

«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА» –
ФИЛИАЛ ФГБУ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В. А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАСЬКОВА
НАТАЛЬЯ ЛЬВОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИИ ЛИКВОРА
ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Иванова Наталия Евгеньевна
Научный консультант:
доктор физико-математических наук,
профессор Шадрин Евгений Борисович

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (обзор литературы).....	13
1.1. Структура и функции гематоэнцефалического барьера в норме и при патологических состояниях.....	13
1.2. Ликвор, его состав и белковый спектр.....	20
1.3 изменение свойств ликвора при различных патологических состояниях... 1.3.1 Изменение белкового состава ликвора при ЧМТ.....	25
1.3.2 Изменение белкового состава ликвора при опухолях головного мозга....	28
1.3.3. Изменение белкового состава ликвора при эпилепсии.....	32
1.3.4 Изменение белкового состава ликвора при инсультах.....	33
1.4. Строение белковой молекулы. Фазовые переходы.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	44
2.1. Материалы.....	44.
2.1.1 Характеристика наблюдений с черепно-мозговой травмой.....	45
2.1.2 Характеристика наблюдений с медикаментозно-резистентной эпилепсией.....	47
2.1.3 Характеристика наблюдений с сосудистыми поражениями ЦНС.....	49
2.1.4 Характеристика наблюдений с опухолями ЦНС.....	52
2.2. МЕТОДЫ.....	53
2.2.1 Диагностический нейрохирургический комплекс.....	53
2.2. 2 Термоимпедансметрия.....	55
2.3 Фурье-анализ нетипичных термоимпедансометрических кривых спинномозговой жидкости	
человека.....	59
2.4 Статистическая обработка результатов.....	61

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИИ ЛИКВОРА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	63
3.1 Особенности кривых термоимпедансометрии ликвора, характерные для нейрохирургических заболеваний.....	63
3.2 Анализ результатов термоимпедансометрических кривых при ЧМТ	65
3.3 Анализ результатов термоимпедансометрических кривых при медикаментозно-резистентной эпилепсии.....	79
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАБОТКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИИ ЛИКВОРА ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ДО И ПОСЛЕ ЛИКВОРОСОРБЦИИ, ОПУХОЛЯХ ЦНС.....	88
4.1 Анализ результатов обработки показателей термоимпедансометрии ликвора при сосудистой патологии.....	88
4.2. Анализ результатов обработки показателей термоимпедансометрии ликвора при опухолях ЦНС.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	131
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	157

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ	артериовенозная мальформация
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АТФ	адезинтрифосфат
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГЭБ.	гематоэнцефалический барьер
КК	креатинкиназа
КТ	компьютерная томограмма
КПТЧ	костнопластиическая трепанация черепа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛС	ликворосорбция
ОБМ	основной белок миелина
ОЧМТ	открытая черепно-мозговая травма
МРТ	магнитно-резонансная томография
ММПР	матричные металлопротеиназы
САК	субарахноидальное кровоизлияние
УГМ	ушиб головного мозга
ТКДГ	транскраниальную допплерографию
ТИМ	термоимпедансметрия
ТФП	температура фазового перехода
ЦНС	центральная нервная система
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
ЧМТ	черепно-мозговая травма
ШГ	шкала Глазго
ЩФ	щелочная фосфатаза
Эр	эритроциты
ЭЭГ	электроэнцефалография
GFAR	gliальный фибриллярный кислый протеин
Ig	интерлейкин имуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

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 состоянии 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 ГЭБ, 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 термоимпедансметрии 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 ликвороцентеза 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 гемоэнцефалического 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, спинномозговой 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 "Медицинская физика" на кафедре прикладной физики и оптики твердого тела Радиофизического факультета СПбГПУ и на кафедре физической электроники Института Физики, Нанотехнологий и Телекоммуникаций СПбГПУ, в лекционном курсе, семинарских и практических занятиях на кафедре нейрохирургии ГБОУ ДЛО «Северо-Западный ГМУ им. Мечникова» Министерства Здравоохранения РФ, а также в практической работе ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Министерства здравоохранения РФ, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» и Клинической больницы №122 им. Л. Г. Соколова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, в том числе 1 методическая рекомендация «Способы прогнозирования исхода ишемического поражения головного мозга сосудистого и травматического генеза», 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 158 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 102 отечественных и 127 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 42 таблицами.

ГЛАВА I. ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕРЕБРОСИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (обзор литературы)

1.1 Структура и функции гематоэнцефалического барьера в норме и при патологических состояниях

Нормальное функционирование ЦНС и её защита от влияния патологических факторов обеспечивается рядом собственных защитных механизмов. В первую очередь это относится к действию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Физиологические механизмы, реализующиеся в зоне ГЭБ, осуществляют избирательную регуляцию обмена веществ между кровью и паренхимой мозга, обеспечивают его защиту от чужеродных веществ, продуктов нарушенного метаболизма и иммунокомпетентных систем организма, способствуют правильному функционированию нейронов (Россин А.Я., 1981; Цветанова Е.М. 1986; Эйнштейн Э. 1988, Abbott N.J. et al., 2010). Гематоэнцефалический барьер, с одной стороны, выполняет защитную функцию, ограждая головного мозга от экзо- или эндогенных токсинов, циркулирующих в крови, а с другой -регуляторную, обеспечивая переход в мозговое вещество и ЦСЖ, субстратов, принимающих участие в биохимических процессах, протекающих в нервной ткани [Бредбери М., 1983; Эйнштейн Э., 1988].

Гематоэнцефалический барьер представляет собой сложную гетерогенную систему мозга с многоконтурными уровнями селективного транспорта, регуляции и защиты, способную поддерживать гомеостаз нервной системы. В ЦНС существует несколько барьерных образований с характерными структурно-функциональными особенностями (Бабийчук В.Г. и др., 2008). К ним относятся: гематонейрональный (или гематоцеребральный), гематоликворный и

ликвороэнцефалический (или нейроликворный) барьеры (Attwell D., 1994; Hawkins B.T., Davis T.P., 2005)

Гематоэнцефалический барьер состоит из 5 слоев, из которых 3 образованы за счет трехслойной мембраны эндотелиоцита, а 2 других – двумя мембранными слоями астроцита (Бредбери М., 1983). Морфологической основой ГЭБ является эндотелий капилляров, его базальная мембрана, прилегающие к ней отростки глиоцитов (сосудистые ножки) и перициты. По своей, ультраструктурной организации капилляры головного мозга относятся к гемокапиллярам с непрерывной эндотелиальной выстилкой и базальной мембраной. Эндотелий в морфологической структуре ГЭБ играет важную роль. Нормальные эндотелиальные клетки образуют высокоизбирательный барьер для прохождения в паренхиму мозга веществ, входящих в состав крови (Козлова Е.Н., 1989; Ройтбак А.И., 1993; Deinsberger W. et al., 1991).

Основу барьера составляют капилляры головного мозга, отличающиеся от капилляров других систем прочной межэндотелиальной связью, обусловленной отсутствием пор между эндотелиоцитами и сплошной базальной мембраной. Базальная мембрана эндотелиоцитов трехслойная, в ее дупликатуре располагаются перициты, содержащие мембранные органеллы и рибосомы. Для перицитов стенки капилляров мозга характерно наличие большого количества миофиломентов. Они участвуют в регуляции просвета микрососудов. К функции перицитов относится поддержание тонуса базальной мембраны, осуществление сократительной деятельности, а также опосредованное влияние на регенерацию эндотелия ГЭБ через секрецию трансформирующего фактора роста базальной мембраной и слоем астроцитарных отростков (Бредбери М., 1983; Семченко В. В., 1999). Перициты участвуют в двигательной регуляции капилляров и имеют отношение к передаче им информации об изменении характера их метаболического окружения (Dalkara T., Gursoy-Ozdemir Y., Yemisci M., 2011). На большей части поверхности сосудов располагаются отростки астроцитов,

имеющие светлую цитоплазму, в которой выявляется умеренное количество митохондрий, каналцев эндоплазматической сети, везикулярные структуры, пиноцитозные везикулы, что указывает на участие астроцитов в транспорте веществ между капиллярами и нейронами (Коржевский Д.Э. и др., 2009; Равуссин П., 1999; Семченко В.В., 1999; Томассино К., 1998; Koehler R.C., Harder D.R., 2006). Астроглия обеспечивает сохранение фенотипа ГЭБ и способствует регенерации его эндотелия (Hatten M.E., 1991; Hauwel M., 2005; Haydon P.G., Carmignoto G., 2006). Таким образом, перициты, встроенные в базальную мембрану сосудов и переваскулярные клетки микроглии, а также астроциты играют главную роль в формировании плотных контактов ГЭБ (Begley et al., 2009; Kamouchi M., Ago T., Kitazono T., 2011). На современном этапе ведется изучение специфических трансмембранных белков (оклудин, клаудин) в эндотелиальных клетках головного мозга, участвующих в формировании твердых контактов, регулирующих проницаемость ГЭБ (McCaffrey G., 2008).

Исследования заболеваний ЦНС, связанные с нарушением ГЭБ (например, инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, опухоли ЦНС), указывали на различные молекулярные механизмы, приводящие к нарушению целостности плотных контактов, в результате дисфункции данных трансмембранных белков. (Чехонин В.П. и др., 2012; Bhat M.A., 2003; Kago T., 2007; Takenaga Y., 2006).

В настоящее время выявлены такие механизмы проницаемости соединений через ГЭБ как :

1. Пассивная диффузия – движение растворов и веществ в направлении химического или электрического градиента или обоих этих градиентов без затраты энергии, основой является разница концентраций. Осуществляется как через клеточные мембранны эндотелиоцитов, так и через плотные межклеточные контакты. Таким образом, перемещается большая часть молекул воды, O₂, CO₂, и других микро- и макромолекул, включая небольшое количество молекул белков, а также этанол и барбитураты. Проницаемость ГЭБ также зависит от молярной

массы вещества (Kaliszan R., Markuszewski M., 1996). Чем липоильнее и меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану.

2. Везикулярный транспорт (подобно пиноцитозу) – через клеточное движение больших молекул.

Рецептор-опосредованный трансцитоз – происходит перенос больших молекул. На обращённой в просвет сосуда поверхности клетки расположены специальные рецепторы для опознавания и связывания определённых веществ. После контакта рецептора с веществом-мишенью происходит их связывание, участок мембранны инвагинируется в полость клетки и образуется внутриклеточный пузырёк – везикула. Затем она перемещается к обращённой к нервной ткани поверхности эндотелиальной клетки, сливается с ней и высвобождает связанные вещества. Таким образом, во внеклеточное пространство мозга переносятся состоящий из 679 аминокислот, белок трансферрин, липопротеины низкой плотности, из которых образуется холестерин инсулин и другие пептидные гормоны (Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., 2002; Fromm M., 2004).

Абсорбционно-опосредованный трансцитоз – отмечается «прилипание» ряда положительно заряженных веществ к отрицательно заряженной клеточной мембране, с последующим образованием везикулярного пузырька и его переносом к противоположной поверхности клетки. Данный вид транспорта также называется катионным. Он проходит относительно быстрее рецептор – опосредованного трансцитоза.

3. Облегченная диффузия. Движения метаболитов через мембранны с участием специфических мембранных переносчиков, обычно без затрат энергии по градиенту концентрации. Мембрана клетки содержит не только двухмолекулярный слой липидов, но имеет и небольшие неэлектролитные полярные поля, и специфические молекулы переносчиков. Связь между молекулой переносчика и переносимой частицей характеризуется

стереоспецифичностью. Методом облегченной диффузии через ГЭБ проникают сахара и некоторые аминокислоты (Цветанова Е.М.,1986). Существование специфического транспорта (облегченной диффузии) через барьер свидетельствует о возможности адаптации количества определенных переносчиков к меняющимся потребностям головного мозга (Бредбери М., 1983; Томассино К.,1998).

4. Активный транспорт. Движение растворов и растворенных веществ против градиента концентрации с затратой энергии. При всех видах активного трансмембранных переноса веществ энергия обеспечивается, главным образом, за счет АТФ. Гистохимически в эндотелиальных клетках головного мозга выявлен ряд ферментов, которые обычно не содержатся в значительных количествах в эндотелии другой локализации. (Бредбери М.,1983).

В настоящее время большое число исследований проводится для изучения функции интегральных мембранных белков-аквапоринов. Аквапорины активно принимают участие в транспортировке воды, растворенных веществ и ионов двухнаправленно через клеточную мембрану (Day R.E., 2014; Badaut J., 2002; Lehmann G.L., 2004; Zelenina M.,2006).

Резкое повышение проницаемости ГЭБ при заболеваниях нервной системы обусловлено механизмами, в основе которых лежат функциональное нарушение целостности межэндотелиальных контактов, расстройство барьерных функций мембран эндотелиоцитов и глиальных клеток, а также альтерация отдельных клеточных элементов, формирующих ГЭБ на том или ином участке. В настоящее время доказано, что любое нарушение целостности ГЭБ сопровождается одним или несколькими вариантами отека мозга различного характера и степени выраженности (цитотоксический, вазогенный, интерстициальный) (Бредбери М., 1983; Синичкина А.А., 1987; Hutchinson P.J., 2007). Вазогенный церебральный отек является следствием повышенной проницаемости ГЭБ, цитотоксический – увеличения внутриклеточной жидкости из-за изменений, происходящих в

клеточной мембране, ишемии и эффектов эксайтотоксичных аминокислот (Goyal M. et al., 2013).

Независимо от этиологии поражения барьера, механизмы его резистентности можно сгруппировать по ряду патогенетических принципов. Нарушение резистентности, выявленное при инсультах, можно связать с непосредственным влиянием на ультраструктуру ГЭБ при гипоксии и ишемии (Halaby I.A., 1993; Tuor U.I. et all., 1993; Petito C.K., Samoto K. et all., 1994; Adamik A., Wlaszczzyk, 1996). Происходят морфологические изменения, связанные с эндотелиоцитами, образование в них микровакуолей, набухание митохондрий и эндоплазматического ретикулума астроцитов, которые, увеличиваясь в размерах, могут значительным образом деформировать межэндотелиальные контакты (Бабийчук В.Г. и др., 2008; Bossy-Wetzel E. et al., 2004; Fellin T., Carmignoto G., 2004).

В результате присоединения нейроинфекции, продукты жизнедеятельности вирусов и бактерий вызывают нарушение ГЭБ (Беляева И.А., 1995; Евсеев В.А., 2007; Clavsson C.C., Hartmann J.F., Vernier R., 1966). При этом происходит открытие плотных межэндотелиальных контактов и резкое набухание отростков астроцитов, что делает ГЭБ более проницаемым (Мороз В.В. и др., 2006).

Механизм прорыва ГЭБ при травме и опухоли одинаков: происходит деструкция ткани мозга и прямой прорыв ее метаболитов в кровоток. Подтверждено предположение, что в области травмы или опухоли ГЭБ отсутствует (Березин В.В., 1990; Белопасов В.В., 1994; 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).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что нарушение собственно барьерной функции ГЭБ при тех или иных заболеваниях происходит в результате реализации, по крайней мере, нескольких патогенетических механизмов. Среди них особое значение имеют.

1. Повреждение мембранных структур клеток, формирующих ГЭБ, в результате ишемии и последующей гипоксии, проявляющейся расширением плотных эндотелиальных контактов, отеком и набуханием отростков астроцитов. Задержка восстановления кровотока обуславливает реперфузионное повреждение, характерное для инсульта. (Hawkins R.A., 2009). После ишемического повреждения, существует ряд факторов, которые могут повысить дисфункцию ГЭБ. Так, например, гипергликемия и тканевой фактор плазмина, могут привести к кровоизлиянию после реперфузии (Zazulia A.R. et al. ,2001)

2. Повреждение, мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов токсическими продуктами метаболизма клеток организма и эндотоксинами бактерий и вирусов. Примером таких вариантов поражения ГЭБ может быть нарушение его функции при энцефалитах, менингитах, гипертоксической шизофрении, острой алкогольной энцефалопатии; а также тяжелых формах других заболеваний, при которых может развиться массивный нейротоксический синдром (при перitonите, панкреатите, гриппе и других).

3. Травматическое поражение ткани мозга при черепно-мозговой травме или опухоли, когда повреждающим действием обладают неконтролируемо делящиеся опухолевые клетки (Латышева В.Я. и др., 2005; Самохвалов И.М. и др., 2010; Duflot S., Torres I., 2011).

Дисфункция ГЭБ также рассматривается в эпилептогенезе (David Y., 2009). Так, на клеточном уровне астроциты реагируют на нарушение оттока сывороточного альбумина. Это приводит к активации иммунной системы и нарушению метаболизма внеклеточного калия и глутамата, вызывающих возбудимость нейронов (Ivens et al., 2007; Tomkins O., Shelef I., 2008).

В клинической практике изучение функции гематоэнцефалического барьера крайне затруднено. Наиболее полную информацию о функции ГЭБ могут дать только методы прижизнского исследования динамического состояния его проницаемости на различных стадиях патологического процесса. Они необходимы

как для диагностики и прогнозирования, так и для оценки адекватности проводимой терапии.

1.2 Ликвор, его состав и белковый спектр

Все биологические и физиологические изменения, возникающие в организме и изменяющие работу ГЭБ, в той или иной степени отражаются на составе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Экспериментальные данные показывают, что из-за более выраженной защитной и регуляторной функции барьера между кровью и ЦСЖ лучше отражает биохимические изменения в мозге, чем кровь (Фридман А.П., 1971; Мошкин А.В., 1997; Майзелис М.Я., 1981). ЦСЖ наиболее полно характеризует функциональную активность различных медиаторных систем головного и спинного мозга. Поэтому при различных неврологических и нейрохирургических заболеваниях изучение ЦСЖ наиболее целесообразно (Bell R.D., Zlokovic B.V., 2009; Kleine T.O. et al., 2009, Bouzerar R. et al., 2012).

Вопросы ликворообращения в ЦНС, включающие 3 основных звена (образование, циркуляция и резорбция) ЦСЖ, которые ранее считались традиционно изученными, на сегодняшнем этапе в связи с развитием новых методов молекулярной и клеточной биологии, а также нейровизуализации претерпевают ряд изменений (Bulat M., Klarica M., 2011). Считалось, что большая часть ЦСЖ продуцируется сосудистыми сплетениями желудочков мозга, однако, от 30 до 60 % ликвора может образовываться эпендимальными клетками желудочков, мозговой паренхимой, кровеносными сосудами мягкой мозговой и арахноидальной оболочек (Bowers C.A. et al., 2011). Образование ликвора происходит путем сочетания осмотической ультрафильтрации из капилляров мозга и сплетений, диффузного и активного транспорта. Величина продукции зависит от рефлекторных влияний, скорости резорбции и давления в ликворной

системе. Благодаря непрерывности образования ликвора, согласованности движения ресничек эпителия, небольшим перепадам гидростатического давления в ликворных пространствах, пульсации мозговых артерий и изменениям венозного давления происходит циркуляция ЦСЖ (Burgess J.A. et al., 2006). Из боковых желудочков через парные отверстия Монро ликвор поступает в III желудочек, смешившись с ЦСЖ, вырабатываемой сосудистыми сплетениями последнего, оттекает затем через Сильвиев водопровод в IV желудочек, откуда с помощью латеральных парных апертур переходит в базальную цистерну и спинальное субарахноидальное пространство (Krishnakumar D. et al., 2014).

В процессе циркуляции ликвор омывает практически все структуры головного и спинного мозга, находясь в непосредственной близости от мозговой ткани, в том числе от серого вещества, обладающего высокой метаболической активностью. Также за счет скорости продукции и образования максимума давления в боковых желудочках создается каудальное движение ликвора к отверстиям IV желудочка (Равуссин П., Бракко Д., 1999). Резорбция ликвора, в основном (на 30-40%), происходит через пахионовые грануляции в верхний продольный синус, являющийся частью венозной системы головы (Davson H., et al., 1987). Около 10% ликвора оттекает через сосудистые сплетения желудочков мозга, от 5 до 30 % – в лимфатическую систему через периневральные пространства черепно-мозговых и спинномозговых нервов. (Пальцев Е.И, 1986; Атчабаров Б.А., 1996; Ekstedt J., 1978; Albeck MJ et al., 1998, Filosa J.A. et al., 2005; Engh J.A., 2011).

Физиологическое значение ликвора заключается в следующем: 1) осуществляет функцию механической защиты мозга; 2) осуществляет питательную и экскреторную функцию (Макаров А.Ю., 1984; Цветанова Е.М., 1986; Юрищев Е.П., 1995); 3) участвует в интрацеребральном транспорте биологически активных веществ, особенно некоторых рилизинг-факторов; 4) выполняет контрольную функцию по отношению к головному мозгу

(поддерживает исключительно стабильное окружение мозга, которое должно быть мало чувствительным к быстрым изменениям состава крови, иметь определенную концентрацию катионов, анионов и pH); 5) осуществляет функцию специфического защитного иммунобиологического барьера (Krishnakumar D. et al., 2012; Kim J., Jung Y., 2012).

