

На правах рукописи

ВАСЬКОВА  
НАТАЛЬЯ ЛЬВОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИИ ЛИКВОРА  
ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017 год

Работа выполнена в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени профессора А.Л. Поленова» - филиале ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

Научный консультант: доктор физико-математических наук, профессор Шадрин Евгений Борисович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор Барабанова Марианна Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор Гузева Валентина Ивановна

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

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» 2017 г. в \_\_\_\_\_ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 2017 г.

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

### Актуальность темы исследования

Ликвор – биологическая жидкость, которая, как известно (Макаров А.Ю., 1984; Цветанова Е.М., 1986; Юрищев Е.П., 1995 Krishnakumar D. et al., 2012; Kim J., Jung Y., 2012; Legault G., Allen J.C., 2013), является внутренней средой мозга, необходимой для нормального функционирования ЦНС, и выполняющая защитную, трофическую и транспортную функции. Результаты исследования церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ) имеют большое значение для своевременной диагностики вида поражения центральной нервной системы (Березин А.Е., 2012; Bell R.D., Zlokovic B.V., 2009; Bouzerar R. et al., 2012; De Jongste A.H. et al., 2013). Анализ ликвора в динамике позволяет оценивать эффективность лечения воспалительных заболеваний, опухолей центральной нервной системы, инсультов и других патологических процессов, а также прогнозировать развитие осложнений в течение заболевания.

На современном этапе развития медицины, благодаря, успехам фундаментальных наук, стало возможным более информативно и точно изучать изменения общего белка и белкового состава ликвора у пациентов с патологией центральной нервной системы, что имеет большое значение для постановки диагноза, определения стадии и степени тяжести процесса, составления прогноза исхода заболевания, а также выявления степени нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (Котельников Г.П., Труханова И.Г., 2009; Щуковский В.В. и др., 2012; De Jongste A.H. et al., 2013; Legault G., Allen J.C., 2013; Wang Y., Springer S., 2015).

Основную роль в изменении биофизических параметров ликвора при многих заболеваниях играет трансформация конформационного состояния белков, входящих в состав ликвора. При повышении температуры происходит последовательное разрушение надмолекулярных структур белковых молекул, завершающееся их денатурацией и переходом из глобулярной конформации в клубковую (Финкельштейн А. В., Птицын О.Б. , 2012).

### Степень разработанности темы исследования

Для исследования белков в ликворе используют разнообразные биохимические и иммунологические методы, включая электрофоретическое фракционирование, изоэлектрофокусирование, различные приемы иммунохимической техники, высокоэффективную жидкостную хроматографию (Макаров Е.М., Цветанова Е.М., 1986; Шевченко О.П., 2008; Barnard K. et al., 1998; Davidsson P., et al., 1999). Однако большинство использованных методов имеет ограниченную доступность для применения в клинике, поэтому основным лабораторным диагностическим критерием продолжает оставаться определение общего белка и цитоза.

Как показывает анализ литературы, исследование ЦСЖ чаще всего направлено на определение её биохимических и иммунологических характеристик и в значительно меньшей степени – на определение биофизических параметров. В то же время, биофизический подход к изучению биологических жидкостей, частным случаем которого является такой метод исследования, как термоимпедансометрия (ТИМ), позволяет получить новую специфичную информацию о свойствах ликвора, изменении состояния белковых молекул ликвора в норме и патологии, что способно оказать существенную помощь в диагностике и дальнейшем прогнозе развития заболевания.

Для анализа ликвора использовалась предложенная нами модификация метода импедансометрии. Метод импедансометрии уже нашел широкое применение в медицине. Однако импеданс ликвора регистрировался при постоянной температуре, тогда как в настоящей диссертационной работе изучалась температурная зависимость полного импеданса образца ликвора, что является принципиально новым, дает обширную дополнительную информацию и чрезвычайно важно для постановки точного диагноза.

В настоящее время в мире проводятся исследования, цель которых состоит в выявлении наличия в ЦСЖ белковых маркеров ишемического и геморрагического инсульта, ЧМТ, эпилепсии, опухолей ЦНС, что необходимо для дифференциальной диагностики и прогнозирования развития процесса (Сумная Д.Б. и др., 2006;

Полетаев А.Б., 2011; Лебедева А.В. и др., 2011; Kalogeraki A. et al., 2012; Triglia T. et al., 2016).

### Цель исследования

Разработать диагностические и прогностические критерии, определяющие степень поражения головного мозга, проницаемость гематоэнцефалического барьера, прогноз, течение и исходы при различной нейрохирургической патологии на базе метода термоимпедансометрии ликвора.

### Задачи исследования.

1. Оценить значение термоимпедансометрии ликвора для уточнения степени тяжести поражения центральной нервной системы и прогноза исходов при различных видах нейрохирургической патологии.

2. Выявить диагностические и прогностические критерии степени тяжести поражения головного мозга и исхода при черепно-мозговой травме в зависимости от клинической картины заболевания, численных значений концентрации общего белка, эритроцитов, цитоза в ликворе.

3. Уточнить прогностические критерии исходов в послеоперационном периоде при медикаментозно-резистентной эпилепсии с помощью термоимпедансометрии ликвора.

4. Разработать диагностические и прогностические критерии степени тяжести поражения головного мозга при сосудистых заболеваниях головного мозга с помощью термоимпедансометрии ликвора.

5. Оценить эффективность проведения ликворосорбции пациентам с последствиями ишемического инсульта на основании метода термоимпедансометрии.

6. Изучить диагностические и прогностические критерии степени тяжести поражения головного мозга при опухолях ЦНС различной степени злокачественности с помощью термоимпедансометрии ликвора.

