрегиональный сборник научных работ«Проблемы геронтологии, нейроиммунологии – Челябинск, 2005. – Том 2. – С. 174 – 176.
3. Пензина Е.Б. Эффективность метода лазеротерапии в лечении пациентов с ранними формами цереброваскулярной патологии /Е.Б. Пензина, Д.А. Альтман. // Пермский медицинский журнал. – 2005. – Т. 22, №3. – С. 78 – 85.
4. Пензина Е.Б. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на иммунологические показатели пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Е.Б. Пензина, Д.А. Альтман. // Материалы V конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии». – Оренбург, 2006. – С. 84 – 85.
5. Пензина Е.Б. Отдаленные последствия военного стресса (повреждения нейроиммунной системы) / Д.А. Альтман,

С.Н. Теплова, Е.Б. Пензина. // Материалы международного Конгресса « Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии». – С-Петербург, 2007. – С. 10.

6. Пензина Е.Б., Альтман Д.А. Характер доплерографических изменений и ЭЭГ – паттернов у мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Е.Б. Пензина, Д.А. Альтман. // Уральский медицинский журнал. – 2008. - № 3(43). – С. 100 – 103.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови
ВСА – внутренняя сонная артерия
ЗМА – задняя мозговая артерия
ИЦВР – индекс цереброваскулярной реактивности
НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение
НЛОК – надсосудистое лазерное облучение крови
НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
НСА – наружная сонная артерия
ОА – основная артерия
ОСА – общая сонная артерия
ПА – позвоночная артерия
ПМА – передняя мозговая артерия
ПП – показатель преломления
СМА – средняя мозговая артерия
ТКДГ – транскраниальная доплерография
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ЭЭГ – электроэнцефалография

ПЕНЗИНА ЕЛЕНА БОРИСОВНА

**НЕЙРО – ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
С ПОМОЩЬЮ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
У МУЖЧИН С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЗГА**

14.00.13 – Нервные болезни

14.00.36 – Аллергология, иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии

ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 30.09.2008 г.