Выявлена возможность «переноса» с ликвором тех или иных состояний – сна и бодрствования, страха и агрессии, двигательных нарушений, способности к обучению, обнаружено воздействие компонентов ликвора в норме и при заболеваниях ЦНС на некоторые метаболические процессы и функциональную активность клеток (Одесс Л.Н., 1996; Левит Д.А. и др., 2007; Aulkemeyer P., Hausner G. et al, 2000; Burgess J.A. et al., 2006).

Накоплено много свидетельств участия ликвора в регуляции вегетативных функций. Большое число работ посвящено ликвору как гуморальной среде организма (Даниловский М.А и соавт., 1990; Новикова Т.А., 1993; Чубисова А.Н. и соавт., 1999). Доказательства участия ликвора в терморегуляции были представлены А.И.Кубарко с соавт.(1991). Выявлена эффективность ликвортерапии, включающей эндолюмбальное и интраназальное введение ликвора доноров, при лечении тяжелых заболеваний ЦНС и проведение ликвросорбции и ликворофильтрации, направленных на удаление из ЦСЖ патологических метаболитов (Рачков Б.М., 1997; Шпрах В.В. и др., 1997;Петров С.И., 2004; Христенко Б.М., 2008; Vartanian G.A., Neuimina M.V.,1994).

Выдвинуты различные предположения о механизмах положительного клинического эффекта ликвортерапии. Так, были проведены работы по снижению эпилептической активности у животных путем внутрижелудочкового введения ликвора кошкам, подвергавшихся активации антиэпилептической системы мозга (Крыжановский Г.Н. с соавт., 1988). Предложены способы лечения злокачественных опухолей с помощью введения гетерологического ликвора (Даниловский М.А., 1990; Гаркави Л.Х. и др., 2001; Mocchegiani E., 1999).

Химический состав ликвора сходен с составом сыворотки крови: 89-90% составляет вода, 10-11% – сухой остаток, который содержит органические и неорганические вещества, принимающие участие в обменных процессах мозга. Все они находятся в очень низкой концентрации, поэтому для их определения используются высокочувствительные иммунохимические методы. Реакция ликвора в норме слабощелочная, рН 7,4-7,5. Относительная плотность ликвора (удельный вес) лумбального ликвора составляет 1,005-1,009 г/мл, соответственно осмоляльность 200-350 ммоль/кг, субокципитального 1,003-1,007 г/мл (100-300 ммоль/кг), вентрикулярного 1,002-1,004 г/мл (80-200 ммоль/кг). (Александров Г. В., 1980; Кочетыгов Н.И., 1988; Долина О.А., 1998; Drummond J. C., 1998). Различные растворенные в ликворе вещества неодинаково осмотически активны. Основными носителями этих свойств являются электролиты и, прежде всего, ионы Na^+ , хотя их весовая концентрация там сравнительно невелика (Филатов А.Н., 1975; Антипов А.Б., 1980; Маркин А.С., 1982; Kaieda R. и др., 1989; Paulsson B. и соавт., 2001).

Химический состав ликвора многообразен, включает неорганические и органические вещества, которые принимают участие в метаболизме мозга.

Органические вещества представлены белками, гликопротеинами, липидами, глюкозой и т.д. В нормальном ликворе присутствуют биологически активные вещества, в том числе гормоны, нейромедиаторы, нейропептиды, простагландины, цитокины, ростовые факторы и другие вещества в незначительном количестве. Также в ликворе содержатся фосфолипиды, жирные кислоты, цереброзиды, ганглиозиды, которые отражают липидный обмен мозга, являющийся важнейшим компонентом нормального функционирования ЦНС (Дробышева Н.А., 1976; Жданов Г.Н., Герасимова М.М., 2005; Захарова И.А., 2009).

В нашей работе наибольшее внимание уделяется белковому составу в ликворе, как маркеру проницаемости ГЭБ. Белковый состав ликвора имеет важное

клиническое значение и определяет физические свойства ЦСЖ (Krubitzer L., 2003).

Содержание общего белка вентрикулярного ликвора – 0,12-0,2 г/л, цистернального – 0,1-0,22 г/л, лумбального – 0,22-0,33 г/л. Происхождение белка ЦСЖ связано с фильтрацией белковых молекул из плазмы крови, а также синтезом белка в ЦНС. Белок в ликворе состоит из альбуминов(0,168-0,240 г/л), различных фракций глобулинов (0,024-0,048 г/л, белковый коэффициент 1:5), гормонов и физиологически активных веществ белковой природы, других нейроспецифических белков (Ткач В.В., 1982; Эйнштейн Э., 1988). Сравнительное исследование электрофоретической подвижности белков крови и ликвора позволило выявить различия в содержании белковых фракций. Все они находятся в очень низкой концентрации, поэтому для их определения используются высокочувствительные иммунохимические методы. В ЦСЖ выявлено более 20-40 индивидуальных белковых фракций в зависимости от разрешающей способности применяемого метода (Макаров А.Ю., 1984; Цветанова Е.М., 1986; Эйнштейн Э., 1988; Старченко А.А., 2001)

С внедрением в практику исследований современных методов уже выявлено более трехсот белковых фракций, которые могут входить в состав ликвора. Изучение всех белков центральной нервной системы представляется невыполнимой задачей для клинической практики, поэтому актуальным становится поиск связи наличия определенного вещества с определенными неврологическими нарушениями, маркером определенной патологии.

В норме общее содержание белка в ликворе в 200-300 раз меньше, чем в сыворотке крови, и не превышает 0,2-0,3 г/л. Большинство белков ликвора иммунологически идентичны сывороточным. При электрофоретическом фракционировании выявлено наличие ликвороспецифичных белков, количество которых в несколько раз превышает таковое в сыворотке крови - преальбумин, белки в постальбуминовой и посттрансферриновой зонах. Появление мозгоспецифических

белков в ликворе расценивается как признак повреждения мозговой паренхимы (Лисукова Т.Е., 1991; Баканов М.И. и др., 1999; Березин А.Е., 2012).

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.

1.3 Изменение свойств ликвора при различных патологических состояниях

1.3.1 Изменение белкового состава ликвора при черепно-мозговой травме

Исследование ликвора при ЧМТ имеет основное значение как для диагностики синдрома САК, присоединения воспалительных изменений, так и для уточнения тяжести и прогноза заболевания. Ликворологические изменения при ЧМТ обширны и разнообразны (Лихтерман Л.Б., 2003).

Согласно литературным данным, у больных с легкой ЧМТ (сотрясение головного мозга) при иммуноэлектрофорезе ЦСЖ заметных отклонений в протеинограммах не найдено, преимущественно определялись "легкие" белки – преальбумин, альбумин, трансферрин. Концентрация нейроспецифических в ликворе изредка превышала контрольные показатели (Белопасов В.В., 1994). В ЦСЖ отмечается повышение уровня ферритина, что характеризует реакцию организма больного на нейротравму – деструкцию мозговой ткани и связано с

активизацией факторов неспецифической иммунной защиты, пролиферацией клеточных элементов. (Кармен Н.Б., 2001; Костина Н.С., 2002; Hall E.D. et al., 2012).

Особого внимания заслуживают данные о содержании в ликворе у больных при ЧМТ веществ, которые в норме отсутствуют в этой биологической жидкости и появляются только при повышении проницаемости ГЭБ, нарушении его целостности, кровоизлиянии, повреждении вещества мозга (Щёголев А.В. и др., 2008; Choi B.Y. et al., 2012).

В острый период травматической болезни головного мозга наиболее часто у больных обнаруживается и имеет положительную корреляционную связь с тяжестью повреждения увеличенное содержание общего белка в ликворе с нарастанием уровня альбумина, а затем и альфа-глобулинов (Макаров М.А, 1984).^{Васильева Т.А.,1989)}

При травме мозга закономерно возрастает активность некоторых ферментов (лактатдегидрогеназы – ЛДГ, креатинкиназы КК, глутатионпероксидазы, креатинфосфокиназы, ксантинооксидазы, гамма-глутамил-транспептидазы) коррелирующих с тяжестью ЧМТ (Скорняков В.И., 1988). Соотношение активности ЛДГ венозной крови и ликвора являются прогностическим критерием исхода травмы. В островом периоде ЧМТ изменяется функционирование глутатионзависимых антиоксидантных ферментов, выражющееся в значительном повышении в ЦСЖ общей активности глутатионпероксидазы, появлением активности глутатион-Б-трансферазы, коррелирующей с тяжестью ЧМТ (Хилько В.А.,1995; Adamczak S. et al., 2012).

Активность ферментов в ликворе находится в прямой зависимости от тяжести повреждения головного мозга и наиболее высока в первые три дня после травмы. В последующем при благоприятном течении травматической болезни головного мозга активность ферментов прогрессивно снижается и спустя 2 недели

не выявляется в ликворе, а при развитии осложнений – сохраняется повышенной (Щёголев А.В. и др., 2008).

Чем тяжелее повреждение головного мозга, тем значительнее нарастает количество кининов и протеаз в ликворе (Валеев Е.К., 1988; Ставицкий Д.Н., 2005; Сумная Д.Б. и др., 2006) .

При неблагоприятном исходе тяжелой ЧМТ концентрация лактоферрина в плазме увеличивается в меньшей степени, а концентрации лактоферрина, а₂-макроглобулина и альбумина в ликворе увеличиваются в большей степени, чем у пострадавших с благоприятным исходом (Чурляев Ю.А. и др., 2002).

Подавление синтеза альфа-фетопротеина ЦСЖ наблюдали в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы (Белопасов В.В., 1994). При тяжелой ЧМТ в ликворе выявляют специфические антитела к белкам мозговой ткани, а также изменения уровня цитокинов (Сумная Д.Б., 2003; Folkersma H., 2008).

К компонентам нейрохимического ответа на повреждение мозгового вещества относится гиперактивность системы NMDA-рецепторов, освобождение и накопление возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата – с последующим развитием гипофункции соответствующей медиаторной системы и эксайтоксическим повреждением клеток (Черний В.И. и др., 2001; Cheunsuang O. et al., 2006).

Применялся радиоиммунный метод анализа нейронспецифической енолазы для контроля степени повреждения ГЭБ при травмах головного мозга. (Dauberschmidt R., Marangos P.J., Zinsmeyer J., et al. 1983). В остром периоде ЧМТ в ликворе значительно повышается содержание антител к основному белку миелина (ОБМ) и к фосфолипидам в ЦСЖ. Повышение антител к ОБМ и антител к фосфолипидам имеет различное значение в диагностике тяжести и прогноза ЧМТ (Нганкам Л. И др., 2011).

Белковый спектр ликвора при ЧМТ коррелирует не только с первоначальной тяжестью повреждения, но и динамикой течения травматической болезни мозга и

ее исходом. Оперативное вмешательство, направленное на удаление очагов размозжения и устранение сдавления мозга, приводит к быстрой смене резко патологического белкового спектра на менее патологический. В дальнейшем при благоприятном исходе и неосложненном течении заболевания наблюдается тенденция к постепенной нормализации белкового спектра ликвора. В случае присоединения внутричерепных гнойных осложнений происходит реверсия белкового состава, что является неблагоприятным прогностическим признаком (Alkayed N.J. et al., 2002).

1.3.2 Изменение белкового состава ликвора при опухолях головного мозга

Ликворный синдром при опухолях головного мозга зависит от природы опухоли, ее размеров, локализации, степени злокачественности и изменений, вызванных в соседних тканях, развития внутричерепной гипертензии. Белковый спектр ликвора при опухолях головного мозга не имеет специфических особенностей, связанных с нозологическим диагнозом (Collins V.P., 2004). Гиперпротеинорахия – частое явление в ликворе при опухолях, обусловленное застоем крови, некрозом тканей опухоли, кровоизлиянием. Так, при опухолях низкой степени злокачественности количество белка умеренно повышенное, а с нарастанием злокачествления, особенно при локализации вблизи коры головного мозга и желудочков, происходит нарастание общего белка в ликворе (Kalogeraki A. et al., 2012). Часто наблюдается белково-клеточная диссоциация.

Опухоли мозга вызывают увеличение содержания белка. При глиомах больших полушарий, вне зависимости от их расположения, примерно в 70 % отмечается повышение содержания белка (Locasale J.W. et al., 2012). При незрелых формах глиом увеличение белка отмечается в 88 % случаев (Baraniskin A. et al., 2012). У больных с опухолями мозга альбумин/глобулиновый коэффициент в ликворе может оставаться в пределах нормы, но меняется соотношение белковых

фракций глобулинов. Соотношение глобулиновых фракций при доброкачественных опухолях меняется незначительно в сторону увеличения альфа-глобулинов. При злокачественных опухолях степень изменения соотношения белковых фракций нарастает соответственно степени злокачественности опухоли. Наблюдается уменьшение количества альфа1 и альфа2-глобулинов и увеличение содержания бета- и гамма-глобулинов.

Нормальный или даже гидроцефальный состав желудочковой и спинальной жидкости может иметь место как при глубинных, так и при врастающих в желудочки глиомах. Это, в основном, наблюдается при зрелых диффузнорастущих опухолях (астроцитомы, олигодендроглиомы), без явных очагов некроза и кистообразования и дислокации. В то же время, те же опухоли, но с дислокационным синдромом обычно сопровождаются повышением количества белка в ликворе. Гиперпротеинорахия наблюдается при опухолях, расположенных на основании мозга (Locasale J.W. et al., 2012). При опухолях гипофиза содержание белка колеблется от 0,33 до 2,0 г/л. Степень сдвига протеинограммы находится в прямой зависимости от гистологической природы опухоли: чем злокачественнее опухоль, тем грубее изменения в белковой формуле ликвора. Появляются бета-липопротеиды, не обнаруживаемые в норме, снижается содержание альфа-липопротеидов.

У больных с опухолями мозга, независимо от их гистологической природы и локализации, довольно часто имеет место полиморфный плеоцитоз. Клеточная реакция обусловлена особенностями биологических процессов, протекающих в опухоли на определенных этапах ее развития (некрозы, геморрагии), обуславливающих реакцию окружающих опухоль тканей мозга и оболочек. (Аронов М.С. и др., 2008, 2009).

На протеинограммах ЦСЖ нейроонкологических больных обращает внимание преобладание альбуминов катодной группы, что косвенно указывает на значительное нарушение проницаемости ГЭБ (Macedo L.T. et al., 2011). Об этом

же свидетельствует появление в ликворе термостабильных межорганных антигенов. Эти изменения заметно возрастают при мультиформных глиобластомах. Нарастает содержание трансферрина и уменьшение преальбумина. Эти изменения информативней, чем увеличение общего количества белка ликвора и выраженность белково-клеточной диссоциации. В составе сыворотки крови у больных с опухолями головного мозга, наряду с ферритином, идентифицируются острофазовые белки и тканевые антигены широкой межорганной специфичности (Ang C. et al., 2010). При мезенхимных опухолях отмечается более широкий набор антигенов, чем при нейроэктодермальных и эпителиальных.

В результате исследования иммуноглобулинов в ЦСЖ выявлено увеличение содержание IgM (6 мг% и более) при атипичных злокачественных новообразованиях головного мозга (анапластические астроцитомы, гигантоклеточные глиобластомы).

При злокачественных опухолях резко нарастает активность ЛДГ, КК, протеаз, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы ликвора. Отмечена различная динамика ферментативной активности в группах больных с низкодифференцированными и дифференцированными глиомами. Выявлено, что повышение активности АСТ является следствием попадания крови в ликвор; увеличение активности ЩФ можно рассматривать как индикатор повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Определение общего белка миелина в качестве маркера состояния белого вещества ЦНС нашло применение и при онкологических заболеваниях. Высокие концентрации ОБМ (более 4 нг/мл) были выявлены у пациентов с диссеминацией злокачественных опухолей в мозговую оболочку. Достоверное снижение концентрации (а в некоторых случаях и нормализация ликворного ОБМ) отмечалось в случае адекватного ответа на проведенную химио- или лучевую терапию, что подтверждалось данными компьютерной и магниторезонансной томографии, общих и цитологических анализов ЦСЖ, а также данными

клинических обследований (Achanta P. et al., 2010). Ряд исследователей рассматривают перспективы мониторинга общего белка миелина для диагностики и прогнозирования течения опухолевых процессов, обусловленных глиомами (Новожилова А.П., Гайкова О.Н., 2001), а также миеломой ([Lee D. et al., 2013]).

На современном этапе в связи с развитием молекулярной биологии, проводятся множество исследований с целью выявления специфических белковых маркеров в СМЖ для определения опухолевого процесса головного мозга, которые помогут в точности диагностики, прогнозирования и в дальнейшем – лечение. Наиболее известные такие маркеры как основной фактор роста фибробластов, сосудистый эндотелиальный фактор роста (Brem S., et al., 1992; Plate K., Risau W., 1995; Peles E. et al., 2004; Teplyuk N.M., 2012), фактор роста дифференциации 15 (Mic-1 / GDF15), нейрон-специфическая енолаза (Taomoto K. et al, 1987; Yoshida T., 1993; Shnaper S. et al., 2009), маркер стволовых клеток Prominin-1 / CD133, (Huttnner et al., 2008), белок-гелсолин (Winston J. et al., 2001). Матричные металлопротеиназы представляют собой ферменты, которые способствуют инвазии опухоли. ММП2-9 являются наиболее распространенными формами у пациентов с опухолями астрацитарного ряда. По данным ряда авторов, ММП-9 может быть маркером в ликворе для раннего выявления прогрессирования злокачественных глиом (Kunishio K., 2003; Liu L., 2010 Mariani C.L., 2013). Вышеуказанные маркеры, выявляются у пациентов в ликворе с глиальными опухолями и коррелируют с нарастанием степени злокачественности, но, к сожалению, не являются строго специфичными. Поэтому направление поиска новых белковых маркеров на сегодняшний день является перспективным.

После радикального удаления опухоли белковый спектр ликвора приходит в норму через 2-3 недели после операции. Такой нормализации не наблюдается при частичном удалении опухоли. При рецидиве внутричерепного опухолевого процесса после периода нормализации белкового спектра наблюдается возврат к типичному для опухолевого процесса патологическому характеру спектра.

1.3.3 Изменение белкового состава ликвора при эпилепсии

Исследования, описывающие изменения состава ликвора при эпилепсии, немногочисленны. В настоящее время показаны изменения концентраций аутоантител, факторов роста и нейромедиаторов в ЦСЖ больных эпилепсией (Полетаев А.Б., 2011; Pitkinen A., Hayashi M. et al., 2007; Lukasiuk K. 2011; Huttner H.B. et al., 2012; Vezzani A., 2011; Wang W., 2012; Xu Y. et al., 2012). Считают, что у детей, больных эпилепсией, базовые обследования метаболизма должны включать в себя такие анализы, как уровень глюкозы, лактата, аммония и аминокислот в ликворе (Dahlin M. et al., 2012; Hader W.J. et al., 2013). В качестве маркера при эпилепсии предложено оценивать уровень С-концевой гидролазы убиквитина в ЦСЖ (Mondello S., 2012; Li Y. et al., 2013).

Учитывая вероятное участие мозгоспецифических белков S-100 в эпилептическом процессе, показано повышение частоты выявления антигена к белкам S-100 в ЦСЖ у больных с эпилептическим статусом. Было установлено, что в различных фазах эпилептического цикла содержание антигена S-100 меняется. В период припадков и непосредственно после их купирования в сыворотке крови отмечаются самые высокие концентрации антигена S-100. Была выявлена корреляционная связь содержания антител к белкам S-100 с клиническими проявлениями заболевания (Полетаев А.Б., 2011; Aronica E., Crino P.B., 2011; Hyde D.E. et al., 2012).

Полагают, что участие составных компонентов ГЭБ, в частности астроцитов, в патогенезе эпилепсии может проявляться в синтезе трофических факторов, участвующих в росте и арборизации отростков нейронов (Семьянов А.В., 2004; Chiang M.F. et al., 2006). Так, на операционном материале, полученном у больных с эпилепсией, показано выраженное усиление экспрессии и секреции

тенасцина С-компонента внеклеточного матрикса, необходимого для направленного роста и ветвления аксонов (Семьянов А.В., Годухин О.В., 2001).

1.3.4 Изменения состава ликвора при геморрагических и ишемических инсультах

Изменение белкового состава ликвора при ишемическом и геморрагическом инсульте зависит от степени тяжести процесса, локализации, близости процесса к ликворным путям, выраженности субарахноидального кровоизлияния.

Так, при геморрагических инсультах содержание белка в ЦСЖ может быть повышенено до 1,5-2 г/л. При паравентрикулярных внутримозговых гематомах с прорывом крови в желудочковую систему количество белка в ЦСЖ может достигать 8-9 г/л. Гиперпротеинорахия может сохраняться длительное время и, наряду с ликвородинамическими нарушениями, может быть причиной менингеальных симптомов (Alkayed N.J. et al., 2002). У большинства больных с ишемическим инсультом содержание общего белка определяется в пределах 0,34-0,82 г/л, реже до 1 г/л. Повышение концентрации белка обусловлено некрозом мозговой ткани, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Количество белка может увеличиваться к концу первой недели после инсульта и держатся свыше 1,5 мес.