### Научная новизна исследования

Разработан способ термоимпедансометрии ликвора для определения прогноза течения и исхода заболевания при различной нейрохирургической патологии:

черепно-мозговая травма, опухоли головного и спинного мозга, сосудистые поражения головного мозга, эпилепсия (Патент РФ № 2257579, 2003 год; патент РФ №: 2205392, 2003 г.).

Доказана статистически достоверная взаимосвязь между динамикой неврологической симптоматики, биохимическим составом ликвора (концентрацией белка, цитозом, эритроцитов) и математическими структурными характеристиками термоимпедансометрических кривых ликвора.

Впервые проведен анализ термоимпедансометрической кривой и введен параметр «температура фазового перехода ликвора», коррелирующий со степенью поражения головного мозга.

Установлено, что графические показатели термоимпедансометрической кривой и температура фазового перехода не только отражают степень тяжести поражения головного мозга и прогноз заболевания, но и могут быть использованы как диагностические и прогностические критерии проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Высокие коэффициенты корреляции с параметрами кривой термоимпедансометрии, общим белком, глюкозой, лактатдегидрогеназой (ЛДГ) до ликворосорбции показывают взаимосвязь с нарушением гематоэнцефалического барьера, степенью повреждения головного мозга.

На основании проведенных исследований определена диагностическая и прогностическая значимость термоимпедансометрии, цереброспинальной жидкости при различных нейрохирургических заболеваниях.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Прогностические и диагностические критерии, разработанные на базе анализа совокупности термоимпедансометрических показателей ликвора и результатов клинико-неврологического осмотра пациентов с различной нейрохирургической патологией, позволяют прогнозировать течение и исходы заболевания.

Разработанные диагностические и прогностические критерии открывают возможности применения термоимпедансометрии ликвора в качестве

дополнительного метода выявления нейрохирургических заболеваний, дополняя собой уже существующие методы диагностики.

### Методология и методы исследования

Использованная в работе методология базируется как на теоретических, так и на практических основах отечественной и зарубежной неврологии и нейрохирургии. Всем пациентам была проведена комплексная диагностика: клинико-неврологическая, нейрофизиологическая, ликворологическая.

Объект исследования – пациенты с нейрохирургической патологией. Предмет исследования – клинические и инструментальные данные. Работа полностью удовлетворяет принципам доказательной медицины, выполнена с применением основных критериев распределения больных по соответствующим группам, а также с использованием современных клинико-диагностических методов исследования и анализа данных.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Термоимпедансометрическое исследование ликвора достоверно позволяет получить новую принципиально значимую информацию об изменениях состояния белковых молекул ликвора, возникающих при такой патологии центральной нервной системы, как ЧМТ, эпилепсия, опухоли ЦНС и сосудистые поражения головного мозга.

2. Показатели степени тяжести поражения головного и спинного мозга у пациентов с ЧМТ, сосудистыми нарушениями головного мозга, эпилепсией, опухолями ЦНС, а также значения концентрации белка в ликворе коррелируют с параметрами термоимпедансометрии ликвора.

3. Диагностическими характеристиками степени тяжести поражения ЦНС и прогностическими критериями течения и исхода заболевания являются термоимпедансометрические параметры кривой ликвора.

### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется репрезентативным, достаточным для формулирования выводов,

объемом выборки, большим числом выполненных измерений с использованием современных методов исследования. Достоверность подтверждена современными методами статической обработки данных, адекватными поставленным задачам и проведенным исследованиям. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов, полученных в ходе клинико-неврологических и ликворо-импедансометрических исследований.

#### Внедрение результатов работы в науку и практику

Основные положения, выводы и практические рекомендации, доложены на Всероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения». СПб, в 2008, 2013, 2014, 2015 году; II Международной научной Интернет – конференции «На стыке наук. Физико-химическая серия», 2014 год.

Результаты диссертационной работы использованы в практической работе ФБГУ «РНХИ им. проф. Поленова», учебном процессе при подготовке магистров и бакалавров по направлению "Техническая физика для медицины" на кафедре физической электроники Института Физики, Нанотехнологий и Телекоммуникаций ФГАОУ ВО СПбПУ, в лекционном курсе, семинарских и практических занятиях на кафедре нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. Мечникова» Министерства Здравоохранения РФ, а также в практической работе СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» и Клинической больницы №122 им.Л. Г. Соколова.

#### Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК РФ и 2 патента на изобретение: «Устройство для определения электрических параметров жидкой среды» патент РФ № 2205392, 27.05.2003 год; «Способ прогнозирования исхода ишемического повреждения головного мозга» патент РФ № 2257579, 2003 год.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования.

Автору принадлежит выявление достоверной взаимосвязи лабораторных показателей ликвора и клинико-неврологических данных с показателями термоимпедансометрии. Автор принимал участие в отборе больных, планируемых для исследования; участвовал в проведении метода термоимпедансометрии с ведением необходимой документации и компьютерной обработки данных; проводил забор проб биологических жидкостей, а также самостоятельно производил статистическую обработку полученных результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав исследовательского материала, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Список литературы содержит 229 источников, из них 105 отечественных и 124 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 44 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» и Российского научно-исследовательского физико-технического института им. проф. А. Ф. Иоффе с 2000 по 2014 годы. Термоимпедансометрия ликвора была проведена в 147 наблюдениях у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями (черепно-мозговая травма, сосудистые заболевания головного мозга, опухоли, эпилепсия) (таблица 1).

В соответствии с целями и задачами исследования были сформированы четыре группы наблюдений. Первую группу составили 62 (42,17%) пациента с ЧМТ, вторую – пациенты с сосудистыми поражениями головного мозга – 29 (19,73%) , в третью группу вошли 27 (18,37 %) наблюдений с опухолями центральной нервной системы, и четвертую группу составили 29 (19,73 %) наблюдений эпилепсией.

Таблица 1. – Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст (полных лет)												Всего	
	< 20		21-30		31-40		41-50		51-60		> 60			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жен.	2	11,1	13	43,3	12	32,4	7	33,3	7	24,1	5	41,7	46	31,3
Муж.	16	88,9	17	56,7	25	67,6	14	66,7	20	75,9	9	58,3	101	68,7
Итого	18	100	30	100	37	100	21	100	27	100	14	100	147	100

Термоимпедансометрия была проведена у 62 пациентов с диагнозом черепно-мозговая травма, средний возраст составил  $39,45 \pm 13,91$  лет. Все экспериментальные результаты особенностей ТИМ кривых при ЧМТ травме головного мозга были разделены на 3 группы с учетом оценки тяжести состояния по шкале Глазго: 1 группа (компенсированное состояние) – 28(45%) наблюдений от 15-14 баллов; 2 группа (субкомпенсированное состояние) – 21 (34%) от 13 до 9 баллов; 3 группа (декомпенсированное состояние) – 13 (21%) наблюдений от 8 до 3 баллов.

Термоимпедансометрия ликвора проводилась в 29 наблюдениях с диагнозом эпилепсия, средний возраст пациентов составил  $29,27 \pm 10$  лет.

Все наблюдения в данной группе в зависимости от вида лечения были разделены на 2 подгруппы: в первой подгруппе с хирургическим лечением проводилось удаление эпилептического очага под контролем электрокортографии – 9 (31,1 %) наблюдений), во второй подгруппе было только консервативное лечение – 20 (68,9%).

Термоимпедансометрия цереброспинальной жидкости была выполнена у 29 пациентов с сосудистой патологией головного мозга, из которых 19 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов, у которых производилась ТИМ ликвора, составлял  $43,89 \pm 16,13$  лет. В первую группу вошли наблюдения с ишемическими поражениями головного мозга – 49% (хроническая недостаточность мозгового кровообращения, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу), во вторую – с геморрагическими поражением головного мозга – 51 %

(субарахноидальное кровоизлияния, церебро-субарахноидальное кровоизлияния с формированием внутримозговой гематомы, внутримозговая гематомы).

В 13(44%) наблюдениях при ишемических поражениях головного мозга была проведена ликвороисорбция. При анализе ликвора оценивали показатели общего белка, альбумина, ЛДГ, АЛТ, АСТ, уровень глюкозы, микроэлементов до и после проведения ликвороисорбции.

Термоимпедансометрия ликвора проводилась в 27 наблюдениях с опухолями ЦНС. Средний возраст пациентов составлял  $46,75 \pm 9,32$  лет. В 23 (85%) наблюдениях опухоль была выявлена впервые, в 4 (16%) – продолженный рост. В 24 (88%) наблюдениях была диагностирована опухоль головного мозга и в 3 (12%) – спинного мозга. В 16 наблюдений (63%) выявлены опухоли низкой степени злокачественности G1,2; 11 наблюдений -37% с высокой степенью злокачественности, G3,4.

Всем больным проводился подробный клинико-неврологический осмотр. Степень тяжести состояния пациентов оценивалась с помощью различных неврологических шкал. Так, при ЧМТ и эпилепсии использовалась шкала Глазго, при сосудистой патологии головного мозга применялась шкала Рэнкин и шкала степени тяжести инсульта NIHSS, для оценки определения степени функциональной активности в наблюдениях с опухолями ЦНС - шкала Karnovsky .

Взятие ликвора проводилось после лумбальной пункции строго по медицинским показаниям. При ЧМТ, сосудистых заболеваниях, эпилепсии (консервативное лечение) забор осуществлялся при поступлении, а при хирургическом лечении ЧМТ, эпилепсии и опухолях ЦНС - на 3-5 сутки после операции. Лабораторный анализ ликвора включал в себя определение цитоза, содержания белка, эритроцитов. В группе наблюдений у пациентов, которым проводилась ликвороисорбция, в ликворе также определились показатели глюкозы, общего белка, ЛДГ, АЛТ до и после исследования. Исследование ТИМ проводилось на специализированной установке для определения электрических параметров жидкости (патент РФ №220539,2003г.). Объём ликвора, помещенного в кювету, составлял 1,2 мл<sup>3</sup>.

Метод применяется для измерения электрического импеданса цереброспинальной жидкости и крови человека. Измерения осуществлялись с помощью установки для измерения температурной зависимости электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью (схема установки представлена на рисунке 1).

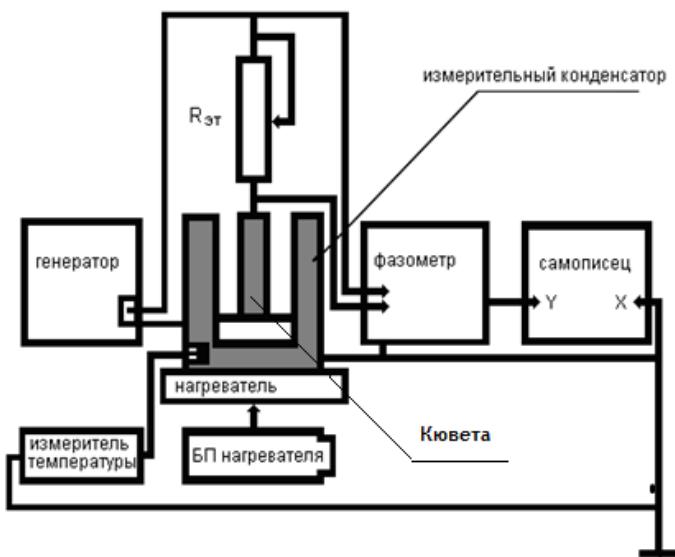


Рисунок 1.– Электрическая схема установки для измерения электрического импеданса кюветы с жидкостью

Краткие характеристики установки: рабочая частота колебаний напряжения, подаваемого на кювету (частота регистрации) 3 МГц; амплитуда напряжения, подаваемого на измерительную кювету 800 В; диапазон изменения температуры кюветы 20-100°C; тип измерительной кюветы: цилиндрический конденсатор; требуемый объем исследуемой жидкости – 1,2 мл.; скорость нагрева – 0,026 °C/с. Электрический импеданс представляет собой усредненную характеристику отклика образца на воздействие переменного электрического напряжения. Он складывается из трех составляющих: активное сопротивление, которое характеризует процессы выделения в образце тепла; емкостное сопротивление, характеризующее способность образца к накоплению электрического заряда под действием приложенного электрического поля; индуктивное сопротивление образца.