В первые сутки после наступления инсульта увеличивается содержание продуктов, иммуноглобулинов и аутоантител к нитрованным белкам в ликворе больных. Уровень метаболитов оксида азота, нитратов и нитритов достоверно нарастает в ликворе только после ишемического инсульта. Активность НО-синтазы и выход ЛДГ в ликвор после геморрагического инсульта выше, чем после ишемического инсульта (Белопасов В.В., 1997; Лебедева А.В., и др., 2011).

Мозговые инсульты, особенно геморрагический, сопровождаются повышением в ЦСЖ уровня у-глобулинов, увеличением содержания IgG и M, лактата ликвора. Так, уровень ферритина повышается на 3-5 сутки после

субарахноидального кровоизлияния (Loch Macdonald R.,2005). Независимо от вида инсульта, в кровь поступают "острофазовые", активно секретируемые антигены – С реактивный белок, глобулины (Белопасов В.В., 1997). При кровоизлияниях в мозг изменения антигенного состава выражены больше, чем при инфарктах мозга (Герасимова М.М.,2003).

Гипоксия, возникающая в ответ на поражение головного мозга, приводит к снижению содержания макроэргических соединений и нарушению энергетического обеспечения клеток мозга. Одновременно в результате массированного выхода в кровеносное русло и ликворные пространства протеолитических ферментов активируется протеолиз нативных белков плазмы и ЦСЖ (Peerless S.J., 1985).

Особая роль отводится фибринолитической активности ликвора при САК, с которой связывают возможность лизиса сгустка крови в месте разрыва кровеносного сосуда. При повреждении гематоэнцефалического барьера плазминоген крови попадает в ликвор и делает его фибринолитически активным (Fodstad H..et al 1982.).

Так, исследования уровня про- и противовоспалительных цитокинов при внутримозговых кровоизлияниях первые сутки болезни показали, что имеющее увеличение спонтанной продукции провоспалительного цитокина в ЦСЖ может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции на геморрагическое повреждение. Данные показатели превышают аналогичные при ишемических инсультах (Сайдвалиев Ф.С., 2007). ИЛ-6 может играть важную роль в качестве вазоконстриктора вазоспазма (Kikuchi T.,1995 Fassbender K.,2001).

В ранние сроки с момента развития ишемического инсульта (1-3 сутки) в ликворе определяется повышение активности ферментов (КК, ЛДГ, гамма-глутамил-транспептидазы, АСТ, ЩФ), а также увеличение лактата. Эти изменения свидетельствуют о развившейся гипоксии мозга, а степень их выраженности – об

объеме формирующегося инфаркта, и, в определенной мере, – о прогнозе (Лебедева А.В. и др., 2011).

В течение 1-х суток заболевания было установлено, что уровни возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) в ликворе нарастают уже в первые 6 ч: аспартата в 65 раз, глутамата в 8 раз и положительно коррелируют между собой (Скворцова В.И., 1999).

Существенно возрастает в ЦСЖ содержание нейроспецифических белков. В первые сутки после инсульта у больных выявляется высокая активность лейкоцитарной эластазы и низкие значения активности ее ингибитора - а-1-антитрипсина. Повышение активности лейкоцитарной эластазы сопровождалось нарастанием концентрации антител и к фактору роста нервной ткани в ликворе, что подтверждает факт прорыва ГЭБ. (Щербакова И.В. и др. 2001).

Нейронспецифическая енолаза (NSE)-нейроспецифический маркер, относится к внутриклеточным энзимам ЦНС, это позволяет использовать NSE для определения ишемии головного мозга, даже при транзиторных атаках (Sienkiewicz-Jarosz H., 2009). Тяжесть повреждения имеет прямое влияние на выделение енолазы. Однако NSE может повышаться так же при некоторых других неврологических процессах (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние), и не может использоваться для дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта (Yamamoto M., et. al, 2010).

S-100-белок находится в мозговой ткани в связанном с кальцием состоянии и освобождается в ЦСЖ после гибели нервных клеток. У пациентов с транзиторной ишемической атакой независимо от выраженности неврологического дефицита содержание S-100 β достоверно ниже, чем у больных с подтвержденным инсультом кортикалной или полушарной локализации (Elting J.W., 2000; Kanner A.A., 2003). Специфичность повышения уровня S-100 β при мозговых ишемических инсультах остается достаточно низкой, поскольку источником продукции данного протеина могут быть клетки, локализованные вне

зоны пенумбры, также он не может использоваться для дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта (Jonsson H., 2001).

Матриксная металлопротеиназа-9, играя важную роль в формировании ишемического очага повреждения мозговой ткани, может быть не только индикатором дисфункции ГЭБ, но и предиктором выживаемости зоны «пенумбры» (Park K.P. et al, 2009). При этом концентрация ММП-9 в ЦСЖ коррелирует с размером очага инфаркта мозга, выраженностью неврологического дефицита, а также с риском возникновения неблагоприятных клинических исходов, в частности с частотой возникновения геморрагической трансформации (Montaner J., 2001).

Глиальный фибрillлярный кислый протеин (GFAP) является специфичным для астроцитов протеином с мономерной филаментной структурой и представляется перспективным биомаркером геморрагического инсульта. Повышение уровня GFAP при ишемических инсультах не столь высоки, как при внутримозговых кровоизлияниях. Все это свидетельствует о перспективности GFAP как биологического маркера геморрагического инсульта, особенно в ранние (менее 4,5 ч) часы его возникновения (Foerch C. et al. , 2012).

1.4 Строение белковой молекулы. Фазовые переходы

В последнее десятилетие показано, что многие серьезные нейродегенеративные заболевания связаны с изменением конформации белковых молекул и, как следствие, с нарушением функции определенных белков центральной нервной системы (ЦНС), входящих в состав биологических жидкостей. Эти заболевания принято также называть конформационными (Иллариошкин С.Н., 2003) Например, к конформационным заболеваниям относятся хорея Гентингтона, болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз. Способность белков ЦНС выполнять их специфические биологические

функции утрачивается, в частности, при образовании вместо белковых глобул нерастворимых амилоидных фибрилл, склонных к агрегации (Сулацкая А.И., 2011). На сегодняшний день подобные нейродегенеративные заболевания неизлечимы, однако, признана необходимость ранней диагностики таких заболеваний. Поэтому представляется актуальным расширение круга физических методов, с помощью которых возможно наблюдать конформационные изменения белковых молекул.

Белки – высокомолекулярные природные органические вещества, играющие фундаментальную роль в структуре и жизнедеятельности организмов. Изучение белков как основного составного элемента живой природы, а также оценка влияния внешних факторов на белковые системы представляет собой огромный интерес для современной медицины.

Приведем некоторые сведения о пространственной структуре молекулы белка, которые необходимы, с нашей точки зрения, для формирования четкой концепции механизма ее функционирования. В основе строения молекулы белка лежит полимер – состоящая из аминокислотных остатков полипептидная цепь (под "остатком" понимается молекулярная структура, которая осталась от свободной аминокислоты после ее встраивания в белковую цепь); это факт был установлен Э.Фишером в начале двадцатого века. В начале 50-х годов Сэнгер показал, что белковая цепь имеет уникальную последовательность звеньев – аминокислотных остатков. Эта цепь характеризуется тем, что имеет химически регулярный остов ("главную цепь"), от которого отходят в виде отростков разнообразные боковые группы аминокислот – радикалы R₁, R₂, ..., R_M. В белковых молекулах встречается около 20 аминокислот, отличающихся друг от друга строением их радикалов (боковых цепей). Показано, что эти радикалы могут быть гидрофильными, гидрофобными, основными, кислотными или нейтральными, дополнительно включая в себя атомы различных химических элементов (Кантор Ч., 1984; Рубин., 1999).

Положение в белковой цепи упомянутых выше двадцати главных аминокислотных остатков кодируется соответствующими генами (Sanger et al., 1951). Установлено, однако, что под действием различных внешних факторов молекулы белка способны модифицироваться, причем последующие модификации белка, иногда, имеют увеличенное разнообразие аминокислот.

В "работающем", активном в биологическом отношении белке, его цепь свернута в глобулу или клубок строго определенным образом (Страйер Л., 1984).

При всём многообразии выполняемых белками биологических функций, как-то: ферментативный катализ, контроль экспрессии генов, рецепторная, иммунная, структурная, транспортная, биоэнергетическая, регуляторная и т.д. функции, работа белков во многом основывается на высокоспецифичном взаимодействии с контактирующими с белками биологическими элементами (Кнорре Д.Г., 2000; Кольман Я., Рем К.Г., 2004).

Для осуществления такого взаимодействия необходима точно определенная строго фиксированная пространственная структура молекулы белка. Поэтому биологическая функция белков тесно связана с определенностью их трехмерных структур. При этом не только разрушение, но даже небольшие изменения конфигурации этих структур часто ведут к резкому изменению или утере белками своей биологической активности.

Еще в начале развития химии белка в 1952 г. датский биохимик К. Линдштрем-Ланг (Волков В.А., 1991) предложил рассматривать четыре уровня организации белковой молекулы: первичную, вторичную, третичную и четвертичную.

Первичная структура белковой молекулы – полипептидная цепь, образованная путем поликонденсации аминокислот. В этой структуре звенья цепи располагаются так, что конец одной аминокислоты связан с началом другой пептидной связью, которая образуется в результате выделения молекулы воды из карбоксильной группы одной аминокислоты и аминогруппы другой (Ленинджер

А, 1985). Из всех уровней организации структур лишь первичная структура закодирована в ДНК.

Под вторичной структурой подразумеваются конформации отдельных аминокислот, соответствующих по геометрическим параметрам стандартным периодическим 20-структур (альфа-спираль, β -структура и т.д.). Структура цепи, в целом, часто описывается просто в терминах углов вращения вокруг валентных связей, в этом случае она называется "конформацией".

При рассмотрении данного конкретного свойства белка необходимо учитывать геометрическую структуру полипептидной цепи, обусловленную как свойствами пептидной связи (плоскостная геометрия, энергетическое превосходство транс-конформации над цис-конформацией), так и стериотическими ограничениями с учетом набора из 20 основных боковых радикалов. Но оба эти свойства являются лишь базой, на которой вторичная структура образуется, а важнейшую роль в образовании данного уровня организации белка играют взаимодействия Ван-дер-Ваальса, водородные связи, диполь-дипольные взаимодействия, а также гидрофобность различных участков, т.е. взаимодействие их с окружающей средой (Страер Л., 1984; Ленинджер А., 1985; Финкельштейн А., Птицын О. 2012). В типичных вторичных структурах белка конформационные состояния (двугранные углы) входящих в них аминокислот довольно точно определены ([Sasisekharan V., 1962]). Третичной структурой называют распределение в пространстве всех атомов белковой молекулы (Страер Л., 1984; Ленинджер А., 1985; Финкельштейн А., Птицын О.П., 2012; Radford S., 2000). Необходимо уточнить, что это означает укладку вторичных структур одной полипептидной цепи в глобулу. При этом в третичной структуре удается выделить компактную субглобулу (домен).

Следующая в данной иерархии – четвертичная структура белка – представляет собой объединение нескольких белковых цепей в "суперглобулу". Причиной возникновения данного, весьма высокого, уровня организации является

выработанное живым организмом стремление к необходимости повышения эффективности белка (Ткачук В., 2004; Томпа Р., 2010).

Структура белка формируется под действием нескольких основных взаимодействий: водородных связей, гидрофобных, ван-дер-ваальсовых и электростатических взаимодействий. Они имеют разную физическую природу и отвечают различным уровням структурной организации белка: водородные связи формируют вторичную структуру (Рубин А.Б., 1999; Herman J.C., Berendsen S, Hayward, 2000), гидрофобные взаимодействия определяют компактность белковой глобулы (Baldwin R.L., 1999), ван-дер-ваальсовые и электростатические взаимодействия задают тонкие детали третичной структуры.

Эти силы по-разному зависят от условий, в которых находится молекула белка, поэтому в определенных условиях возможно существование особых состояний белковой молекулы, соответствующих ослаблению или даже полному выключению одних внутримолекулярных взаимодействий, в то время как другие взаимодействия остаются неизменными или даже усиливаются. Исследование таких состояний, промежуточным по своим свойствам, между нативным и полностью развернутым состояниями, важно для понимания структурной организации белков.

Белковые структуры подвержены различным конформационным превращениям. Конформационные превращения бывают постепенные ("континуальные" превращения) и резкие скачкообразные ("фазовые" превращения). При этом фазовый переход (превращение) называется фазовым переходом I рода, если в области перехода существуют два минимума в пространстве обобщенных макропеременных и, соответственно, два разделенных потенциальным барьером устойчивых состояния, каждое из которых является стабильным по одну сторону от точки перехода и метастабильным – по другую сторону.

Напротив, фазовый переход называется переходом П рода, если в области перехода существует лишь один минимум в пространстве обобщенных макропеременных. Термический фазовый переход "все-или-ничего" (аналог фазового перехода первого рода в макроскопических телах) характеризуется резким изменением состояния системы при изменении температуры (Privalov, 1979). Если для переходов первого рода характерен скачок энергии системы (а также ее энтропии, объема, плотности, показателя преломления и электрической поляризуемости), то для переходов второго рода характерен лишь излом на графике зависимости скорости изменения энергии с температурой, иными словами, скачок теплоемкости. Глобулярным называется такое состояние макромолекулы, в котором имеется термодинамически достоверная пространственная структура. Напротив, клубком называется состояние макромолекулы без определенной пространственной структуры. Идеальная цепь является клубком.. Эти два макроскопические состояния отличаются друг от друга флюктуационным режимом. С точки зрения статистической физики, их естественно называть фазами (Sherman E., Haran G., ,2006; Dill K. A., 2008).

Теория фазового перехода клубок–глобула развита Лифшицем Е.М., Гросбергом А.Ю.и Хохловым А.Р.в 1985 году. Этот переход и состояние глобулы зависят от свойств белковой цепи. Если цепь длинная, и ее гибкость мала, то при $T < \theta$ переход подобен фазовому переходу первого рода со скачком плотности. Если цепь гибкая, происходит плавный переход второго рода с постепенным разбуханием глобулы до размеров клубка. При этом сама глобула является двухфазной системой, состоящей из плотного ядра и флюктуирующей «опушки», плотность которой постепенно убывает до нуля (Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М., 2002; Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р., 1989).

Фазовый переход глобула – клубок в макромолекулах белков имеет особенности. Он предваряется последовательным разрывом ван-дер-ваальсовых и

водородных связей, стабилизирующих глобулу, и переходом в состояние так называемой расплавленной глобулы.

Установлено, что переход из денатурированного состояния в нативное и обратно имеет черты, сходные с фазовым переходом первого рода, и осуществляется по принципу «все или ничего». Денатурация – это конформационное изменение биологической макромолекулы, приводящее к необратимой или обратимой утрате ею способности к выполнению определенной биологической функции" (Кушнер В.П., 1977).

Кроме того, известно, что при повышении температуры или при сильном изменении свойств среды происходит денатурация белков – утрата ими биологической функции вследствие разрушения надмолекулярной (четвертичной, третичной, вторичной) структуры белковых молекул, что для глобулярных белков означает изменение структуры глобул. При повышении температуры наступает момент, когда водородные связи, стабилизирующие третичные, а затем и вторичные структуры глобулы, рвутся.

Однако гидрофобные участки по-прежнему стремятся оказаться внутри молекул. Подводимое тепло не позволяет молекулам белка принять прежнюю конформацию, и гидрофобные группы взаимодействуют с любыми подходящими группами, в том числе и принадлежащими другим клубкам. Состояние расплавленной глобулы отличается от нативного состояния белка, прежде всего отсутствием плотной упаковки и значительным увеличением флуктуаций белковой структуры, в первую очередь, большой подвижностью боковых групп. В этом состоянии разрушены или значительно ослаблены ван-дер-ваальсовы и другие специфические внутримолекулярные взаимодействия, в то время как вторичная структура и гидрофобные взаимодействия в основном сохранились (Птицын О.Б., Финкельштейн, 2005; Prabhu, N. V., 2005).

Дальнейшее исследование различных состояний расплавленной глобулы и переходов между ним и другими состояниями белка новыми физическими

методами может существенно расширить наши знания о структуре белка и стабилизирующих ее силах. При этом, в настоящее время представляется особенно интересным изучение процесса перехода между состоянием расплавленной глобулы и развернутым состоянием белка, а также выяснение топологии белковых молекул (т.е. внутримолекулярной укладки элементов вторичной структуры) в состоянии расплавленной глобулы, поскольку это принципиально важно для понимания процессов, происходящих в живых организмах в норме и патологии, для ранней диагностики, профилактики и успешного лечения многих неврологических заболеваний (Якубович, 2010).

На базе Российского научно-исследовательского физико-технического института им. проф. А. Ф. Иоффе проводились магистровские работы по изучению конформационных изменений в сывороточном альбумине, церебролизине, актовегине и интерфероне при проведении термоимпедансметрии. Было показано, что при использовании этого метода наблюдался фазовый переход в отдельных глобулах альбумина, церебролизине, актовегине и интерфероне (Капралова В.М., Назарова Е.А., 2012).

В то же время в мировой литературе не имеется сведений о применении использования термоимпедансометрии для диагностики поражений головного мозга при нейрохирургических и неврологических заболеваниях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы

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 (ТИМ) была проведена в 147 наблюдениях у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями (черепно-мозговая травма, сосудистые заболевания головного мозга, опухоли, эпилепсия) (таблица 1)

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

В анализируемом материале преобладали мужчины – 101(68,7%) наблюдение, в возрасте 31-40 лет – 37 (25,17%).

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 ЦНС и четвертую группу составили 29 (19,73 %) наблюдений эпилепсией.

2.1.1 Характеристика группы наблюдений с черепно-мозговой травмой

Термоимпедансометрия была проведена у 62 пациентов с диагнозом черепно-мозговая травма. Тяжесть травмы оценивалась в соответствии с Классификацией черепно-мозговой травмы (Коновалов А.Н. с соавторами, 1998), на основании клинико-неврологического статуса, дополнительных методов исследования (ЭЭГ, КТ и МРТ головного мозга, каротидная ангиография), интраоперационных находок. Степень утраты сознания определялась по шкале Глазго ШКГ. Средний возраст составил $39,45 \pm 13,91$ лет (таблица 2).

Таблица 2. – Распределение больных с ЧМТ по возрасту и полу

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

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что большинство пациентов были в возрасте от 31 до 40 лет, соотношение мужчин и женщин 5:1. Среди наблюдений с ЧМТ преобладали мужчины (72,7 %) трудоспособного возраста. Открытая черепно-мозговая травма была диагностирована в 19 (30,65%) наблюдениях, и в 43 (69,35%) – закрытая ЧМТ. Изолированная ЧМТ выявлена у 57 (91,94%) пациентов, в 5 (8,06%) наблюдениях – сочетанная травма (таблица 3)

Таблица 3. – Распределение пострадавших по шкале Глазго

Состояние сознания	ШКГ (баллы)	Благоприятный исход				Неблагоприятный исход			
		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
		абс.	%	абс.	%	абс.	100%	абс.	%
Ясное	15	23	47,92	5	55,55		–	–	–
Оглушен ие	14-3	16	33,33	3	33,33		–	–	–
Сopor	12-9	2	4,16	–	–		–	–	–
Кома I	8-7	6	12,50	1	11,11		–	–	–
Кома II	6-5	1	2,08	–	–		60,0	–	–
Кома III	4-3	–	–	–	–		40,0	–	–
Итого	62	48	100	9	100		100	–	–

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что в большинстве наблюдений исход травмы был благоприятный – 57 (91,94%) больных, общая летальность в анализируемой группе составила – 5 (8,06%) пациентов, находящиеся в коме 2-3 степени.

У 22 (35%) больных в зависимости от характера и локализации повреждений головного мозга, с учетом выраженности дислокационного синдрома был выполнен различный объем хирургического вмешательства: декомпрессивная трепанация черепа, костно-пластиическая трепанация черепа с удалением внутричерепных гематом, очагов размозжения, дренирование желудочков мозга.

Все наблюдения в зависимости от степени тяжести состояния были разделены на 3 группы: 1 группа – компенсированное состояние (14-15 баллов по шкале Глазго); 2 группа – субкомпенсированное состояние (8-13 баллов по шкале Глазго), 3 группа – декомпенсированное состояние (ниже 8 баллов по шкале Глазго) (таблица 4).

Таблица 4. – Распределение пациентов с ЧМТ в зависимости от степени тяжести состояния

Степень тяжести состояния	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Компенсированное	23	43,4	5	55,6	28	45,2
Субкомпенсированное	18	34,0	3	33,3	21	33,9
Декомпенсированное	12	22,6	1	11,1	13	20,9
Итого	53	100	9	100	62	100

Как следует из таблицы 4, преобладали больные в компенсированном состоянии – 28 (45,2%) пациентов, преимущественно мужского пола.

Общая летальность в данной группе составила 5 (8%) наблюдений. У одного пациента с ушибом головного мозга тяжелой степени и массивным субарахноидальным кровоизлиянием, травма осложнилась тяжелым течением травматического менингита и аспирационной пневмонией, у второго – летальный исход был обусловлен поражением ствола головного мозга с бульбарными нарушениями и тампонадой четвертого желудочка.

У двух пациентов со сдавлением головного мозга летальный исход был обусловлен тяжестью травмы и развитием постдислокационных нарушений.

2.1.2 Характеристика группы с медикаментозно-резистентной эпилепсией

Термоимпедансометрия ликвора проводилась в 29 наблюдениях с диагнозом медикаментозно-резистентная эпилепсия. Средний возраст пациентов составил $29,27 \pm 10$ лет (таблица 5)

Таблица 5. – Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст (полных лет)										Всего	
	< 20		21-30		31-40		41-50		> 51			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Жен.	1	12,5	5	50	4	57,1	2	66,7	1	100	13	44,8
Муж.	7	87,5	5	50	3	42,9	1	33,3	0	0	16	55,2
Итого	8	100	100	100	7	100	3	100	1	100	29	100

Из приведенных данных таблицы 5 видно, что преобладали пациенты в возрасте от 21 до 30 лет (34,48%), преимущественно лица мужского пола – 16 (55,2%) наблюдений. Типы эпилептических припадков устанавливались на основании классификации, принятой Всемирной Лигой по борьбе с эпилепсией в 1981 году (ILAE Commission Report, 1981). Полиморфные припадки наблюдались в 21 (72,42%) наблюдении, вторично генерализованные судорожные – в 4 (13,79%), вегетативно-висцеральные – в 3 (10,34%), соматосенсорные припадки – в 1(3,45%) наблюдениях.

Все наблюдения в зависимости от вида лечения были разделены на 2 группы. В первой группе с хирургическим лечением проводилось, удаление эпилептического очага под контролем электроэнцефалографии – 9 (31,1 %) наблюдений. Во второй группе с консервативным лечением – 20 (68,9%) случаев (таблица 6).

Таблица 6. – Распределение больных в зависимости от типа лечения

Пол	Хирургическое лечение		Консервативное лечение		Всего	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Жен.	4	13,79	8	27,59	12	41,38
Муж.	5	17,24	12	41,38	17	58,62
Итого	9	31,03	20	68,97	29	100

Как следует из данной таблицы, хирургическое лечение было проведено в 31,03% случаях, консервативное – в 68,97%.

2.1.3 Характеристика группы с сосудистыми поражениями ЦНС

Термоимпедансометрия цереброспинальной жидкости была выполнена у 29 пациентов с сосудистой патологией головного мозга, из них 19 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов, которым производилась ТИМ ликвора, составлял $43,89 \pm 16,13$ лет.

Таблица 7.– Распределение больных по возрасту и полу при сосудистых заболеваниях

Пол	Возраст (полных лет)												Всего	
	< 20		21-30		31-40		41-50		51-60		> 60			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Жен.	0	0	2	28,6	1	33,3	1	33,3	2	22,2	4	80	10	34,5
Муж.	2	100	5	71,4	2	66,7	2	66,7	7	77,8	1	20	19	65,5
Итого	2	100	7	100	3	100	3	100	9	100	5	100	29	100

Представленные данные таблицы 7 показывают, что преобладали наблюдения в возрасте от 51 и старше 60 лет – 14 (48%), преимущественно мужского пола – 19 (65,5%) пациентов

Все наблюдения были разделены на 2 группы. В первую группу вошли наблюдения с ишемическими поражениями головного мозга: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу – 14 (48,3%), во вторую – с геморрагическими поражением головного мозга – субарахноидальное

кровоизлияния, церебро-субарахноидальное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы, внутримозговая гематомы 15(51,7%) (таблица 8).

Таблица 8. – Распределение по характеру сосудистого поражения головного мозга

Пол	Ишемические		Геморрагические		Всего	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Жен.	7	50	3	20	10	34.48
Муж.	7	50	12	80	19	65.52
Итого	14	100	15	100	29	100

По характеру сосудистых поражений наблюдалось относительное равенство геморрагических и ишемических поражений головного мозга.

В 10 (34%) наблюдениях было проведено оперативное вмешательство: 4 наблюдения – клипирование аневризм, 1 –эмболизация АВМ, в 2 – КПГЧ, удаление внутримозговой гематомы, в 2 – удаление гематомы и АВМ, в 1 – удаление АВМ (таблица 9)

Таблица 9. – Содержание белка в ликворе при ишемическом и геморрагическом поражении

Характер поражения	Содержание белка в ликворе								Итого	
	От 0,15 до 0,45		От 0,46 до 0,8		От 0,81 до 1,5		Свыше 1,5			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ишемическое	7	50	7	50	0	0	0	0	14	100
Геморрагическое	6	40	6	40	1	6,67	2	13,33	15	100

Преобладали наблюдения, в которых количество белка в ликворе было нормальным или слабо повышенным как при ишемических, так и при геморрагических поражениях (таблица 10).

Таблица 10. – Распределение наблюдений с сосудистыми поражениями ЦНС по степени выраженности цитоза

Характер поражения	Содержание белка в ликворе								Итого	
	0 - 4·10 ⁻³ /л		5 - 50·10 ⁻³ /л		5 - 50·10 ⁻³ /л		Свыше 200·10 ⁻³ /л			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ишемическое	12	85,71	1	7,14	1	7,14	0	0	14	100
Геморрагическое	6	40	6	40	2	13,33	1	6,67	15	100

Анализируя данные таблицы 10, можно видеть, что при ишемических поражениях содержание клеток в ликворе было в пределах нормы (85,71%), при геморрагических поражениях выявлялся плеоцитоз (40%).

В 13(44%) наблюдениях при ишемических поражениях головного мозга была проведена ликвороносорбция (таблица 11).

Таблица 11. – Распределение по возрасту и полу у пациентов с ликвороносорбцией

Пол	Возраст (полных лет)										Всего	
	< 20		21-30		31-40		41-50		> 51			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жен.	0	0	2	100	0	0	0	0	4	36,5	6	46,1
Муж.	0	0	0	0	0	0	0	0	7	63,5	7	53,9
Итого	0	0	2	100	0	0	0	0	11	100	13	100

Из таблицы 11 следует, что преобладали наблюдения мужского пола старше лет – 50 (53,9%).

При анализе ликвора оценивали показатели общего белка, альбумина, ЛДГ, АЛТ, АСТ, уровень глюкозы, микроэлементов до и после проведения ликвороисорбции.

2.1.4 Характеристика группы с опухолями ЦНС

Термоимпедансометрия ликвора проводилась в 27 наблюдениях с опухолями ЦНС. Средний возраст пациентов составлял $46,75 \pm 9,32$ лет (таблица 12).

Таблица 12. – Распределение наблюдений с опухолями по возрасту и полу

Пол	Возраст (полных лет)										Всего	
	21-30		31-40		41-50		51-60		Старше 60			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жен.	2	66,6	4	80	4	50	4	50	1	33,3	15	55,5
Муж.	1	33,3	1	20	4	50	4	50	2	66,6	12	44,5
Итого	3	100	5	100	8	100	8	100	3	100	27	100

На основании приведенных данных таблицы 12, отмечено, что среди пациентов, которым проводились исследование ликвора, преобладали лица женского пола – 15(55,5%). Большинство пациентов было от 41 до 60 лет – 59 %.

В 23 (85%) наблюдениях опухоль была выявлена впервые, в 4 (16%) имелся продолженный рост. В 24 (88%) наблюдениях была диагностирована опухоль головного мозга и в 3 (12%) – спинного мозга. В 7(25,9%) наблюдениях выявлены глиальные опухоли, в 6 (22,2%) – менингиомы, в 4(14,8%) – аденомы гипофиза, в 3 (11,1%) – вестибулярные шванномы, в 1(3,7%) – дермоидная киста, в 1 (3,7%) – остеома, в 1(3,7%) –хондрома, в 1 (3,7%) – эпендимома, в 1 (3,7%) – невринома корешка L4, в 1(3,7%) – цилиндриома и в 1(3,7%) наблюдении – аденокарцинома.

В 26 (95%) наблюдениях проведено оперативное вмешательство – удаление опухоли. Курсы лучевой терапии проведены в 4 наблюдениях, в 3 – химиотерапия.

Термоимпедансометрия ликвора у большинства пациентов –13 (48,1%) наблюдений проводилась в основном на 5-10 сутки после оперативного вмешательства.

Все наблюдения были разделены на 2 подгруппы, различающиеся по степени злокачественности опухоли. В первую группу вошли 16 (63%) наблюдений, в которых были выявлены опухоли низкой степени злокачественности -G1,2. Вторая подгруппа – 11 (37%) наблюдений (у одного пациента исследование ликвора проводилось дважды) с высокой степени злокачественности, G3,4.

Большинство 26 (96%) пациентов были выписаны на дальнейшее лечение по месту жительства, у 1 (4%) больного с продолженным ростом анатомической астроцитомы левой височной и теменной долей констатирован летальный исход. Причиной смерти явился гипертензионно-дислокационный синдром 3 степени, со вторичным повреждением ствола головного мозга на мезенцефалобульбарном уровне.

2. 2 Методы

2.2.1 Диагностический нейрохирургический комплекс

Всем больным проводился подробный клинико-неврологический осмотр.

Степень тяжести состояния пациентов оценивалась с помощью различных неврологических шкал. Так, при ЧМТ и эпилепсии использовалась шкала Ком Глазго, при сосудистой патологии головного мозга применялась шкала Рэнкин и шкала степени тяжести инсульта NIHSS, для оценки определения степени функциональной активности у наблюдений с опухолями ЦНС - шкала Karnovsky (приложение).

Лабораторные методы исследования: клинические и биохимические анализы крови, определение содержания сахара, билирубина, свертывающей системы и электролитов у всех пациентов.

Нейроофтальмологическое обследование: выполнялось с целью оценки степени и уровня поражения зрительного пути, состояния глазного дна, глазных яблок, костных и мягкотканых орбитальных структур. Осмотр состояния глазного дна проводили с целью выявления признаков интракраниальной гипертензии. Выявляемые глазодвигательные нарушения (парез конвергенции, симптом Парино и др.) и изменения реакции зрачков на свет, позволяли судить не только о локализации процесса, но и о тяжести поражения стволовых структур головного мозга.

Отоневрологическое обследование. Исследование заключалось в оценке нарушений функций слухового, обонятельного и вестибулярного анализаторов.

Ликворологические обследование. Взятие ликвора проводилось после люмбальной пункции по медицинским показаниям. Лабораторный анализ ликвора включал в себя определение цвета ликвора, цитоза, содержания белка и глюкозы. Для измерения ликворного давления применялась стандартная методика с помощью стеклянной манометрической трубки. В группе наблюдений у пациентов, которым проводилась ликвороSORБЦИЯ, в ликворе также определись показатели глюкозы, общего белка, ЛДГ, АЛТ до и после исследования.

Рентгенологическое обследование

Компьютерную томографию (КТ) головного мозга выполняли на аппаратах ОРТ 1010, Somatom, Philips. В большинстве случаев применяли стандартные укладки с получением срезов в интервале 4, 8, 10 и 20 мм параллельно орбитоментальной линии под углом 10-15°. Трехмерную реконструкцию дефектов черепа проводили на спиральных компьютерных томографах фирм Philips, Simens.

Магниторезонансную томографию (МРТ) головного мозга выполняли на аппаратах Vectra (General Electric) и Sigma Infinity с напряженностью поля 0,5 и 1,5 Тесла в режимах Т1 и Т2.

Электрофизиологические методы

Электроэнцефалография. Обследование выполняли с целью оценки функционального состояния головного мозга. Исследование проводили на 16-канальном электроэнцефалографе «МЕДИКОР». Электроды на скальпе располагали согласно международной схеме «10-20», что позволяло одновременно регистрировать биопотенциалы от разных областей головного мозга. По данным ЭЭГ оценивали общие и очаговые изменения биоэлектрической активности головного мозга. При проведении исследования использовали стандартные функциональные нагрузки: фотостимуляцию и гипервентиляцию. Выполнялись специализированные функциональные пробы: темновая адаптация и депривация сна.

Интраоперационную ЭКоГ выполняли на 8-канальном электроэнцефалографе «МЕДИКОР». Исследование проводили биполярным способом с помощью электрокортикографических электродов.

Ультразвуковые методы

Обследование включало в себя ультразвуковую допплерографию магистральных сосудов шеи и транскраниальную допплерографию (ТКДГ). Для обследования применяли аппараты фирмы «Simens» и «Мультидоп» с использованием датчиков 2-10 МГц. Оценивали линейную скорость кровотока в магистральных артериях шеи и кровотока в артериях головного мозга, пульсовой индекс, вазоконстрикторный и вазодилататорный эффекты.

2.2.2 Термоимпедансометрия

Для получения ликвора использовали лумбальную пункцию, проведенную в диагностических и лечебных целях по стандартным методикам в количестве 3-5 мл. Полученный ликвор отправляли на общее ликврологическое исследование (определение общего белка, цитоза, количество эритроцитов).

Проводилось исследование термоимпедансометрии на специализированной установке для определения электрических параметров жидкости (патент РФ №220539,2003г.). Объём ликвора, помещенного в кювету, составлял 1,2 мл³.

Метод применяется для измерения электрического импеданса спинномозговой жидкости и крови человека. Измерения производились с помощью установки для измерения температурной зависимости электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью (схема установки представлена на рисунке. 2).

Краткие характеристики установки: рабочая частота колебаний напряжения, подаваемого на кювету (частота регистрации) 3 МГц; амплитуда напряжения, подаваемого на измерительную кювету 800 мВ; диапазон изменения температуры кюветы 20-100°C; тип измерительной кюветы: цилиндрический конденсатор; параметры кюветы: рабочий зазор между обкладками конденсатора 1 мм, высота конденсатора 20 мм, диаметр конденсатора 15 мм; требуемый объем исследуемой жидкости – 1,2 мл.; скорость нагрева – 0,026 °C/c.

Электрический импеданс представляет собой усредненную характеристику отклика образца на воздействие переменного электрического напряжения (рисунок 1). Он складывается из трех составляющих: активное сопротивление, которое характеризует процессы выделения в образце тепла, порождаемого протекающим током; емкостное сопротивление, характеризующее способность образца к накоплению электрического заряда под действием приложенного электрического поля; индуктивное сопротивление образца, характеризующее способность образца к генерации внутри себя индукционных токов, возникающих

при наличии в образце электрической проводимости. В случае кюветы с жидкостью индуктивное сопротивление в рабочих формулах полагается равным нулю.

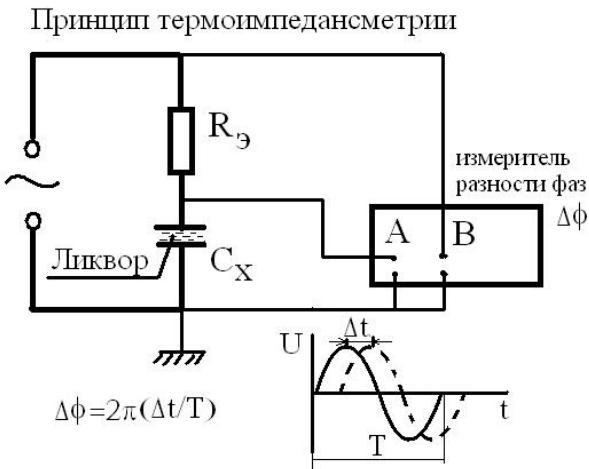


Рисунок 1.– Принципиальная схема метода ТИМ жидкостей

Измерения показали, что температурная зависимость электрической емкости кюветы с исследуемой жидкостью имеет особенности, которые могут служить диагностическими параметрами состояния организма. При этом температурная зависимость активного сопротивления кюветы никаких особенностей не имеет. Фазометрический метод измерения емкости кюветы применен потому, что изменения емкости с температурой весьма малы. Изменение емкости с температурой регистрируется по изменению отставания роста во времени напряжения на кювете от роста во времени внешнего напряжения, прилагаемого к измерительной ячейке. Это отставание характеризуется фазовым сдвигом или разностью фаз. Один градус разности фаз равен $1/360$ части периода переменного напряжения (в данном случае $0,3 \cdot 10^{-6}$ с). В нашем случае вся шкала самописца, регистрирующего температурные изменения емкости кюветы с ликворм, через изменения фазового сдвига, составляет 1 градус фазы. Особенности на кривой температурной зависимости составляют 0,3-0,5 градуса фазы. Для измерения столь малых разностей фаз требуется фазометр очень высокого класса точности,

никогда не применяемый в стандартных установках импедансметрии. Ввиду того, что стандартные мостовые импедансметры не имеют в своем составе фазометров такого класса, и что упомянутый фазовый сдвиг входит в полный импеданс кюветы весьма сложным образом, прибор для прямого измерения полного импеданса кюветы не регистрирует слабых особенностей на температурной зависимости фазового сдвига. Выявление этих особенностей требует специального отдельного прибора для измерения фазовых сдвигов с высокой точностью. Погрешность определения разности фаз составляет 0,01 Рад (0,06 градуса), погрешность измерения температуры термопарой – 0,1°C.

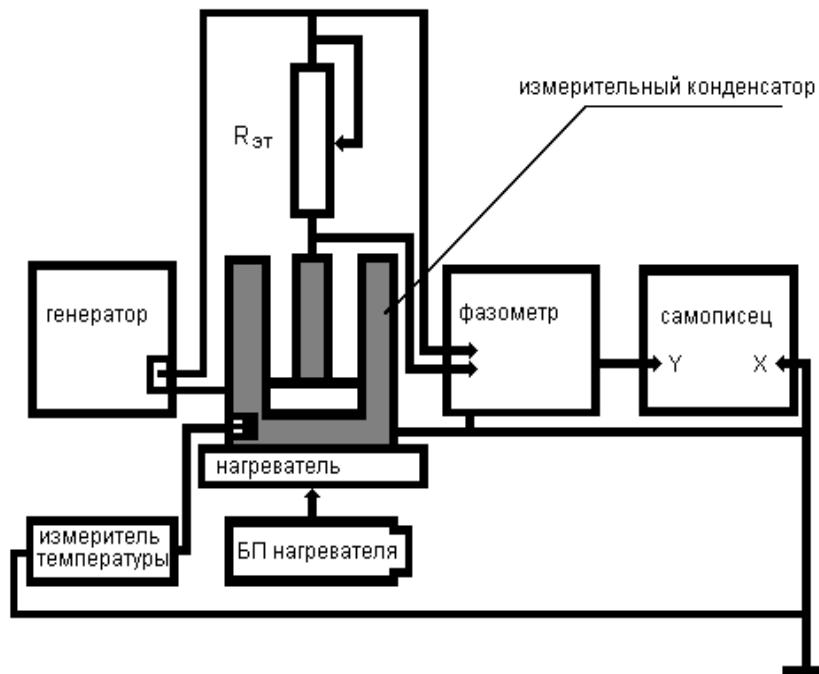


Рисунок 2.– Электрическая схема установки для измерения электрического импеданса кюветы с жидкостью
Генератор – Г3-102; Фазометр – Ф2-13; Самописец двухкоординатный – Н307;

Блок питания нагревателя – Б5-21; Термопара Медь-Константан.

Формулы для вычисления электрической емкости:

$$K = U_{0B} / U_{0A}; R_x = K / (\cos \varphi - K); C_x = \sin \varphi / \omega K R_x; Z = R_x / (1 + \omega^2 R_x^2 C_x^2)^{1/2}$$

$$\omega = 2\pi \cdot 3 \cdot 10^6 \text{ Гц},$$

где: U_{0A} – амплитуда напряжения, подаваемого на измерительную ячейку; U_{0B} – амплитуда напряжения на кювете; R_x – активное сопротивление кюветы; C_x – электрическая емкость кюветы; $R_{\vartheta m}$ – активное эталонное сопротивление; Z – полный электрический импеданс кюветы; ω – циклическая рабочая частота; ϕ – исследуемая разность фаз.

2.3. Фурье-анализ нетипичных ТИМ кривых ЦСЖ человека

Ряд кривых термоимпедансометрии носили нетипичный характер. Для их обработки использовался метод Фурье –анализ.

Типичный пример разложения периодической функции (вверху) в ряд Фурье (внизу) представлен на рисунке 3.

Обращает на себя внимание тот факт, что одна часть Фурье-гармоник сдвинута по фазе на π радиан по отношению к другой части. Это обстоятельство является характерной особенностью, присущей данной периодической функции, разлагаемой в ряд Фурье. Указанные фазовые сдвиги являются элементом, наиболее чувствительным к виду разлагаемой функции, именно это положено в настоящей работе в основу анализа нетипичных термоимпедансометрических кривых спинномозговой жидкости человека, параметры Фурье-компонент которых коррелируют с биохимическими параметрами ликвора и численными оценками состояния больного и могут служить диагностическими критериями при прогнозировании исхода заболеваний центральной нервной системы человека.