### Результаты исследования

При использовании метода ТИМ ликвора при различной нейрохирургической патологии выявлен ряд закономерностей изменения термоимпедансометрической кривой в зависимости от степени тяжести состояния пациента.

В результате обработки полученных кривых термоимпедансометрии были выявлены общие особенности, характерные для всех видов патологии. На кривых отчетливо заметна немонотонность изменения импеданса с температурой, которая и связана с фазовым переходом в ликворе. Присутствие на графике температурной зависимости «клювообразного» участка свидетельствует о совершении фазового перехода в системе (рисунок 2).

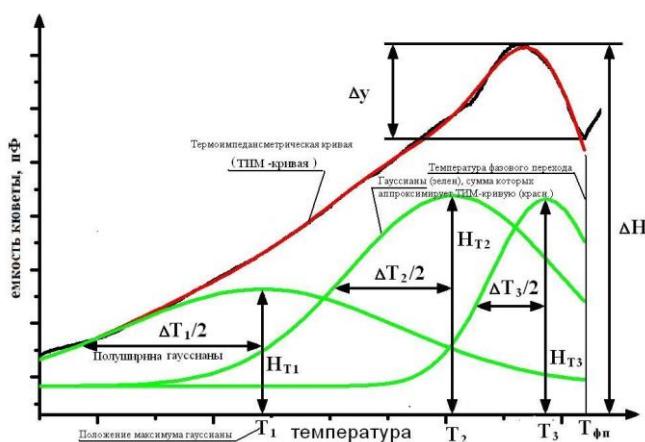


Рисунок 2. – Графическое представление основных параметров экспериментальных ТИМ кривых

Кроме того, при достижении температуры, соответствующей положению «клюва» на кривой, происходит скачкообразное увеличение объема исследуемого ликвора приблизительно в 2 раза, что также свидетельствует о фазовом переходе. Температурные положения максимумов на кривой характеризуют изменение зарядового состояния жидкости в измерительной кювете и связаны с температурными фазовыми или релаксационными переходами внутри составных элементов ликвора, так как изменение способности к накоплению заряда обычно связано с изменением внутренней структуры и подвижности молекулярных цепей, которые обозначают термином «фазовый переход».

Выходными данными эксперимента являлись заносимые в память компьютера кривые зависимости электрической емкости кюветы с ликвором от температуры, а также нанесенные самописцем для контроля на бумагу графики. Они представляют немасштабированную зависимость импеданса кюветы от температуры, где по оси абсцисс отложена температура. Финальным этапом исследования зависимости термоимпеданса ЦСЖ является поиск коэффициентов корреляции между полученными математическими параметрами гауссиан, на которые раскладывались экспериментальные кривые с клиническими и биохимическими показателями. Результаты представлялись в виде электронных таблиц в соответствующих файлах. Непосредственный поиск коэффициентов корреляции осуществляется согласно алгоритму программы Microsoft Excel.

#### Результаты исследования термоимпедансометрии ликвора при черепно-мозговой травме и медикаментозно-резистентной эпилепсии

В группе наблюдений в компенсированном состоянии были пациенты с диагнозом: сотрясение головного мозга (2%) и ушиб головного мозга легкой степени (98%).

При обработке статистических данных в наблюдениях с ЧМТ показатели параметров кривой термоимпедансометрии и оценка по шкале Глазго, белок, цитоз и эритроциты в ликворе показывают, что не обнаружено достоверных коэффициентов корреляции между параметрами ТИМ кривой и численными значениями данных обследования пациентов для выборки из 28 наблюдений в компенсированном состоянии. Кривая температурной зависимости электрического импеданса носила двугорбый характер с четкими максимумами и ярко выраженным «ключообразным» участком. Температура фазового перехода находилась в интервале 95 - 85° С. Концентрация белка в ликворе была низкой от 0,5 до 1,5 г/л. Средние показатели белка в ликворе  $0,51 \pm 0,74$  г/л., отсутствовали эритроциты, показатели цитоза также были низкими, от 0,1 до  $50 \cdot 10^6$ /л. (рисунок 3).

В группе наблюдений в субкомпенсированном состоянии наблюдались пациенты с диагнозом: ушиб головного мозга средней тяжести (23,8%) и тяжелой степени (76,2%).

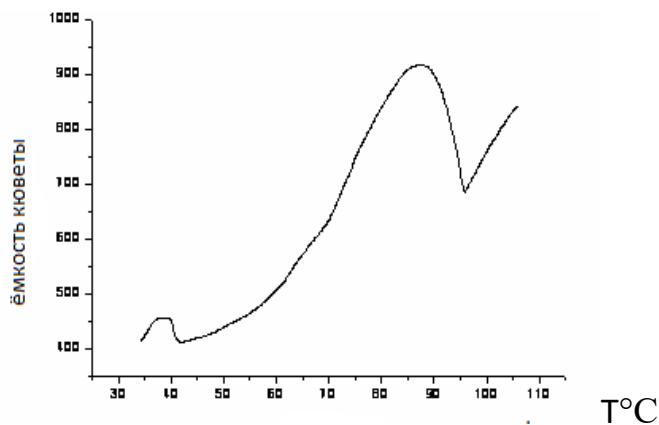


Рисунок 3. – Графическая кривая ТИМ у пациента в компенсированном состоянии

В неврологическом статусе преобладала общемозговая симптоматика в виде угнетения сознания до уровня оглушения (71,4%) и сопора (28,6%); очаговая неврологическая симптоматика была представлена: 1(85,7%) – менингеальным синдромом; 2 (71,4%) – пирамидной недостаточностью; 3 ( 38,1%) – эмоционально-аффективными нарушениями, глазодвигательными и зрачковыми нарушениями, нистагмом (33,3%), речевыми нарушениями (23,8%), двигательными нарушениями с развитием пареза (23,8%), а также мозжечковыми нарушениями (14,3%).