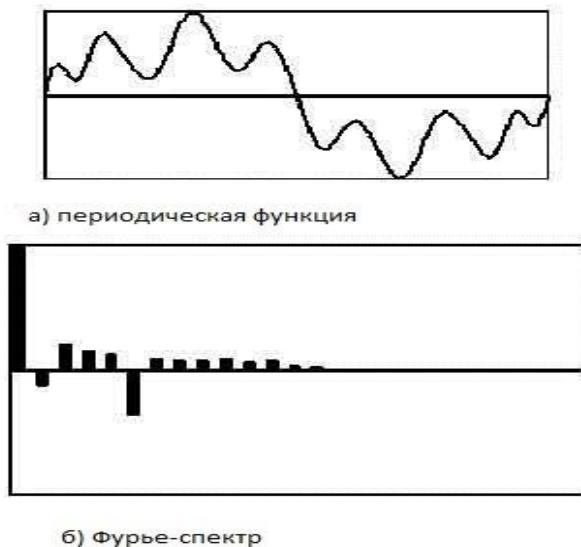


Рисунок 3. – Периодическая функция и ее Фурье-спектр

На рисунке 4 произведено сравнение результатов Фурье-анализа типичной (а) и нетипичной (б) ТИМ кривой ликвора

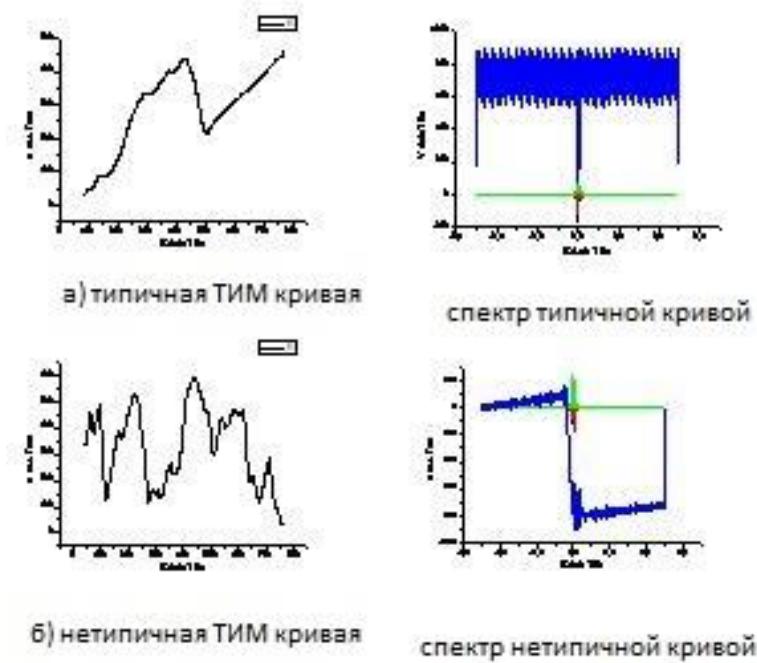


Рисунок 4.– Сравнение Фурье-спектров типичной (вверху) и нетипичной (внизу) термоимпедансометрический кривых

Обращает на себя внимание, резкое различие фазовых спектров типичной и нетипичной ТИМ кривых при незначительном отличии их амплитудных спектров.

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка была проведена на основе компьютерных баз данных с использованием программ MS ACCESS, MS EXCEL, STATISTICA.

Коэффициент корреляции представляет собой отношение корреляционного момента к произведению средних квадратичных отклонений обеих случайных величин, тогда как корреляционный момент представляет собой математическое ожидание произведения отклонений обеих случайных величин от их индивидуальных математических ожиданий.

Поскольку задачей корреляционного анализа является обнаружение зависимости между компонентами двумерной случайной величины (X, Y) или доказательство отсутствия такой зависимости, то нами была выполнена проверка справедливости статистической H_0 –гипотезы, представляющей собой осуществление выбора в рамках альтернативы: генеральный коэффициент корреляции ρ_{XY} равен 0 против возможности - генеральный коэффициент корреляции ρ_{XY} не равен 0.

В теории доказано [Максимова Ю.Д., 2001], что при условии $\rho_{XY} = 0$ случайная величина вида распределена по закону Стьюдента с $n-2$ степенями свободы (n – объем выборки).

$$t = (n-2)^{1/2} \cdot r_{XY} / (1 - r_{XY}^2)^{1/2}$$

Следуя изложенной схеме, мы, задавая уровень значимости α (доверительная вероятность $P = 1 - \alpha$), определяли по таблице квантилей величину квантиля $t_{1-(\alpha/2)}(n-2)$ распределения Стьюдента, пользуясь при этом значением

выборочного коэффициента корреляции r , предварительно вычисленного нами по имевшейся в нашем распоряжении выборке.

При анализе мы использовали теоретическое положение, согласно которому критическая область значений величины t , соответствующая справедливости гипотезы о равенстве нулю генерального коэффициента корреляции ρ_{XY} между случайными величинами X и Y , задается неравенством: $|t| > t_{1-(\alpha/2)}(n-2)$. Это неравенство эквивалентно неравенству

$$|r| > t_{1-\alpha/2}(n-2) / \sqrt{n-2 + t_{1-\alpha/2}^2(n-2)}$$

Из сказанного следует, что в случае выполнения данного неравенства H_0 -гипотеза о равенстве нулю генерального коэффициента корреляции XY должна быть отвергнута и принята альтернативная гипотеза о наличии статистической связи между случайными величинами X и Y . [Крамер Г., 1975]

Таким образом, для каждой мощности выборки (или иначе, количества пациентов в группе, подвергшейся корреляционному анализу) может быть установлен критерий, соответствующий принятому в медицинской практике уровню значимости α и связанной с ним величине доверительной вероятности $P=1-\alpha$.

Принимая величину доверительной вероятности, равной не менее 80 %, что соответствует уровню значимости $\alpha=0,2$ или менее, мы провели оценку достоверности полученных нами коэффициентов корреляции между особенностями термоимпедансометрической кривой и численными значениями биохимических показателей цереброспинальной жидкости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ ЛИКВОРА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНО-РЕЗЕСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

3.1 Особенности кривых термоимпедансометрии ликвора, характерных для нейрохирургических заболеваний

В процессе исследования была проведена ТИМ ликвора в 147 наблюдениях у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями (черепно-мозговая травма, сосудистые заболевания головного мозга, опухоли, эпилепсия). 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 5).

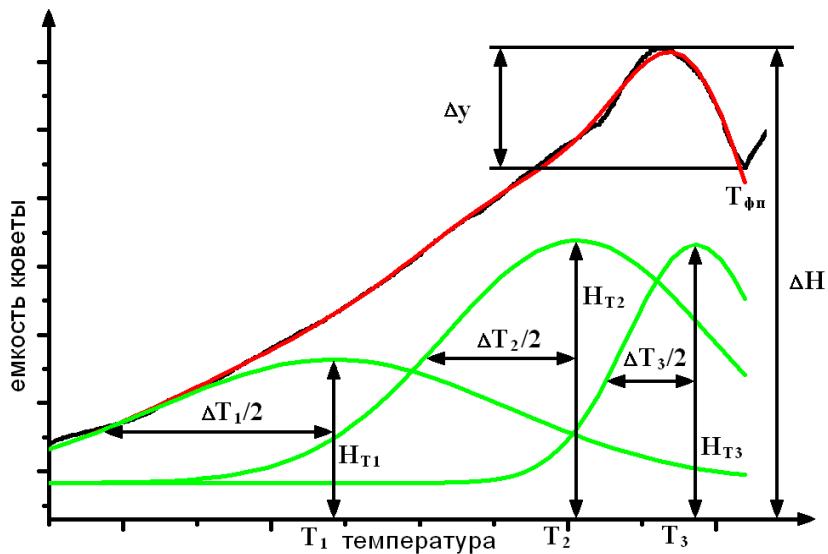


Рисунок 5. – Графическое представление основных параметров экспериментальных ТИМ кривых

Кроме того, совершение фазового перехода сопровождается тем, что при достижении температуры, соответствующей положению на графике «ключ», происходит скачкообразное увеличение объема исследуемого ликвора приблизительно в 2 раза, что также свидетельствует о фазовом переходе.

Следует отметить, что выраженность «неоднородного» участка также, скорее всего, может являться диагностическим параметром. 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 поляризуемости ликвора и, соответственно, способности к накоплению заряда кюветы с ликворм, обычно сопряжены с изменением внутренней структуры и подвижности молекулярных цепей, которые обозначают термином «фазовый переход». Подобные переходы являются термоактивационными, поэтому при интерпретации результатов естественно, по нашему мнению, аппроксимировать эти процессы гауссовыми функциями, то есть использовать разложение экспериментальных кривых на гауссианы.

Выходными данными эксперимента являются заносимые в память компьютера кривые зависимости электрической емкости кюветы с ликворм 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, и клиническими, и также и биохимическими показателями. Результаты представлялись в виде электронных таблиц в соответствующих файлах. Непосредственный поиск коэффициентов корреляции осуществляется согласно алгоритму программы Microsoft Excel.

3.2 Анализ результатов обработки показателей термоимпедансометрии ликвора при черепно-мозговой травме

Все экспериментальные результаты наблюдения особенностей кривых при ЧМТ головного мозга были разделены на 3 группы с учетом оценки тяжести состояния по шкале Глазго: 1 группа (компенсированное состояние) – 28 наблюдений (45%) от 15-14 баллов; 2 группа (субкомпенсированное состояние) – 21 (34%) от 13 до 9 баллов; 3 группа (декомпенсированное состояние) – 13 наблюдений (21%) от 8 до 3 баллов.

Таблица 13. – Содержание белка в ликворе в зависимости от степени тяжести состояния

Степень тяжести состояния	Содержание белка (г/л)								Итого	
	0,15 - 0,45		0,46 - 0,8		0,81- 1,5		> 1,5			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Компенси-рованное	18	69,25	5	35,7	3	25,0	2	20,0	28	45,2
Субкомпен-сированное	5	19,25	7	50,0	7	58,3	2	20,0	21	33,9
Декомпенси-рованное	3	11,5	2	14,3	2	16,7	6	60,0	13	20,9
Всего	26	100	14	100	12	100	10	100	62	100

При анализе данных таблицы 13 установлено, что нормальное количество белка в ликворе от 0,15 до 0,45 г/л было у пациентов в компенсированном состоянии – 18(69,2%); у пациентов в субкомпенсированном состоянии наблюдалось слабо повышенное – 7 (50,0%) и умеренное увеличение белка – 7

(58,3%). При декомпенсированном состоянии – преобладали наблюдения с сильным увеличением количества белка – свыше 1,5 г/л. 6 (60,0%) наблюдений.

Таблица 14. – Распределение цитоза в ликворе и степень тяжести состояния у пациентов с ЧМТ

Степень тяжести состояния	Содержание цитоза в ликворе								Итого	
	0 - 4•10 ⁶ /л		5 -50•10 ⁶ /л		51-200 10 ⁶ /л		200 -•10 ⁶ /л и более			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Компенсируемое	17	54,84	8	50	3	37,5	0	0	28	45,16
Субкомпенсированное	12	38,71	7	43,75	1	12,5	1	14,28	21	33,87
Декомпенсированное	2	6,45	1	6,25	4	50	6	85,72	13	20,96
Всего	31	100	16	100	8	100	7	100	62	100

На основании данных таблицы 14 можно заключить, что при компенсированном (17 наблюдений – 54,84%) и субкомпенсированном состоянии (12 наблюдений – 38,71%) преобладали наблюдения с нормальным содержанием клеток в ликворе, а при декомпенсированном состоянии – наблюдения с сильно выраженным цитозом в ликворе (6 наблюдений – 85,72%) (таблица 15).

Таблица 15.– Неврологические нарушения и тяжесть состояния при ЧМТ

Неврологические нарушения	Компенсированное состояние (n=28)	Субкомпенсированное состояние (n=21)	Декомпенсированное состояние (n=13)
Гемипарез	3 (10,7%)	5 (23,8%)	9 (69,2%)
Недостаточность функции VII нерва по центральному типу	7 (25,0%)	7 (33,3%)	2 (15,3%)
Мозжечковые нарушения	1 (3,6%)	3 (14,2%)	0
Недостаточность функции XII нерва по центральному типу	1 (3,6%)	4 (19,0%)	2 (15,3%)
Интеллектуально-мнестические нарушения	3 (10,7%)	9 (21,8%)	0
Афатические нарушения	1 (3,6%)	5 (23,8%)	0
Зрительные нарушения	5 (17,6%)	8 (38,0%)	11 (84,6%)
Пирамидная рефлекторная недостаточность	16 (57,1%)	16 (76,1%)	2 (15,3%)
Нистагм	10 (35,7%)	9 (21,8%)	0
Астено-неврастенический синдром	15 (53,6%)	0	0
Головная боль гипертензионного характера	17 (60,7%)	0	0
Менингеальная симптоматика	11 (39,3%)	17 (80,9%)	11 (84,6%)
Стволовая симптоматика	0	0	12 (92,3%)

Согласно данным таблицы 15, при компенсированном состоянии преобладали наблюдения с общемозговой симптоматикой в виде головной боли гипертензионного характера (60,7%) и астено-неврастенического синдрома (53,6%); в субкомпенсированном состоянии – с менингеальной симптоматикой (80,9%) и пирамидной рефлекторной недостаточностью (76,1%); в декомпенсированном – со стволовой симптоматикой (92,3%).

При обработке статистических данных были получены следующие коэффициенты корреляции между показателями параметров кривой термоимпедансметрии и оценкой по шкале Глазго, белком, цитозом и эритроцитами в ликворе в данных группах (таблица 16).

Таблица 16. – Коэффициенты корреляции в группе наблюдений с черепно-мозговой травмой в компенсированном состоянии (14–15 баллов по шкале Глазго, n=28)

Пара- метры	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2/ht3$	t3-t2	S	$t2/\Delta t2$	Размах ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок	-0,17	0,16	-0,13	0,01	0,06	0,14	-0,10	-0,08	0,07	-0,21	-0,11
Цитоз	-0,06	-0,02	0,02	0,02	-0,04	0,005	-0,10	-0,05	0,07	0,006	-0,05
Оценка по ШГ	-0,20	0,08	-0,05	0,06	-0,20	0,22	-0,16	-0,04	0,06	0,21	0,16

Полученные данные таблицы 16 констатируют: не обнаружено достоверных коэффициентов корреляции для уровня значимости менее $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$ и более) между параметрами термоимпедансометрической кривой и численными значениями данных обследования пациентов для мощности выборки $n=28$ наблюдений в компенсированном состоянии. Кривая температурной зависимости электрического импеданса носила двугорбый характер с четкими максимумами и ярко выраженным «ключообразным» участком. Средняя температура фазового перехода находилась в интервале $85,14 \pm 11,05^\circ$. 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.

Клинический пример

Пациент С., 22 лет, и/б № 1276-03. Поступил с диагнозом: ЗЧМТ, сотрясение головного мозга. Анамнез: был избит неизвестными. Удары наносились по голове. Наблюдалась кратковременная потеря сознания, выраженная головная боль, многократная рвота. При поступлении предъявлял жалобы на диффузную головную боль, сопровождающую тошнотой, общую слабость. Объективно: оценка по шкале Глазго 15 баллов. Сознание ясное. В неврологическом статусе выявлен мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях. КТ – вариант нормы. Осмотр: терапевтом и офтальмологом – патологии не выявлено. Анализ ликвора: белок 0,25 г/л, цитоз $1 \cdot 10^6$ /л. Пациент выписан по месту жительства на 6 сутки в компенсированном состоянии. Графические показатели термоимпедансометрии: T2–80.9°; T3–90.7°; dt2–11.5; dt3–10.9; t2\dt2–7.03; t3\dt3–8.3; h2\h3–0.54; s2\s3–0.56; t3-t2–9.8°; dH–180; dy\dH–0.46, Тфп–95.5° (рисунок 7).

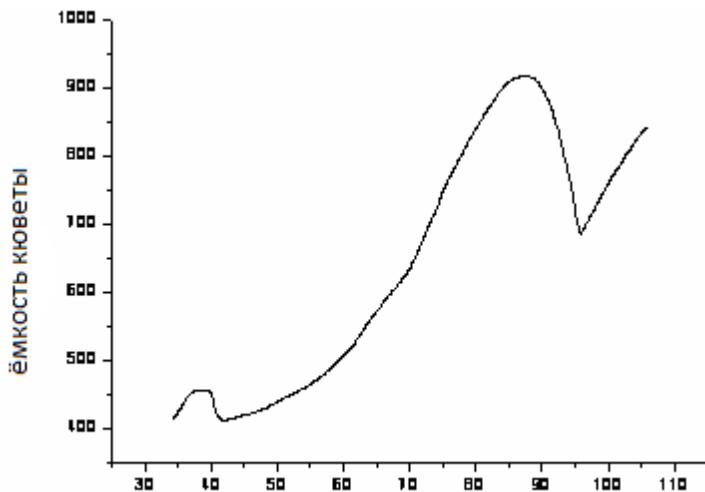


Рисунок 7. – Графическая кривая ТИМ у пациента С.
в компенсированном состоянии

Все пациенты из этой группы были выписаны по месту жительства в компенсированном состоянии, без грубой очаговой и общемозговой симптоматикой.

В группе наблюдений в субкомпенсированном состоянии наблюдались пациенты с диагнозом: ушиб головного мозга средней тяжести (23,8%) и тяжелой степени (76,2%). В неврологическом статусе преобладала общемозговая симптоматика в виде угнетения сознания до уровня оглушения (71,4%) и сопора (28,6%); неврологическая симптоматика была представлена: 1 – менингеальным синдромом (85,7%); 2 – пирамидной недостаточностью (71,4%); 3 – эмоционально-аффективными нарушениями (38,1%), глазодвигательными и зрачковыми нарушениями, нистагмом (33,3%), речевыми нарушениями (23,8%), двигательными нарушениями с развитием пареза (23,8%), а также мозжечковыми нарушениями (14,3%) (таблица 17).

Таблица 17. – Коэффициенты корреляции в группе наблюдений с черепно-мозговой травмой в субкомпенсированном состоянии (от 13 до 9 баллов) n=21

Пара-метры	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2/ht3$	$t3-t2$	S	$t2/\Delta t2$	Размах ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок	-0,01	0,12	0,04	0,17	0,13	0,02	0,10	0,26	0,04	0,37	0,25
Цитоз	0,12	0,01	0,01	0,09	0,30	0,2	0,1	0,05	0,17	0,43	0,17
Эритроциты	0,19	0,02	0,21	0,09	0,17	0,09	0,08	0,04	0,16	0,43	0,17
Оценка по ШГ	0,10	0,11	0,15	0,17	0,10	0,11	0,19	0,14	0,34	0,24	0,09

Из таблицы 17 видно, что в группе наблюдений у пациентов в субкомпенсированном состоянии коэффициенты корреляции выше, чем группе пациентов с компенсированным состоянием. Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и температурой фазового перехода глобула-клубок равен 0,36 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Коэффициент корреляции между показателем цитоза и отношением высот пиков t_2 и t_3 термоимпедансометрической кривой равен 0,30 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$). Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале ком Глазго и максимальным размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен 0,34 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Средняя температура фазового перехода для данной группы была в пределах $81^\circ \pm 10,8^\circ\text{C}$, 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 было низким от 0,1 до $50 \cdot 10^6/\text{l}$. Число эритроцитов в большинстве наблюдений было умеренно выраженным от 1 до $10000 \cdot 10^6/\text{l}$.

Кривая термоимпедансометрии в данной группе носила более сглаженный характер, но также имелся в наличии «клювообразный» участок на графиках.

Клинический пример

Пациент Ш., 39 лет., и/б № 601-03. Поступил с диагнозом: ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением левого полушария острой субдуральной гематомой САК, оскольчатый перелом левой теменной и височной кости с переходом на основание СЧЯ слева. Из анамнеза: был избит неизвестными. При поступлении неврологический статус представлен глубокой степенью нарушения сознания – сопор. Оценка по ШГ 9 баллов. Зрачки D=S, реакция зрачков на свет снижена, корнеальные рефлексы живые, ОЦР+, расходящееся косоглазие, глотание самостоятельное, монопарез правой руки, повышение мышечного тонуса по пирамидному типу в правых конечностях, периостальные и сухожильные рефлексы выше справа, патологические стопные знаки больше справа, менингиальные симптомы. На КТ головного мозга выявлена оструя эпидуральная гематома в левой теменно-височной области.

Проведено оперативное вмешательство: декомпрессивная трепанация черепа в левой теменно-височной области, удаление гематомы. На контрольной КТ головного мозга – состояние после удаления эпидуральной гематомы в левой теменно-височной области, постишемические изменения в медиальных отделах правой затылочной доли.

Анализ ликвора: общий белок $3,9\text{г}/\text{л}$, цитоз $40 \cdot 10^6/\text{л}$, эритроциты $512 \cdot 10^6/\text{л}$.

Графические показатели были следующими: $T_2=65.12^\circ$; $T_3=80.66^\circ$; $dt_2=25.9$; $dt_3=34.13$; $t_2/dt_2=2.51$; $t_3/dt_3=2.36$; $h_2/h_3=0.97$; $s_2/s_3=0.74$; $t_3-t_2=15.54^\circ$; $dH=129$; $dy/dH=0.24$; $T_{\text{фп}}=81^\circ$ (рисунок 8).

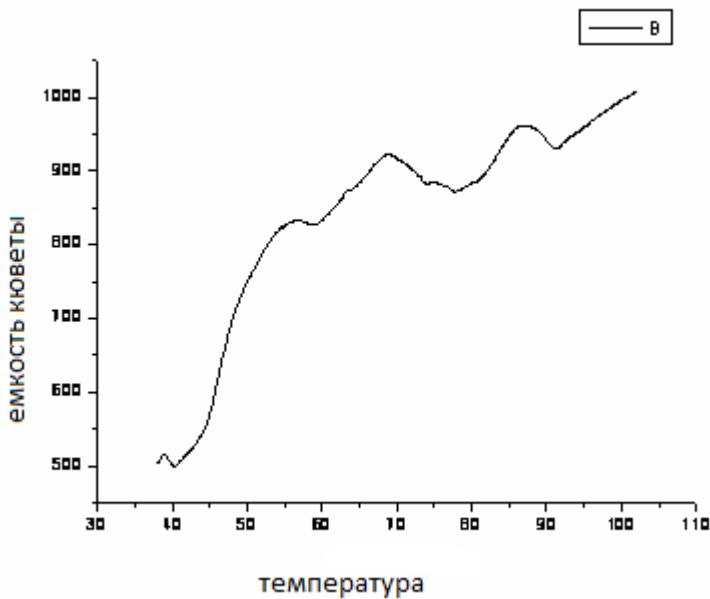


Рисунок 8. – График кривой термоимпедансометрии у пациента III.
в субкомпенсированном состоянии

После проведенного лечения у данного пациента отмечалась положительная динамика общемозговой симптоматики, но сохранялась очаговая в виде речевых нарушений, правостороннего гемипареза, статической атаксии.

Все пациенты из данной группы были выписаны по месту жительства и на реабилитационное лечение в компенсированном состоянии, но у большинства сохранялась умеренно выраженная очаговая неврологическая симптоматика.

В третью группу были включены пациенты с диагнозом ушиб головного мозга тяжелой степени. У пациентов в этой группе неврологический статус был представлен общемозговой 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%). (таблица 18).

Таблица 18. – Коэффициенты корреляции в группе наблюдений с черепно-мозговой травмой в декомпенсированном состоянии ниже 9 баллов по шкале ком Глазго (n=13)

Пара-метры	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	ht2/ht3	t3-t2	S	t2/ $\Delta t2$	Размах ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок	0,08	0,17	0,30	0,07	0,09	0,25	0,11	0,23	0,47	0,36	0,30
Цитоз	0,17	0,12	0,01	0,22	0,09	0,17	0,16	0,18	0,21	0,08	0,21
Эритро Циты	0,19	0,55	0,33	0,01	0,18	0,19	0,43	0,31	0,49	0,64	0,36
Оценка по ШГ	0,16	0,13	0,05	0,21	0,38	0,09	0,09	0,44	0,26	0,31	0,17

При анализе данных таблицы 18 можно отметить, что 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 по ШГ.

Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и общим размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен -0,47 для $\alpha = 0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$).

Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и отношением площадей, между пиками t_2 и t_3 термоимпедансометрической кривой равен 0,43 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и шириной пика t_2 термоимпедансометрической кривой равен 0,55 для $\alpha = 0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$).

Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и температурой фазового перехода глобула-клубок равен 0,64 для $\alpha = 0,02$ (доверительная вероятность $P=98\%$).

Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале ком Глазго и отношением высот пиков t_2 и t_3 термоимпедансометрической кривой равен 0,38 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале Глазго и разрешающей способностью t_2/t_2 (отношением положения к ширине) пика t_2 равен 0,44 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Крайне низкими коэффициенты корреляции были с цитозом в ликворе.

Кривая температурной зависимости электрического импеданса имела либо монотонный характер с нерезко выраженным фазовым переходом, либо пикообразный, зазубренный вид.

Средняя температура фазового перехода находилась в интервале $75,61^\circ \pm 0,47^\circ$, меньше чем у пациентов в компенсированной и субкомпенсированной группе наблюдений.

Концентрация белка в ликворе в декомпенсированном состоянии в основном была свыше 2 г/л. Средние показатели белка в ликворе $3,66 \pm 5,56$ г/л. Показатели цитоза были увеличены от 51 до $200 \cdot 10^6$ /л. Количество эритроцитов было в большинстве наблюдений умеренно выраженным от 1 до $10000 \cdot 10^6$ /л.

Клинический пример

Пациент У., 50 лет, и/б №193-03. Доставлен в институт с диагнозом: ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением острой субдуральной гематомой правой лобной и височной доли. Массивное САК. Перелом правой теменной и левой височной кости, решетчатого лабиринта. Перелом задних отделов 5,6 ребер слева. Алкогольное опьянение. При поступлении неврологический статус представлен глубоким нарушением сознания – кома 2. Оценка по ШГ 6 баллов. Зрачки D =C, расходящееся косоглазие, корнеальные рефлексы и реакции зрачков на свет отсутствовали, ОЦР – отрицательная, на болевые раздражители наблюдались экстензии в конечностях, двусторонние патологические стопные рефлексы, более выраженные слева.

На КТ головного мозга – желудочковая система смещена справа налево на 20 мм, плащевидная субдуральная гематома 122-18-80 см. (объем 175 см.) в правой лобно-теменно-височной области, мелкие контузионные очаги в базальных отделах правой лобной доли. В экстренном порядке проведено оперативное вмешательство – ДКПТ черепа в правой теменно-височной области, удаление острой субдуральной гематомы. На контрольной КТ головного мозга - смещение срединных структур справа налево на 12 мм за счет отека правой гемисфера, ишемические изменения правой лобной и височной долей. Неврологический статус сохранялся без существенной динамики.

Анализ ликвора: общий белок – 4,8 г/л, цитоз – $159 \cdot 10^6$ /л, эритроциты – $7539 \cdot 10^6$ /л. Графические показатели были следующими: T2 – 49.89°; T3 – 73.04°; dt2 – 36.82; dt3 – 12.07; t2\dt2 – 1.35; t3\dt3 – 6.05; h2\h3 – 4.41; s2\s3 – 13.43; t3-t2 – 23.15; dH – 360; dy\dH – 0.04, Тфп – 66.5° (рисунок 9).

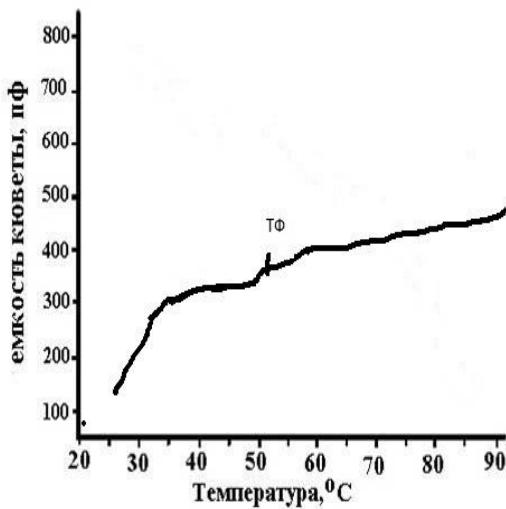


Рисунок 9. Графическая кривая термоимедансометрии у пациента У.
в декомпенсированном состоянии

На 31 сутки был зафиксирован летальный исход. Основная причина смерти: открытая черепномозговая травма, ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением острой субдуральной гематомой правой лобной и височной доли. Гипертезионно-дислокационной синдром 3 степени со вторичным поражением ствола на мезенцефало-бульбарном уровне.

Непосредственной причиной смерти явились дисгемические явления в области ствола головного мозга.

В данной подгруппе наблюдался летальный исход в 5(38,5%) наблюдениях, 4 (30,8%) пациента были переведены на реабилитацию в вегетативном статусе, 4 (30,8%) – выписаны по месту жительства в компенсированном состоянии, но с грубым неврологическим дефицитом.

В группе наблюдений у пациентов с ЧМТ проводилось исследования коэффициентов корреляции в зависимости от увеличения количества белка в ликворе.

Все наблюдения были разделены на 4 подгруппы: 1 подгруппа - количество белка в ликворе составляло от 0,1 до 0,5г/л; 2 подгруппа – от 0,51 до 1,0г/л; 3 подгруппа – от 1 до 2 г/л.; 4 подгруппа – свыше 2 г/л.

Таблица 19. – Коэффициенты корреляции в зависимости от количества белка в ликворе

Белок г/л	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	ht2/ht3	t3-t2	S	t2/ $\Delta t2$	Размах ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
От 0,1 до 0,5 г/л	-0,09	-0,12	-0,16	-0,03	0,19	0,09	-0,22	-0,02	-0,02	0,25	-0,03
От 0,51 до 1,0 г/л	0,25	0,33	-0,32	-0,17	0,17	0,11	0,31	-0,44	0,38	0,39	0,25
От 1,1 до 2,0 г/л	0,71	0,05	0,34	0,29	0,18	-0,01	0,47	-0,32	0,01	-0,34	-0,45
> 2,0 г/л	0,01	0,08	0,22	0,36	0,22	0,30	-0,33	0,021	0,34	0,28	-0,16

Из таблицы 19 видно, что с учетом полученных данных, во всех группах наблюдались достоверные показатели коэффициентов корреляции. Наибольшие показатели были в подгруппе, где количество белка в ликворе было от 1,1 до 2,0 г/л (0,71). Корреляции между температурой фазового перехода во всех подгруппах имели достоверные значения (от 0,25 до 0,39). С увеличением количества белка в ликворе нарастили коэффициенты корреляции, за исключением подгруппы, где белок в ликворе был выше 2 г/л. Вероятно, это связано с тем, что помимо белка в ликворе у пациентов данной подгруппы содержится большое число клеток, форменных элементов, микроэлементов, и на процесс денатурации уходит большее количество энергии.

При обработке термоипедансометрических кривых в нашей работе мы столкнулись с тем, что ряд кривых имели нетипичную форму с выраженным перепадами и отсутствием четкого фазового периода. Для обработки данных кривых использовался Фурье -анализ (смотри главу 2). Выше указывалось, что опытным путем нами было установлено, что фазовые параметры Фурье-спектра представляют собой параметр, наиболее чувствительный к изменениям формы кривой, даже самым незначительным. Поэтому при корреляционном анализе нами

осуществлялось вычисление коэффициентов корреляции между частотными интервалами, разделяющими фазовые и амплитудные части Фурье-гармоник. Сокращенные названия параметров, присвоенные нами, сохраняются в дальнейшем изложении (рисунок 10).

Наивысшие коэффициенты корреляции наблюдаются между численными значениями концентрации эритроцитов в спинномозговой жидкости и параметрами Фурье-компонент термоимпедансометрических кривых ликвора у пациентов с тяжелыми ЧМТ.

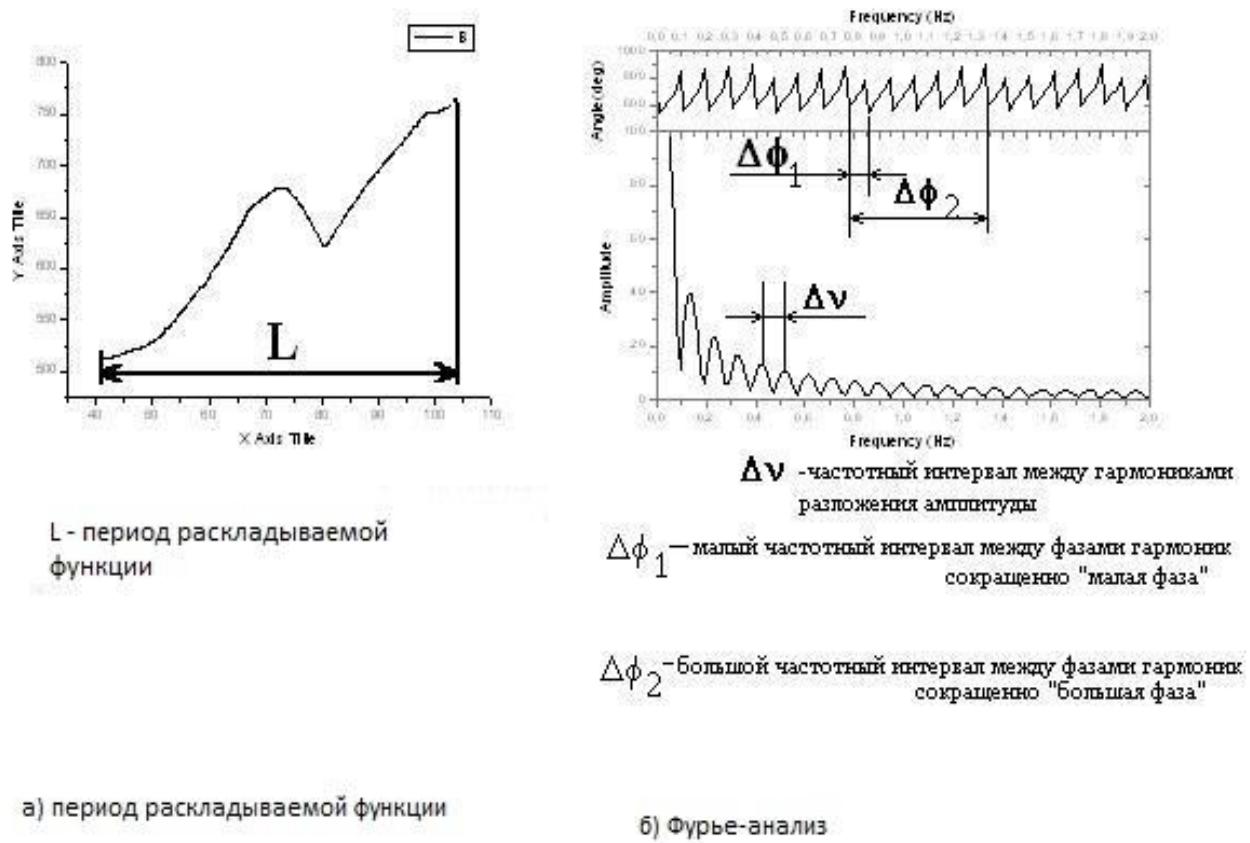


Рисунок 10. – Пример разложения типичной импедансометрической кривой в ряд Фурье

Поскольку ликвор таких пациентов насыщен кровью, то наиболее вероятной причиной указанного положения является образование связей белковых компонент эритроцитов с альбуминовыми белковыми глобулами ликвора.

Взаимодействие альбуминовой глобулы ликвора с не свойственными спинномозговой жидкости эритроцитарными белками приводит к нетипичному поведению ТИМ кривых и одновременно является причиной чрезвычайно высоких коэффициентов корреляции между параметрами Фурье-компонент и концентрации эритроцитов в ликворе, доходящих до значений порядка 0,95 в наблюдениях в субкомпенсированном и декомпенсированном состояниях с наличием эритроцитов в ликворе.

3.3 Анализ результатов обработки показателей термоимпедансометрии ликвора при медикаментозно-резистентной эпилепсии

Выполнены термоимпедансометрические исследования ликвора в 29 наблюдениях с диагнозом эпилепсия (медикаментозно-резистентные формы), из них 16 мужчин и 13 женщин.

Оценка состояния всех пациентов по шкале Глазго дала общий результат, соответствующий компенсированному состоянию (оценка по ШГ зафиксировала значение 15 баллов). Наряду с этим проводился неврологический осмотр, а также выполнялись общие анализы ликвора (определен содержания белка, цитоза, количества эритроцитов), а также МРТ головного мозга и ЭЭГ.

По данным обследования, 10 пациентам было проведено оперативное вмешательство КПТЧ: удаление эпилептического очага под контролем электрокортикографии.

В указанной группе пациентов проводился контрольный забор ликвора в период с 3 по 14 сутки после операции.

Таблица 20. – Содержание белка в ликворе с учетом вида лечения

Вид лечения	Количество белка в ликворе	Итого
-------------	----------------------------	-------

	От 0,15 до 0,45 г/л		От 0,46- до 0,8 г/л		От 0,8 до 1,5 г/л		Свыше 1,5 г/л			
Консервативное	14	70%	4	20%	0	0	2	10%	20	100%
Хирургическое	4	44,44%	4	44,44%	1	11,11%	0	0	9	100%

На основании данных таблицы 20 можно заключить, что при консервативном лечении содержание белка в ликворе в большинстве наблюдениях (70 %) было в пределах нормы, а при хирургическом лечении содержание белка в ликворе (44,44%) – слабо повышенным или нормальным. Эритроциты в ликворе в данной группе отсутствовали полностью.

Таблица 21. – Распределение цитоза в ликворе с учетом от типа лечения

Вид лечения	Количество белка в ликворе					Итого				
	0 - 4·10 ⁶ /л	5 - 50·10 ⁶ /л	51 - 200 10 ⁶ /л	201·10 ⁶ /л и выше						
Консервативное	18	90%	1	5%	0	0	1	5%	20	100%
Хирургическое	6	66,7%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%	9	100%

Как следует из таблицы 21, число клеток в ликворе в большинстве наблюдений находилось в пределах нормы как в группе с хирургическим лечением, так в группе с консервативным лечением.

Все пациенты находились в компенсированном состоянии – 15 баллов по ШГ. Всем пациентам проводилась ЭЭГ, КТ или МРТ головного мозга.

Таблица 22. – Неврологические нарушения у пациентов с эпилепсией при различных видах лечения

Неврологические	Консервативное	Хирургическое
-----------------	----------------	---------------

нарушения	лечение (n=20)		лечение (n=9)	
Гемипарез	0	0	3	33,33%
Недостаточность функции VII нерва по центральному типу	7	35%	2	22,22%
Мозгечковые нарушения	4	20%	5	55,55%
Нарушения чувствительности	3	15%	2	22,22%
Интеллектуально-мнестические нарушения	5	25%	4	44,44%
Афатические нарушения	2	10%	2	22,22%
Зрительные нарушения	4	20%	3	33,33%

У исследуемых пациентов в неврологическом статусе преобладала пирамидная рефлекторная недостаточность: при консервативном лечении – 85%, хирургическом – 55,55%. (таблица 22).

В дальнейшем был проведен корреляционный анализ параметров кривой термоимпедансметрии ликвора и определены корреляционные коэффициенты между параметрами термоимпедансометрических кривых и общим содержанием в ликворе белка, а также цитозом. При этом, разделения всего массива данных на какие-либо подгруппы не производилось. Полученные результаты приведены в таблице 23.

Таблица 23. – Коэффициенты корреляции термоимпедансометрии между общим белком и цитозом в ликворе у пациентов с диагнозом эпилепсия.(n=29)

Параметры	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2/ht3$	t3-t2	S	$t2/\Delta t2$	Размах ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$	Разрешение $\frac{\Delta t2+\Delta t3}{t3-t2}$	t3/ $\Delta t3$
Белок	- 0,005	0,03	0,37	0,48	- 0,10	0,48	- 0,13	-0,10	0,20	- 0,28	-0,07	-0,17	-0,13
Цитоз	0,34	-0,02	0,39	0,17	- 0,06	0,15	- 0,06	0,06	0,08	0,27	-0,02	-0,05	0,05

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что получены статистически достоверные корреляционные показатели между температурным положением,

ширина и отстоянием от соседних показателей пика Т3 и содержанием в ликворе белка, а также цитозом ликвора (соответственно, $r=0,37$; $r=0,39$). Между температурой фазового перехода и содержанием в ликворе белка достоверных коэффициентов корреляции получено не было ($r=-0,28$).

Укажем, что пик термоимпедансометрической кривой с температурным положением t_3 непосредственно примыкает своим высокотемпературным склоном к температуре фазового перехода глобула-клубок в белках ликвора. Положение максимума этого распределения (центр пика), то есть температура t_3 , характеризует среднюю устойчивость вторичной структуры белка по отношению к термическому воздействию. Сама точка фазового перехода глобула-клубок, расположенная на высокотемпературном склоне пика t_3 , характеризует температуру, при которой разрываются последние, наиболее высокоэнергетические связи друг с другом белковых звеньев, удерживающие молекулу белка в глобуллярном состоянии. При достижении этой температуры плотная глобула разворачивается в рыхлый клубок. Наличие корреляции между параметрами пика t_3 и содержанием белка, а также цитозом, говорит о том, что основной вклад в электрическую поляризуемость кюветы со спинномозговой жидкостью вносят свободные молекулы белка, присутствующие в ликворе, а также молекулы белков, входящих в цитоплазму присутствующих в ликворе клеточных образований.

В дальнейшем весь массив данных наблюдений был разделен на две группы: первая группа включала 19 наблюдений с анализом термоимпедансометрии ликвора пациентов, которым не проводилась оперативного вмешательства, другие 10 наблюдений с анализом ТИМ ликвора пациентов, которым было проведено оперативное вмешательство: КПТЧ, удаление эпилептического очага под контролем электрокортикографии. Отдельно в каждой из этих групп был проведен корреляционный анализ показателей кривой термоимпедансометрия ликвора между общим белком и цитозом в ликворе.