В данной группе наблюдений у пациентов в субкомпенсированном состоянии коэффициенты корреляции были выше, чем группе пациентов с компенсированным состоянием. Средняя температура фазового перехода для данной группы была в пределах 85°-75°C, что ниже, чем в компенсированном состоянии. В данной группе преобладали наблюдения с содержанием белка в ликворе от 0,51 до 2,0 г/л. Средние показатели белка составили  $1,21 \pm 1,34$  г/л. Число клеток в ликворе - от 0,1 до  $50 \cdot 10^6$ /л. Число эритроцитов в большинстве наблюдений было умеренно выраженным от 1 до  $10000 \cdot 10^6$ /л.

Кривая ТИМ в данной группе носила более сглаженный характер, но также имелся в наличии «ключовообразный» участок на графиках (рисунок.4 а).

В третью группу были включены пациенты с диагнозом ушиб головного мозга тяжелой степени. У пациентов в этой группе неврологический статус был

представлен обобщемозговой симптоматикой в виде угнетения сознания до уровня комы, очаговой в виде анизокории (53,8%), пирамидной рефлекторной недостаточности (38,5%), двигательных нарушений с развитием пареза (23,1%), а также менингеальным синдромом (61,5%).

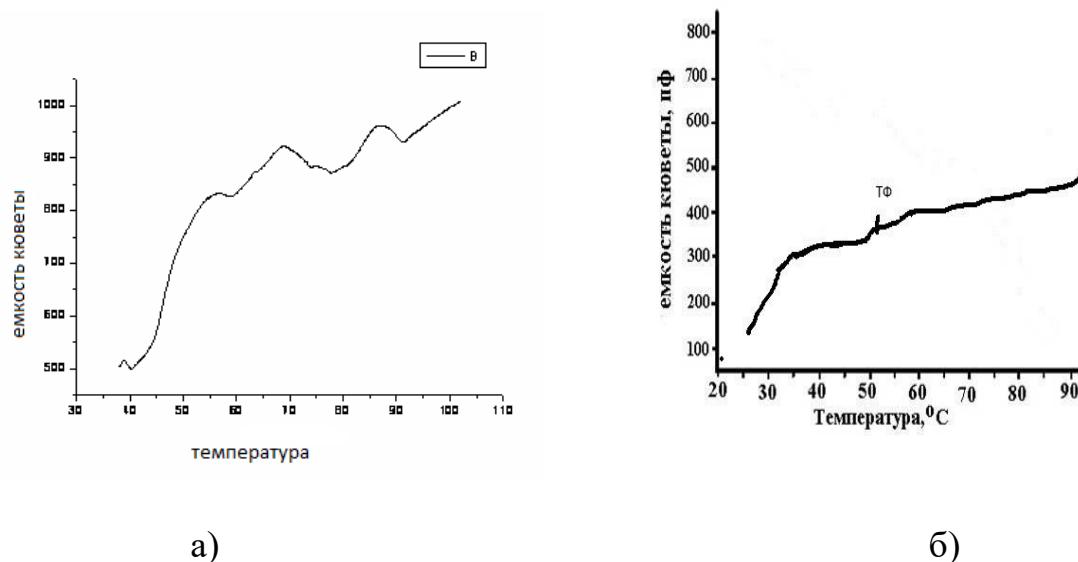


Рисунок 4. – Графики кривой термоимпедансометрии а) пациента Ш. в субкомпенсированном состоянии и б) пациента У. в декомпенсированном состоянии

В наблюдениях с декомпенсированным состоянием с оценкой от 8 до 3 баллов по шкале Глазго коэффициенты корреляции увеличиваются по сравнению с группами наблюдений в субкомпенсированном и компенсированном состояниях.

В декомпенсированном состоянии, ликворологически выявлялись: высокий уровень белка, цитоза, эритроцитов, кривая термоимпедансометрии была пологой, температура фазового перехода была низкой, ниже 75 °C. Прогноз заболевания в данной группе был неблагоприятным. (рисунок 4 б). С увеличением количества белка в ликворе нарастали коэффициенты корреляции.

Наблюдения при эпилепсии были разделены на две группы: первая группа включала 19 наблюдений – консервативное лечение, в 10 наблюдениях – хирургическое. Отдельно в каждой из этих групп был проведен корреляционный анализ показателей кривой ТИМ ликвора с общим белком и цитозом в ликворе. Статистически достоверные показатели корреляции были в той группе наблюдений,

где пациентам проводилось оперативное вмешательство по поводу удаления эпилептического очага. Увеличение концентрации общего белка, а также увеличение цитоза в совокупности со снижением коррелирующей с этими показателями температуры фазового перехода служили индикаторами нарушения проницаемости ГЭБ, спровоцированного инвазивным вмешательством, которое в целом, тем не менее, несомненно, приводит к снижению эпилептической активности и улучшению общего состояния пациента. Снижение ТФП обусловлено повышением концентрации общего белка, изменением структуры белковой молекулы в результате снижения энергии межмолекулярных связей, и, соответственно, более ранним по температуре изменением конформационной структуры белка. Кривые ТИМ ликвора в группах наблюдений у оперированных и неоперированных пациентов с диагнозом «эпилепсия» имели типичный немонотонный характер с четкими фазовыми переходами.