Таблица 24. – Коэффициенты корреляции термоимпедансометрии между общим белком и цитозом в ликворе у наблюдений с диагнозом эпилепсия (хирургическое лечение) n=9

Параметры	t2	Δt_2	t3	Δt_3	ht_2/ht_3	t_3-t_2	S	$t_2/\Delta t_2$	Размах ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$	Разрешение $\frac{\Delta t_2+\Delta t}{t_3-t_2}$	$t_3/\Delta t_3$
Белок	0,07 - 0,08	- 0,30	0,47	0,73	- 0,30	0,73	- 0,32	- 0,11	0,15	0,70	0,12	0,31 <u>3</u> <u>t3-t2</u>	-0,44
Цитоз	0,42 - 0,52	- 0,24	0,52	-0,23	- 0,24	0,14	- 0,04	- 0,27	-0,10	0,49	0,04	-0,16	0,22

При анализе таблицы 24 можно отметить, что высокие, статистически достоверные, показатели корреляции были в той группе наблюдений, где пациентам проводилось оперативное вмешательство по поводу удаления эпилептического очага. Наивысшие коэффициенты корреляции биохимических параметров ликвора наблюдались для корреляции между температурой фазового перехода и общим белком ($r=0,70$), и шириной пика ΔT_3 ($r=0,73$) (таблица 25)

Таблица 25. – Коэффициенты корреляции термоимпедансометрии между общим белком и цитозом в ликворе у наблюдений с диагнозом эпилепсия, (консервативное лечение) n=20

Параметры	t2	Δt_2	t3	Δt_3	ht_2/ht_3	t_3-t_2	S	$t_2/\Delta t_2$	Разма x ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$	Разрешение $\frac{\Delta t_2+\Delta t_3}{t_3-t_2}$	$t_3/\Delta t_3$
Белок	0,07	- 0,0 2	0,20	0,46	-0,21	0,20	-0,20	-0,06	-0,26	0,21	-0,06	-0,26	0,11
Цитоз	0,22	0,4 3	0,47	0,17	-0,03	0,36	-0,09	-0,28	-0,14	-0,07	-0,17	-0,12	0,04

В этой группе коэффициенты корреляции между белком, цитозом и показателями кривой были крайне низкие.

Нами проведен также сравнительный анализ средних показателей общего белка, цитоза и температуры фазового перехода в группах оперированных и не оперированных пациентов.

Таблица 26.– Таблица средних показателей общего белка, цитоза, температуры фазового перехода при различных видах лечения

Средние показатели	Вид лечения	
	Консервативное $n=20$	Хирургическое $n=9$
Температура фазового перехода	81,1+12,1	73,9+6,08
Общий белок	0,37+0,13	0,77+0,70
Цитоз	1,8	52,1

Из таблицы 26 видно, что в наблюдениях, где проводилось оперативное вмешательство, температура фазового перехода ликвора ниже, чем в группе неоперированных больных, также выше общий белок и цитоз. Это можно объяснить тем, что оперативное вмешательство провоцирует нарушение гематоэнцефалического барьера, присоединение воспалительных осложнений, и в результате снижается общая устойчивость ликвора к термическому воздействию. Снижение температуры фазового перехода 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 термоимпедансометрии ликвора в группах наблюдений у оперированных и неоперированных пациентов с диагнозом «эпилепсия» имели типичный для среднестатистического ликворного образца немонотонный, двугорбый характер с четкими фазовыми переходами (рисунок 11)

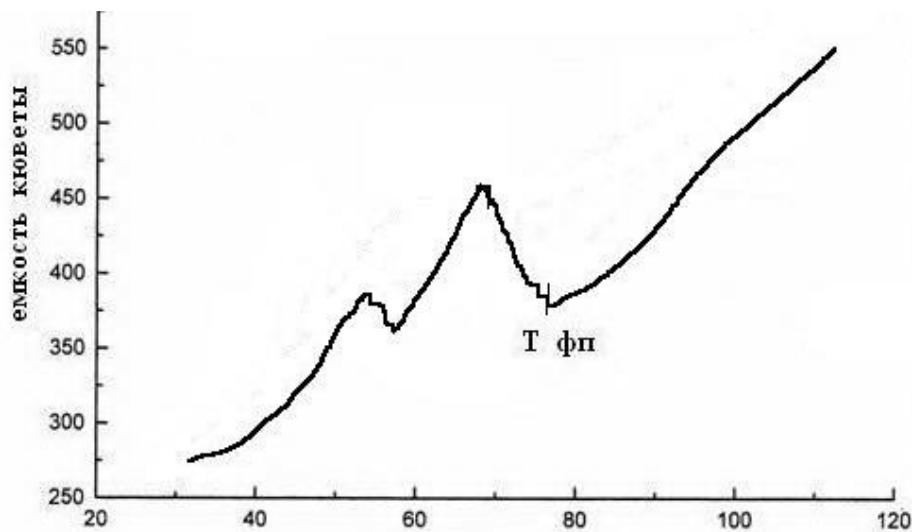


Рисунок 11. – Типичная кривая термоимпедансометрии пациента К. с диагнозом «эпилепсия»

Исключение составили наблюдения у двух пациентов, у которых послеоперационный период осложнился менингитом, сопровождавшимся повышением общей концентрации белка и нейтрофильным цитозом. Кривая у данных пациентов носила монотонный характер со слабо выраженным (стертый) фазовым переходом (рисунок 12).

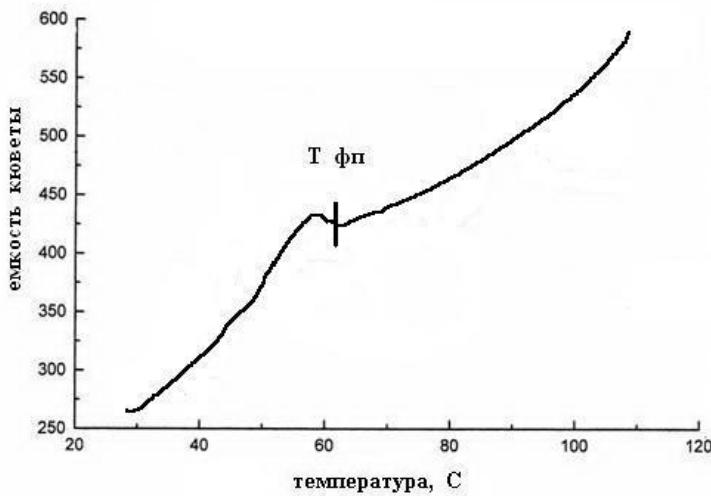


Рисунок 12. – Кривая термоимпедансометрии пациента К. с диагнозом «эпилепсия», осложненное течение менингитом
Резюме

На термоимпедансометрических кривых проб ликвора наблюдается «ключообразный» участок, характерный для фазового перехода. При повышении температуры кюветы с ликвором наступает момент скачкообразного увеличения объема СМЖ, после чего в кювете оказывается вязкий остаток. Предпереходные участки кривых описываются степенной зависимостью в терминах теории фазового перехода.

Известно, что в температурном интервале, в котором происходит фазовый переход в ЦСЖ, наблюдается денатурация белков (утрата ими биологической функции, связанная с разрушением четвертичной и третичной структуры белка). Денатурация является фазовым переходом, однако, по мнению некоторых других авторов, фазовым переходом является переход глобула – клубок, который непосредственно не связан с денатурацией, но следует за ней при повышении температуры. Параметры фазового перехода в ЦСЖ коррелируют с содержанием белка в ликворе. С увеличением количества белка в ликворе увеличиваются коэффициенты корреляции. Температура фазового перехода имеет

диагностическое и прогностическое значение. Чем ниже показатели ТФП, тем тяжелее состояние пациента, более выраженные неврологические нарушения и неблагоприятней прогноз заболевания.

Таким образом, ликвор демонстрирует четкий отклик на воздействие переменного электрического поля мегагерцового диапазона, причем поляризуемость ликвора сильно зависит от состояния организма. По виду термоимпедансометрической кривой, наличию на ней области фазового перехода и параметрам этого перехода можно судить о концентрации белка, а по ней – о размерах белковых глобул. Кроме того, по форме и параметрам кривой можно делать выводы о структуре и устойчивости белковых глобул, то есть об изменении ее конформации при повышении температуры.

Характер и показатели кривой термоимпедансометрии отражают степень тяжести состояния пациента при ЧМТ: при компенсированном состоянии, легкой ЧМТ, благоприятном прогнозе кривая носит двугорбый характер с четкими особенностями, присущими фазовыми переходам глобула-клубок в белках ликвора, причем температура фазового перехода находится в интервале от 90-70 °C; в субкомпенсированном состоянии, ЧМТ средней тяжести, сомнительном прогнозе кривая термоимпедансометрии носит более сглаженный характер, температура фазового перехода находится в интервале от 80-70 °C; в декомпенсированном состоянии, тяжелой ЧМТ и неблагоприятном прогнозе характер кривой имеет монотонный вид, особенности, присущие фазовому переходу, не выражены, температура фазового перехода находится в интервале ниже 70 °C.

Полученные в настоящей работе статистически достоверные коэффициенты корреляции между концентрацией белка и температурой фазового перехода в группе пациентов, оперированных по поводу удаления эпилептического очага, указывают на тот факт, что фазовый переход глобула-клубок представляет собой фазовое превращение, характерное для такого белка ликвора, как альбумин.

Увеличение концентрации общего белка, а также увеличение цитоза в совокупности со снижением коррелирующей с этими показателями температуры фазового перехода служат индикаторами нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера, спровоцированного инвазивным вмешательством, которое в целом, тем не менее, несомненно, приводит к снижению эпилептической активности и улучшению общего состояния пациента. После оперативного вмешательства наблюдается также ряд изменений параметров термоимпедансометрической кривой, сводящихся к тому, что кривая в осях «фаза-температура» становится более пологой, а выраженность пика, обусловленного фазовым переходом, уменьшается. По-видимому, данное явление связано с повышением концентрации в ликворе высокомолекулярных белков, появление которых характерно для развития воспалительных процессов в спинномозговой жидкости.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ОБРАБОТКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИИ ЛИКВОРА ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ОПУХОЛЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

4.1 Результаты обработки показателей термоимпедансометрии ликвора при сосудистой патологии

Термоимпедансотермия ЦСЖ была выполнена в 29 наблюдениях с сосудистой патологией головного мозга. Во всех наблюдениях производилась оценка неврологического статуса по шкале инсультов NIHSS, оценка по шкале Рэнкин, биохимическое исследование ликвора (белковый состав, цитоз, эритроциты), дополнительные методы диагностики (МРТ, КТ, ЭЭГ, ТКДС). (Таблица 27)

Таблица 27. – Содержание белка в ликворе при ишемическом и геморрагическом поражении

Вид инсульта	Количество белка в ликворе						Итого	
	От 0,15 до 0,45 г/л		От 0,46- до 0,8 г/л		От 0,8 до 1,5 г/л			
Ишемический	7	50%	7	50%	0	0	0	14 100%
Геморрагический	6	40%	6	40%	1	6,67%	2	13,33% 15 100%

Преобладали наблюдения, в которых количество белка в ликворе было нормальным или слабо повышенным, как при ишемических, так и при геморрагических поражениях (таблица 28).

Таблица 28. – Распределение наблюдений с сосудистыми поражениями ЦНС по степени выраженности цитоза

Вид поражения	Цитоз в ликворе				Итого					
	0 - 4·10 ⁶ /л	5 - 50·10 ⁶ /л	51 - 200 10 ⁶ /л	201·10 ⁶ /л и выше						
Ишемическое	12	85,71%	1	7,14%	1	7,14%	0	0	14	100%
Геморрагическое	6	40%	6	40%	2	13,33%	1	6,67%	15	100%

При ишемических поражениях содержание клеток в ликворе было у 85,71% в пределах нормы, при геморрагических поражениях выявлялся плеоцитоз в 40% у наблюдений (таблица 29).

Таблица 29. Неврологические нарушения у пациентов с сосудистыми поражениями головного мозга

Неврологические нарушения	Ишемические поражения (n=14)	Геморрагические поражения(n=15)
Менингеальная	0	7 (46,67%)

Пирамидная рефлекторная	4 (28,57%)	3 (20,0%)
Нарушения чувствительности	6 (42,86%)	8 (53,33%)
Недостаточность функций VII нерва по центральному типу	9 (64,28%)	10 (66,67%)
Интеллектуально-мнестические нарушения	2 (14,28%)	4 (26,6%)
Гемипарез	9 (64,28%)	10 (66,67%)
Мозжечковые нарушения	6 (42,86%)	4 (26,6%)
Недостаточность функции XII нерва по центральному типу	8 (57,14%)	6 (40,0%)
Зрительные нарушения	4 (28,57%)	6 (40,0%)
Афатические нарушения	5 (35,71%)	2 (13,3%)
Недостаточность функции V нерва по периферическому типу	3 (21,43%)	2 (13,3%)
Недостаточность функции IX, X нерва по периферическому типу	2 (14,28%)	2 (13,3%)

Как следует из таблицы 29, в данной группе 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%).

При обработке статистических данных были получены следующие коэффициенты корреляции между показателями параметров кривой термоимпедансометрии, оценкой по шкале NIHSS, белком, цитозом и эритроцитами (таблица 30)

Таблица 30.– Коэффициенты корреляции в группе пациентов с сосудистой патологией головного мозга (n=29)

Показатели	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2 /ht3$	S	$t2 / \Delta t2$	$t3 / \Delta t3$	$t3-t2$	Tфп	$\Delta H_{\text{Раз-}}_{\text{макс}}$	Выраженность $\Delta y / \Delta H$	Разрешение $\frac{\Delta t_2 + \Delta t_3}{t_3 - t_2}$
Общий белок	-0,03	0,09	0,04	-0,04	-0,07	0,09	-0,01	-0,07	-0,02	0,19	0,06	0,21	0,09
Цитоз	0,01	0,09	0,02	0,03	-0,09	-0,05	0,15	-0,16	-0,08	0,06	0,01	-0,01	0,07

Эритроциты	-0,09	-0,04	-0,03	-0,04	-0,09	-0,12	-0,07	-0,08	-0,04	0,15	0,04	0,38	0,09
Оценка по шкале инсультов NIHSS	-0,17	-0,06	0,02	-0,15	0,11	0,19	0,04	0,06	-0,02	0,11	-0,02	0,22	0,13
Оценка по шкале Рэнкин	-0,07	-0,02	0,14	0,22	-0,05	-0,11	-0,07	-0,07	-0,02	-0,02	-0,02	0,39	0,08

В результате статистической обработки в группе наблюдений с сосудистой патологией головного мозга были получены низкие, статистически недостоверные коэффициенты корреляции между параметрами кривой, общим белком, цитозом, оценкой по шкале NIHSS.

Наблюдалась единственная достоверная корреляция между выраженностю кривой и эритроцитами ($r=0,38$), оценкой по шкале Рэнкин ($r=0,39$). Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и параметром выраженности пика, соответствующего фазовому переходу глобула-клубок равен 0,38 для $\alpha = 0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$).

В связи с этим, в дальнейшем все наблюдения были разбиты на 2 группы. В первую группу вошли 13 наблюдений с ишемическими поражениями головного мозга, во вторую – 16 наблюдений с геморрагическими поражениями головного мозга.

При проведении корреляционного анализа в группе наблюдений с геморрагическим поражением головного мозга получились следующие коэффициенты корреляции между показателями кривой, белком, цитозом, эритроцитами и оценкой по шкале инсультов NIHSS, по шкале Рэнкин (таблица 31).

Таблица 31.– Коэффициенты корреляции в группе наблюдений с геморрагическим поражением головного мозга ($n=15$)

Показатели	t2	Δt_2	t3	Δt_3	ht2 /ht3	S	t2 / Δt_2	t3 / Δt_3	t3-t2	Tфп	$\Delta H_{\text{Раз-}}_{\text{макс}}$	Выраженность $\Delta y/\Delta H$	Разрешение $\underline{\Delta t_2+\Delta t_3}$ t3-t2
Общий белок	- 0,07	- 0,15	- 0,09	- 0,08	-0,09	0,18	- 0,05	-0,10	-0,04	0,36	-0,09	0,30	-0,17
Цитоз	0,04	- 0,03	0,13	0,04	-0,15	0,25	0,03	-0,21	-0,04	0,27	0,02	0,04	0,05
Эритроциты	- 0,12	- 0,11	0,01	- 0,10	-0,11	0,15	- 0,02	-0,07	-0,05	0,29	0,09	0,47	0,17
Оценка по шкале инсультов NIHSS	- 0,05	- 0,04	0,03	- 0,11	-0,06	0,24	0,02	0,16	-0,18	0,08	-0,18	0,24	0,001
Оценка по шкале Рэнкин	- 0,23	- 0,02	0,26	- 0,25	0,04	0,07	- 0,05	0,03	-0,19	0,09	-0,08	0,52	0,11

Анализ данных таблицы 31 показал, что достоверны показатели коэффициентов корреляции между температурой фазового перехода и общим белком $r=0,36$, выраженностью кривой и количеством эритроцитов $r= 0,47$ и оценкой по шкале Рэнкин $r=0,52$. Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и температурой фазового перехода глобула-клубок равен 0,36 для $\alpha =0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$). Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и параметром выраженности пика, соответствующего фазовому переходу глобула-клубок равен 0,47 для $\alpha =0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале Рэнкин и параметром выраженности пика, соответствующего фазовому переходу глобула-клубок равен 0,52 для $\alpha=0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$).

В этой группе наблюдений коэффициенты корреляции стали более высокими, чем в общей группе наблюдений сосудистыми заболеваниями (таблица 32)

Таблица 32.– Коэффициенты корреляции термоимпедансометрии у пациентов с ишемическим поражением головного мозга (n=14)

Показатели	t2	Δt_2	t3	Δt_3	ht_2 /ht_3	S	$t_2 / \Delta t_2$	$t_3 / \Delta t_3$	t_3-t_2	Tфп	Размакс ΔН	Выраженность $\Delta y / \Delta h$	Разрешение $\frac{\Delta t_2 + \Delta t_3}{t_3 - t_2}$
Общий белок	- 0,30	- 0,15	- 0,09	0,02	0,38	0,39	0,12	0,11	0,14	-0,36	0,09	0,03	0,14
Цитоз	- 0,15	0,47	- 0,02	- 0,02	0,56	0,91	- 0,32	-0,18	-0,27	0,42	0,09	0,11	0,31
Оценка по шкале инсультов NIHSS	- 0,48	0,06	0,05	- 0,23	0,16	0,31	0,08	0,22	-0,19	0,03	0,43	0,22	0,31
Оценка по шкале Рэнкин	0,27	0,01	- 0,05	- 0,25	0,14	- 0,07	0,04	0,22	0,25	0,11	-0,40	0,13	0,36

Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале NIHSS и положением пика t_2 равен 0,48 для $\alpha = 0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и отношением высот пиков t_2 и t_3 термоимпедансометрической кривой равен 0,38 для $\alpha=0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Коэффициент корреляции между показателем цитоза и отношением высот пиков t_2 и t_3 термоимпедансометрической кривой равен 0,56 для $\alpha=0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$).

Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и отношением площадей, пиками t_2 и t_3 термоимпедансометрической, кривой равен 0,39 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Коэффициент корреляции между показателем цитоза и отношением площадей, между пиками t_2 и t_3 термоимпедансометрической, кривой равен 0,91 для $\alpha = 0,02$ (доверительная вероятность $P=98\%$).

Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале NIHSS и общим размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен 0,43 для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

В этой группе отмечаются высокие коэффициенты корреляции с белком, цитозом, состоянием по шкале инсультов NIHSS ($r=0,91$; $r=0,48$). Наиболее высокие они между площадью кривой и цитозом, достоверные показатели сохраняются с температурой фазового перехода, белком и цитозом ($r=0,42$). Эти показатели намного выше, чем в общей группе с сосудистой патологией и при геморрагических поражениях головного мозга.

Также мы сравнили кривые термоимпедансометрии у пациентов с ишемическим и геморрагическим поражением головного мозга. Они имели различный характер в зависимости от степени тяжести поражения головного мозга.

При тяжелых нарушениях кривая, как правило, имела монотонный характер, температура фазового перехода была менее выраженная. При легких сосудистых нарушениях и негрубом неврологическом дефиците, кривая имела двугорбый характер с резкими пиками, температура фазового перехода более высокая. Возможно, неоднородность кривой, наличие пиков и резких спадов связаны с эффектом сворачивания в белковой молекуле глобулярных белков. Конечной стадией этого процесса для многих известных белков является достижение достаточно строго определенной структурной организации – глобулы с высокой плотностью укладки полипептидной цепи.

При ишемическом и геморрагическом поражениях головного мозга произведен сравнительный анализ средних показателей ликворного состава, температуры фазового перехода и оценкой по шкале инсультов NIHSS.