Результаты обработки показателей термоимпедансометрии ликвора при сосудистой патологии, до и после ликвороисорбции и опухолях ЦНС

В группе с сосудистой патологией головного мозга преобладали наблюдения с двигательными нарушениями различной степени выраженности, недостаточностью функции VII нерва по центральному типу, как при ишемических (64,28%), так и при геморрагических поражениях (66,67%). Были получены достоверные корреляции с показателями кривой термоимпедансометрии. Более высокие коэффициенты корреляции наблюдались в группе с ишемическими поражениями головного мозга. Снижение коэффициентов корреляции у пациентов с геморрагическими поражениями головного мозга связано с наличием в ликворе эритроцитов и повышением цитоза, на распад которых требуется больше энергии. Выраженность кривой связана с числом эритроцитов в ликворе.

Температура фазового перехода достоверно коррелирует во всех группах с белком и взаимосвязана с состоянием пациента. Чем ниже температура фазового перехода, тем тяжелее состояние и более выражен неврологический дефицит. Кривые ТИМ у пациентов с ишемическим и геморрагическим поражением головного мозга имели различный характер в зависимости от степени тяжести

поражения головного мозга. При тяжелых нарушениях кривая имела монотонный характер, ТФП была менее выраженная (ниже 75°C). При легких сосудистых нарушениях и негрубом неврологическом дефиците, кривая имела двугорбый характер с резкими пиками, увеличивалась температура фазового перехода от 85 до 95°C (рисунок 5). Данные изменения были характерны для благоприятного прогноза заболевания.

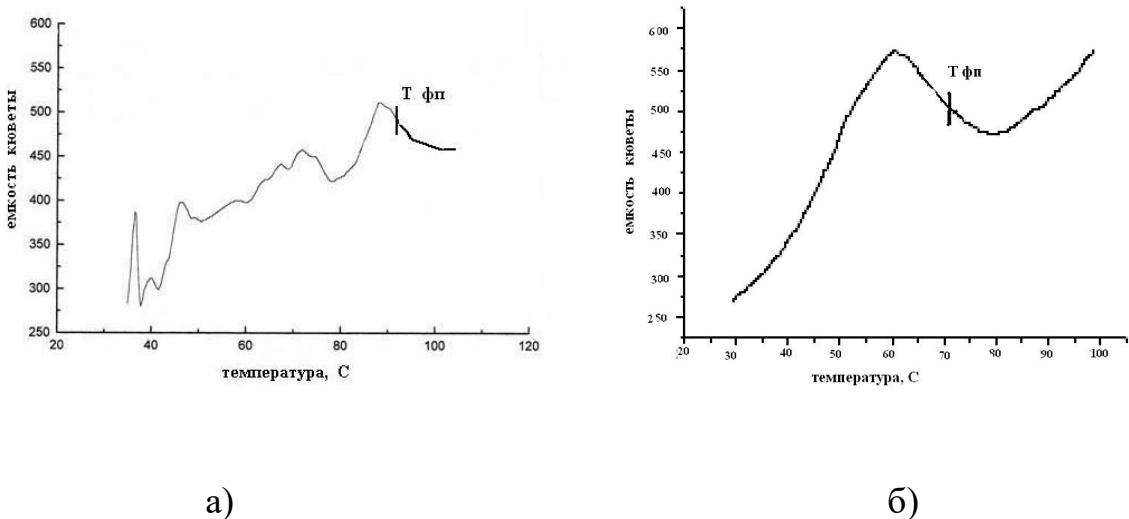


Рисунок 5. – Кривые термоимпедансометрии а) пациента С. с ишемическим поражением головного мозга; б) пациента К. при геморрагическом поражении головного мозга

После проведения ликвороабсорбции заметно снижались показатели общего белка в 2,2 раза, глюкозы в 3,89 раз, ЛДГ в 3,05, АСТ в 4,8 раз, что показывает эффективность проведенного метода, приводящего к снижению белкового и ферментного состава в ликворе. После проведения ликвороабсорбции с уменьшением показателей количества общего белка, «высокомолекулярной глобулярной фракции», глюкозы, а также ферментного состава ликвора происходит трансформация кривой и изменение показателей в виде увеличения температуры фазового перехода (ТФП) «глобула-клубок» и общих параметров кривой, смещения её в высокотемпературную область. Наблюдаемые изменения с вызванным ликвороабсорбией повышением термической устойчивости белковых молекул ликвора

обусловлены ростом удельной энергии молекулярных химических связей (рисунок 6).

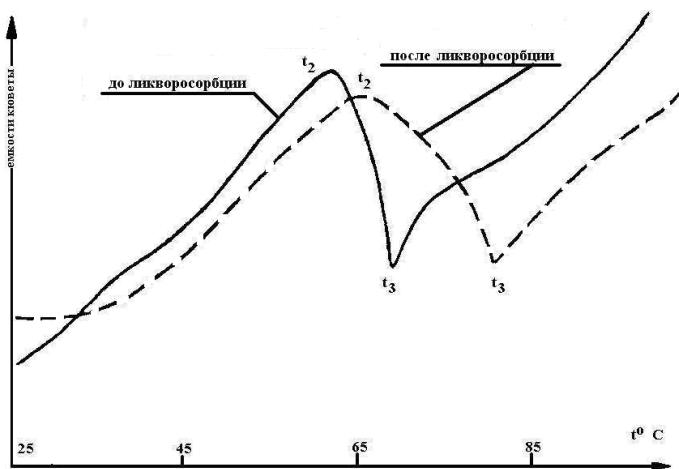


Рисунок 6. – Усредненные кривые термоимпедансометрии до и после ликволосорбции

После проведения ликволосорбции у всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде улучшения оценки по шкале инсультов NIHSS и Рэнкин, уменьшения двигательных и чувствительных нарушений, улучшение речи и координации.

Были получены достоверные коэффициенты корреляции в группе наблюдений с опухолями головного и спинного мозга между общим белком, цитозом и эритроцитами с показателем и размахом (высотой) кривой, что свидетельствует о диагностической возможности данной методики. Наиболее высокие коэффициенты корреляции (0,95 для  $\alpha = 0,002$ ; доверительная вероятность  $P=99,8\%$ ), наблюдались у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности, что связано с проникновением в ликвор нейроспецифических белков с нарастанием тяжести поражения головного мозга, концентрация которых увеличивается при нарушении проницаемости ГЭБ. Температура фазового перехода «глобула-клубок» у пациентов в группе опухолей головного и спинного мозга снижалась с нарастанием степени злокачественности опухоли. Кривые ТИМ у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности носили типичный характер с четкими фазовыми переходами, а с опухолью высокой степени злокачественности кривые имели монотонный вид с пологим переходом.

Таким образом, установлено, что по виду ТИМ кривой, наличию на ней области фазового перехода и параметров этого перехода можно косвенно судить о концентрации белка. Чем тяжелее состояние пациента и выраженнее неврологический дефицит, тем более неблагоприятен прогноз заболевания и ниже показатели температуры фазового перехода.

## ВЫВОДЫ

1. Термоимпедансометрия ликвора позволяет уточнить степень тяжести поражения центральной нервной системы и прогноз исходов при различных видах нейрохирургической патологии.
2. При черепно-мозговой травме получены статистически достоверные коэффициенты корреляции между параметрами термоимпедансометрической кривой, температурой фазового перехода и тяжестью состояния пациентов, биохимическими изменениями ликвора. Снижение температуры фазового перехода (ниже 75°C), монотонный характер кривой, обусловленные повышением концентрации общего белка в ликворе, изменением конформационных свойств белковой молекулы, могут служить индикатором проницаемости гематоэнцефалического барьера и указывать на неблагоприятный прогноз заболевания.
3. При медикаментозно-резистентной эпилепсии характер термоимпедансометрической кривой не имел существенных отличий, температура фазового перехода находилась в интервале 95-85°C, но при присоединении воспалительного послеоперационного процесса нарастала монотонность кривой и снижалась температура фазового перехода (ниже 75°C).
4. Разработаны диагностические и прогностические критерии оценки степени тяжести при инсультах и постинсультных поражениях головного мозга, на основании полученных статистически достоверных коэффициентов корреляции. Кривые термоимпедансометрии имели различный характер в зависимости от степени тяжести поражения головного мозга. Снижение температуры фазового

перехода (ниже 75°C) сопряжено с ростом концентрации белка в ликворе и возникшим неврологическим дефицитом после перенесенного инсульта.

5. Метод термоимпедансометрия ликвора позволяет статистически достоверно оценить эффективность ликворосорбции при ишемических нарушениях кровообращения; графические параметры кривой и температура фазового перехода коррелируют с положительными изменениями биохимического состава ликвора и степенью выраженности неврологических нарушений

6. При опухолях центральной нервной системы показатели термоимпедансометрической кривой и температуры фазового перехода зависели от степени анаплазии опухоли и тяжести состояния пациента. Полученные достоверные коэффициенты корреляции в группе наблюдений с опухолями высокой степени злокачественности обусловлены наличием в ликворе высокомолекулярных опухолевых белков, концентрация которых увеличивалась при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения тяжести поражения головного мозга, определения прогноза и дальнейшего исхода при ЧМТ, опухолях головного мозга, сосудистых заболеваний ЦНС целесообразно применение термоимпедансометрии, как дополнительного метода диагностики, что может повысить эффективность лечебного процесса.

2. Термоимпедансометрию ликвора при проведении ликворосорбции можно использовать, как дополнительный прогностический критерий оценки эффективности санации ликвора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Температура фазового перехода и форма термоимпедансометрической кривой являются диагностическими и прогностическими критериями, которые позволяют определить степень поражения головного мозга, свидетельствуют о нарушении проницаемости ГЭБ, дают возможность уточнить течение, прогноз и исход при

ЧМТ, медикаментозно-резистентной эпилепсии, сосудистых поражениях головного мозга, а также опухолях головного и спинного мозга. Результатом проводимых исследований явилось получение новой фундаментальной научной информации о биофизических микромеханизмах повреждения белкового состава цереброспинальной жидкости, вызванных патологическими изменениями в головном и спинном мозге при нейрохирургических заболеваниях.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.**

На основании полученных достоверных прогностических и диагностических критериев, разработанных на базе анализа совокупности термоимпедансометрических показателей ликвора и результатов клинико-неврологического осмотра пациентов с различной нейрохирургической патологией, возможно создание комплекса электронной аппаратуры для ранней диагностики поражения ЦНС и прогнозирования течения и дальнейшего исхода заболеваний.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ДИССЕРТАЦИИ**

1. Васькова (Юткина), Н.Л. Диагностические и прогностические возможности некоторых биофизических свойств импеданса ликвора при нейрохирургической патологии / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Юткина и соавт. // Сборник докладов I съезда межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада. – СПб., 2001. – С. 78.
2. Васькова (Юткина), Н.Л. Диагностические и прогностические возможности импедансметрии ликвора при нейрохирургических патологиях / Н.Е. Иванова, В.М Капралова, Н.Л. Юткина и соавт. // III Съезд нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 84.
3. Васькова (Юткина), Н.Л. Перспективы применения метода импедансметрии крови и ликвора при опухолевых и травматических поражениях головного мозга А.В. Ильинский, Н.Е. Иванова, Н.Л. Юткина и соавт. // Nano-technologies in the area of physics, chemistry and biotech-nology: 6-th International Seminar. – St.-Peters-burg, 2002. – Р. 123.

4. Васькова (Юткина), Н.Л. Способ прогнозирования исхода ишемического повреждения головного мозга: Пат. 2257579 /Н.Е. Иванова, В.С. Панунцев, Н.Л. Юткина и соавт.; Бюл. Изобретения. Полезные модели.,2005. – №21. – с.8 // **Патент на изобретение №2257579, 2003 г**
5. Васькова (Юткина), Н.Л. Применение ликворосорбции у больных последствиями ишемического инсульта / Н.Е. Иванова, Т.Н. Кряжевских, Н.Л. Юткина и соавт. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 9. – С. 188-189
6. Васькова (Юткина), Н.Л. Прогностическая значимость состояния электрического импеданса цереброспинальной жидкости при инсультах / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Юткина и соавт. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 9. – С. 157
7. Васькова (Юткина), Н.Л. Устройство для определения электрических параметров жидкой среды: Пат. 2205392 / А.В. Ильинский, Н.Е. Иванова, Н.Л. Юткина и соавт.; Бюл. Изобретения. Полезные модели. –№15- с.5. //**Патент на изобретение №2205392, 2003 г**
8. Васькова (Юткина), Н.Л. Диагностические и прогностические возможности исследования температурной зависимости электрического импеданса ликвора при ишемическом поражении головного мозга сосудистого и травматического генеза / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Юткина и соавт. // Поленовские чтения: Материалы VI Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2005. – С. 214.
9. Васькова (Юткина), Н.Л. Термоимпедансметрия спинномозговой жидкости человека как метод медицинской диагностики / Н.Е. Иванова, В.М Капралова., Н.Л. Юткина и соавт. // Научные исследования на радиофизическом факультете: Тр. СПбГТУ № 500. – СПб., 2006. – С.217
10. Васькова, Н.Л. Диагностическая значимость термоимпедансометрии при сосудистой патологии головного мозга / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // Клиническая неврология. Опыт. Достижения. Перспективы: Сб. – СПб., 2013. – С. 33.

11. Васькова, Н.Л. Диагностическая значимость фазовых переходов в ликворе при черепно–мозговой травме / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова // **Саратовский научно–медицинский журнал.** – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 71–77.
12. Васькова, Н.Л. Диагностическая значимость фазовых переходов в ликворе при эпилепсии / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // Поленовские чтения: Материалы Всерос. XII науч.–практ. конф. – СПб., 2013. – С. 294.
13. Васькова, Н.Л. Диагностическая значимость фазовых переходов в ликворе при сосудистой патологии головного мозга / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // **Неврологический вестник.** – 2014. – Т. XLVI, № 2. – С. 56–62.
14. Васькова, Н.Л. Диагностическая значимость фазовых переходов в ликворе при нейрохирургических заболеваниях / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. //Российский нейрохирургический журнал им.А.Л. Поленова. Том VI, Специальный выпуск СПб., 2014. – С. 273.
15. Васькова, Н.Л. Изучение белкового состава ликвора пациентов с нейрохирургической патологией путем метода термоимпедансометрии / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // **Успехи современного естествознания.** – 2015. – № 1. – С. 568–571.
16. Васькова, Н.Л. Изучение значение термоимпедансмерии при нейрохирургических заболеваниях / Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // Трансляционная медицина: Сб. тр. Юбилейная научн. сессия. – СПб., 2015– С. 44.
17. Васькова, Н.Л. Оценка эффективности проведения ликворосорбции с помощью метода термоимпедансметрии / Н.Е. Иванова, Н.Л. Васькова и соавт. // Поленовские чтения: Материалы XIV науч.– практ. конф. – СПб., 2015. – С. 244.
18. Васькова, Н.Л. Применение термоимпедансметрии при черепно–мозговой травме для оценки гематоэнцефалического барьера/ Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // Поленовские чтения: Материалы XIV науч.– практ. конф. – СПб., 2015. – С. 265.
19. Васькова, Н.Л. Изучение Биофизические возможности выявления степени нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера при

нейрохирургической патологии / Н.Е. Иванова, Н.Л. Васькова и соавт. // Наука и инновации. – 2016. – Т.6, №10. – С. 1538.

20. Васькова, Н.Л. Оценка эффективности ликворосорбции при нейрохирургической сосудистой патологии головного мозга с использованием термоимпедансометрии [Электронный ресурс]/ Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт. // Современные проблемы науки и образования. –2016. – № 6.

**—Режим доступа:** <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25633>.

21. Васькова, Н.Л. Оценка гематоэнцефалического барьера при сосудистых заболеваниях головного мозга путем термоимпедансметрического контроля поляризационных свойств белков ликвора/ Н.Е. Иванова, Е.Б. Шадрин, Н.Л. Васькова и соавт.// Поленовские чтения: Материалы XVI науч.–практ. конф. – СПб., 2016-С.253.

22. Васькова, Н.Л. Термоимпедансометрический контроль изменений белкового состава ликвора при опухолях головного и спинного мозга / Н.Е. Иванова, В.Е. Олюшин, Н.Л. Васькова и соавт. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований . – 2016. – № 11 – С. 437–441.

23. Васькова, Н.Л. Изучение белкового состава ликвора при опухолях головного мозга с помощью термоимпедансметрии / Н.Е. Иванова, Н.Л. Васькова и соавт. // Поленовские чтения: Материалы XVI науч.–практ. конф. – СПб., 2017. – С. 94.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминонтррансфераза
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
КТ	– компьютерная томография
КПТЧ	– костно-пластиическая трепанация черепа
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ТФП	– температура фазового перехода
ЦНС	– центральная нервная система
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ШГ	– шкала Глазго
ЭР	– эритроциты