Таблица 33. – Сравнительная характеристика ишемических и геморрагических поражений головного мозга по составу ликвора и показателям термоимпедансометрии

Средние клинические и биохимические показатели	Геморрагические поражения головного мозга (n=15)	Ишемические поражения головного мозга (n=14)
Оценка по шкале инсультов NIHSS (баллы)	$6,81 \pm 4,13$	$6,3 \pm 3,32$
ТФ перехода, °C	$77,8 \pm 9,9^{\circ}\text{C}$	$84,3 \pm 8,9^{\circ}\text{C}$
Количество общего белка в ликворе г/л	$0,8 \pm 0,98$ г/л	$0,91 \pm 0,50$ г/л
Цитоз	$46,44 \pm 86 10^6/\text{л.}$	$10,8 \pm 30 10^6/\text{л}$
Число эр.	$1183 10^6/\text{л}$	0

Из данной таблицы 33 видно, что средние показатели оценки по шкале инсультов NIHSS, количество общего белка в ликворе при ишемическом и геморрагическом поражении головного мозга выраженно не меняется, показатели цитоза и число эритроцитов высокие в группе наблюдений с геморрагическим поражением головного мозга, это влияет на низкие коэффициенты корреляции в этой группе. При ишемических поражениях увеличивается температура фазового перехода по сравнению с геморрагическими.

Клинический пример пациента с геморрагическим инсультом.

Пациент П., 60 лет, и/б-2449-01. Поступил с диагнозом: Гипертоническая болезнь 3 степени. Церебро-субарахноидальное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы в левой гемисфере.

Из анамнеза: длительное время страдал гипертонической болезнью. Остро 22.11 появилась слабость в правых конечностях, нарушение речи с дальнейшей потерей сознания. Госпитализирован в РНХИ. Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, оценка по шкале инсультов NIHSS - 11 баллов, сенсомоторная афазия, зрачки $D = S$, глазные щели $D = S$, ограничение движений глазных яблок вверх, мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях, снижение корнеального рефлекса справа, недостаточность функции 5,7,12 нерва справа по центральному типу, симптомы орального автоматизма, глубокий правосторонний гемипарез, правосторонняя гемигипалгезия.

По данным КТ головного мозга выявлена внутримозговая гематома (5,49-2.31-12,6) левой гемисфера в глубоких отделах лобно-теменно-височной области, незначительное смещение срединных структур. Каротидная ангиография: данных за аневризму и АВМ не получено. Спазм мозговых сосудов не выявлен. Выполнена костно-пластика трепанация черепа в левой лобно-височной области, удаление внутримозговой гематомы. После операции сохранялся стойкий неврологический дефицит. Анализ ликвора на 6 сутки после оперативного вмешательства: белок 0,50 г/л, цитоз $44 \cdot 10^6 / \text{л}$.

Показатели кривой термоипедансометрии носили следующий характер:
 $t_2=45,7^\circ\text{C}$, $dt_2=15$, $t_3=63^\circ\text{C}$, $dt_3=16,7$, $ht_2/t_3=0,35$, $st_2/t_3=13$, $t_3-t=17,6$, $dH=185$; $dy/dH=0,2$, $T_{\text{фп}}=69^\circ$ (рисунок 13).

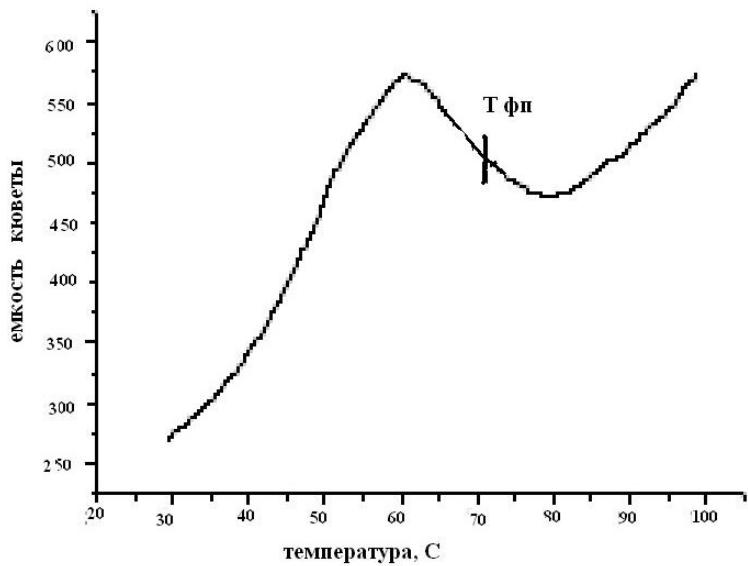


Рисунок 13. – Кривая термоимпедансометрии пациента К.
при геморрагическом поражении головного мозга

Данный пример показывает, что монотонный вид кривой термоимпедансометрии у пациента с геморрагическим поражением головного мозга, низкая температура фазового перехода характерна для тяжелых поражений головного мозга, со стойким неврологическим дефицитом и неблагоприятным прогнозом

Клинический пример пациента с ишемическим инсультом.

Пациент А., и/б №93-03. В анамнезе в течении 10 лет страдает гипертонической болезнью. 31.12.2002 года остро на фоне повышения артериального давления появились речевые нарушения (элементы сенсомоторной афазии), асимметрия правой половины лица. В неврологическом статусе: оценка по шкале инсультов NIHSS – 2 балла, сознание ясное, элементы сенсомоторной афазии, недостаточность функции 7 нерва справа по центральному типу, правосторонняя пирамидная симптоматика. Осмотр окулиста – ангиосклероз сосудов сетчатки по гипертоническому типу. Признаки раннего атеросклероза. По данным ТКДГ – диффузное снижение перфузии церебральных артерий за счет их гипотонии. Диагноз: атеросклероз сосудов головного мозга. Гипертоническая

болезнь 3. ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой ВСА от 31.12.02. Анализ ликвора: белок 0,56 г/л, цитоз $1 \cdot 10^6$ /л.

Получены следующие показатели – температура фазового перехода 97°C , $t_2 - 75,17^\circ\text{C}$, $dt_2 - 29,42$, $t_3 - 86^\circ\text{C}$, $dt_3 - 1,3$, $ht_2/t_3 - 1,22$, $st_2/t_3 - 2,34$, $t_3 - t - 13,5$. (рисунок 14)

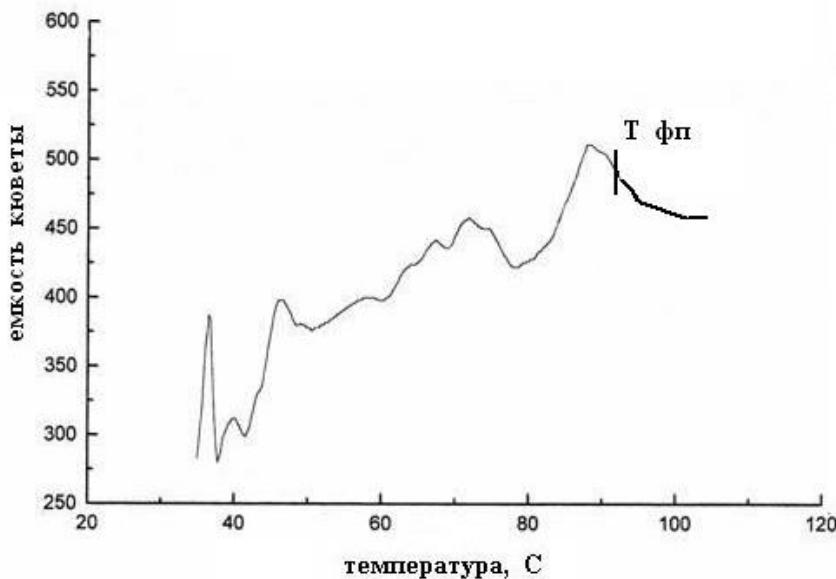


Рисунок 14. – Кривая термоимпедансометрии у пациента К.
с ишемическим поражением головного мозга

Приведенный пример наглядно демонстрирует, что немонотонность кривой, состоящей из пиков и спадов, высокие показатели температуры фазового перехода характерны для умеренных неврологических нарушений, благоприятного прогноза.

В 13 наблюдениях с сосудистой патологией головного мозга была проведена ликворосорбция – методика экстракорпоральной санации ликвора с применением активных сорбентов, приводящая к снижению концентраций иммуноглобулинов и ферментов в ликворе, в дальнейшем – активации функциональных резервов нейронов, не подвергшихся необратимым изменениям в зоне сниженной перфузии мозгового вещества при ишемии головного мозга. В качестве основных индикаторов функции гематоэнцефалического барьера и выраженности ишемии

использовали показатели глюкозы, ЛДГ, АСТ, уровень общего белка и проанализировали данные этих показателей до и после ликворосорбции (таблица 34)

Таблица 34. – Средние показатели общего белка, глюкозы, ЛДГ, АСТ до и после ликворосорбции

Показатели ликвора	До проведения ликворосорбции n=13	После проведения ликворосорбции n=13
Общий белок	0,38± 0,13	0,17± 0,19
Глюкоза	3,31± 0,27	0,85± 0,29
ЛДГ	40,01± 32,25	13,08± 10,04
АСТ	16,43± 4,44	3,42± 3,14
Альбумины	0,17±0,39	0,17±0,37

При анализе таблицы 34 видим, что после проведения ликворосорбции 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. Количество альбуминов до и после ликворосорбции не изменилось. Это показывает, что изменение белкового состава связано со снижением высокомолекулярной глобулиновой фракции.

В дальнейшем проведен сравнительный анализ кривой и показателей термоимпедансметрии (таблица 35).

Таблицы 35. – Средние показатели кривой ТИМ до и после ликворосорбции

Показатели ТИМ	До проведения ЛС	После проведения ЛС
T2	54,7+13,7	64,8+13,8
T3	75,2+13,9	82,3+20,7
Высота	148,3+59,3	133+41,0
ТФ	80,3+10,1	84,2+11,4

Из таблицы 35 видно, что после проведения ЛС основные показатели термоимпедансометрии увеличивались, но уменьшалась высота кривой. Кривая смещалась в правую сторону, то есть показатели кривой с меньшими температурными значениями становились более высокими. Соответственно, увеличились показатели температуры фазового перехода. Эти изменения связаны с уменьшением количества белка и органического состава ликвора, белковая молекула становится более устойчивой, больше энергии тратится на разрыв молекулярных связей, конформационные изменения происходят позже, чем до ликворосорбции (рисунок 15).

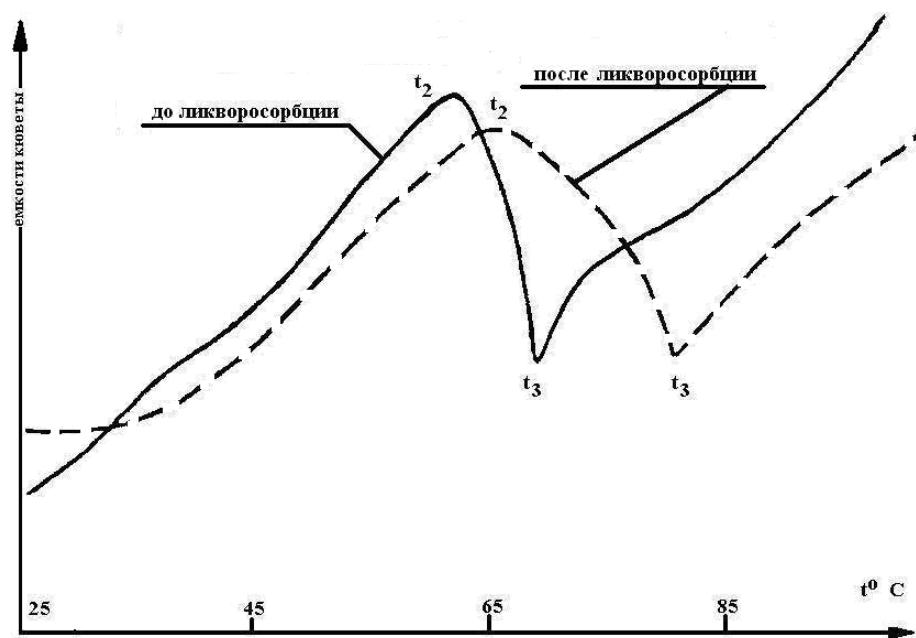


Рисунок 15. – Усредненные кривые термоимпедансометрии до и после ликворосорбции

При обработке статистических данных были получены следующие коэффициенты корреляции между показателями параметров кривой термоимпедансометрии, общим белком, глюкозой, ЛДГ, АСТ до и после ликворосорбции (таблица 36).

Таблица 36. – Коэффициенты корреляции до ликвороисорбции между общим белком, глюкозой, ЛДГ, АСТ. (n=13)

Показатели	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2 /ht3$	S	$t2 / \Delta t2$	$t3 / \Delta t3$	$t3-t2$	Tфп	$\Delta H_{\text{Раз-}}_{\text{макс}}$	Выраженность $\Delta y/\Delta H$	Разрешение $\Delta t_2 + \Delta t_3$ $t3-t2$
Общий белок	-0,2	0,3	0,08	-0,53	0,64	0,53	-0,29	-0,07	0,06	-0,36	0,19	-0,24	0,41
Глюкоза	-0,47	-0,50	0,09	0,05	-0,41	-0,7	0,03	0,30	0,34	-0,40	-0,47	-0,40	-0,70
ЛДГ	-0,23	-0,19	0,07	0,15	0,07	-0,04	0,24	0,25	0,24	0,30	0,03	0,41	-0,14
АСТ	-0,05	-0,01	0,06	-0,02	0,20	0,29	0,23	0,30	0,01	0,40	0,05	0,67	0,24

Данные таблицы 36 показывают, что до ЛС были получены высокие коэффициенты корреляции между многими параметрами кривой, общим белком, глюкозой, ферментами. Наибольшие они между показателями разрешения кривой и глюкозой ($r=-0,70$), и АСТ и выраженнойостью кривой ($r=0,67$).

Таблица 37. – Коэффициенты корреляции после ликвороисорбции между общим белком, глюкозой, ЛДГ, АСТ. (n=13)

Показатели	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2 /ht3$	S	$t2 / \Delta t2$	$t3 / \Delta t3$	$t3-t2$	Tфп	$\Delta H_{\text{Раз-}}_{\text{макс}}$	Выраженность $\Delta y/\Delta H$	Разрешение
Общий белок	0,12	0,39	0,16	0,004	0,04	0,24	0,50	-0,02	0,03	0,36	0,32	-0,02	-0,27
Глюкоза	-0,35	-0,02	0,01	0,11	-0,34	-0,2	-0,17	-0,28	0,24	-0,02	0,02	-0,06	-0,62
ЛДГ	0,04	-0,19	0,31	-0,04	0,06	0,45	-0,52	0,18	0,19	0,22	-0,22	-0,20	-0,19

АСТ	0,12	-0,003	0,33	0,45	0,60	-0,53	0,29	0,62	-0,26	0,24	0,24	0,13	0,57
-----	------	--------	------	------	------	-------	------	------	-------	------	------	------	------

После ликвороносорбции коэффициенты корреляции ниже, чем до ликвороносорбции, но также сохраняются высокие коэффициенты корреляции между разрешением кривой и глюкозой, АСТ (-0,62; 0,57).

После проведения ликвороносорбции 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. Все пациенты в компенсированном состоянии были выписаны по месту жительства.

Приведем клинический пример у пациента, которому была проведена ликвороносорбция.

Пациент Р., 52 лет, и/б № 1300-03. Поступил в РНХИ с диагнозом: атеросклероз сосудов головного мозга. Гипертоническая болезнь 3 степени. Последствия повторных ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии от 05.2000, в ВББ от 05.2002. В анамнезе - в течение 10 лет страдает гипертонической болезнью. В мае 2000 года перенес ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии с левосторонним гемипарезом.

В 2002 году больной перенес повторное ОНМК с речевыми нарушениями, проявлениями дисфагии, дизартрии. При поступлении неврологическом статусе: оценка по шкале инсультов NIHSS – 7 баллов сознание ясное, недостаточность функции 7 нерва слева по центральному типу, дизартрия, левосторонний гемипарез до 3 баллов, дисметрия и интенционный тремор при выполнении координаторных проб больше слева, мозжечковая атаксия. Осмотр окулиста: ангиосклероз сосудов сетчатки по гипертоническому типу. По данным ТКДГ – диффузный атеросклероз по магистральным артериям шеи. Асимметрия кровотока по правой позвоночной артерии V4. МРТ – кистозно-атрофические

изменения правого полушария в лобно-теменно-височных долях.

Постишемические изменения в области правого полушария мозжечка.

Осмотр оториноларинголога: паретическая псевдобульбарная дизартрия, двусторонняя нейросенсорная тугоухость. ЭЭГ - выявляются диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга без выраженной асимметрии. Проведен сеанс ликвороисорбции. Анализ ликвора до ликвороисорбции: общий белок -0,55 г/л, альбумины 0 г/л, глюкоза -3,6, ЛДГ-41, АСТ-18,1

Показатели кривой термоимпедансометрии: $t_2=43^\circ\text{C}$, $dt_2=25$, $t_3=78^\circ\text{C}$, $dt_3=38$, $ht_2/t_3=0,8$, $t_2/t_3=0,6$, $t_3-t_2=35$, $s_2/s_3=0,56$ dH-82; $dy/dH=0,11$, ТФП-62° (рисунок 15)

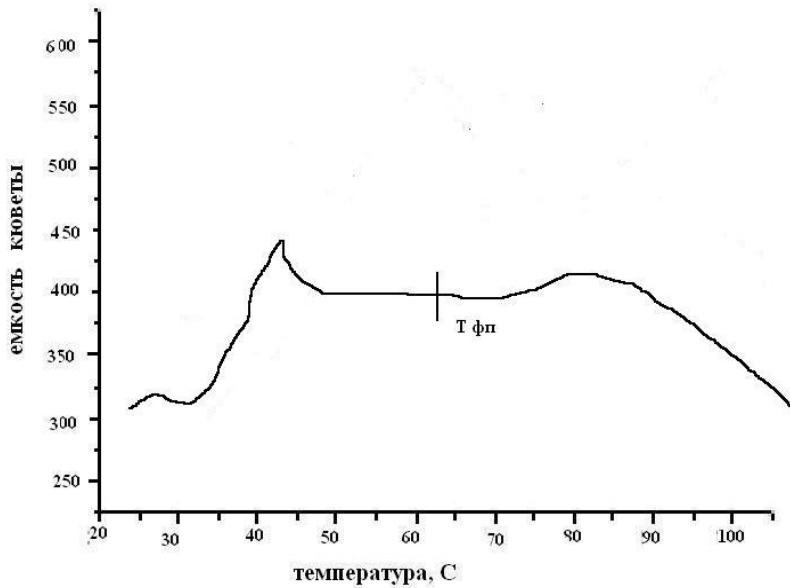


Рисунок 15. – Кривая термоимпедансометрии до ликвороисорбции пациента Р.

Показатели ликвора после ликвороисорбции: общий белок -0,1 г/л, альбумины 0 г/л, глюкоза - 0,3, ЛДГ - 8, АСТ- 7,8. Показатели кривой термоимпедансометрии: $t_2 = 65^\circ\text{C}$, $dt_2 = 16$, $t_3 = 80^\circ\text{C}$, $dt_3 = 6,4$, $ht_2/t_3 = 1,5$, $t_2/t_3 = 5^\circ\text{C}$, $t_3-t_2 = 12,9^\circ\text{C}$, $s_2/s_3=3,6$ dH-150; $dy/dH=0,15$, ТФП-84. (рисунок 16).

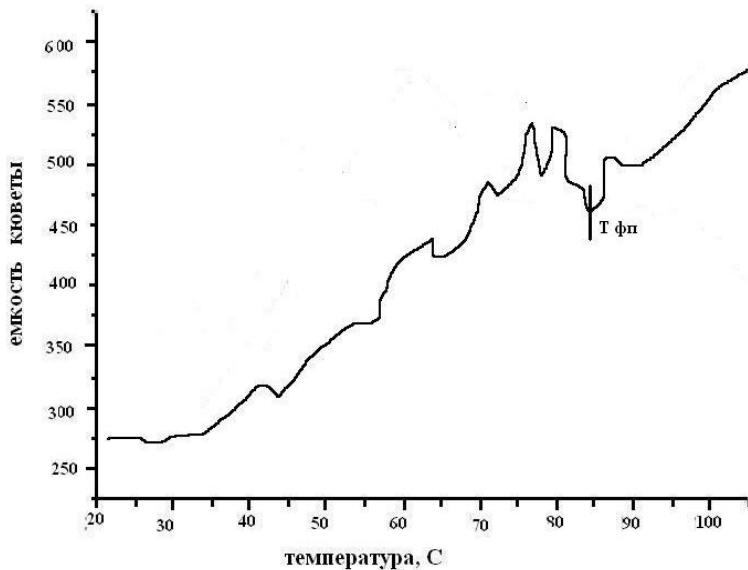


Рисунок 16. – Кривая термоимпедансометрии после проведения ликвороабсорбции пациента Р.

После проведения ликвороабсорбции у пациента была положительная динамика: увеличение оценки по шкале инсультов NIHSS – 5 баллов, нарастание мышечной силы в левых конечностях до 4 баллов, улучшилась координация, уменьшилась мозжечковая атаксия. Был выписан в удовлетворительном состоянии. Катамнестически у данного пациента в течение 5 лет не было повторного инсульта.

Анализируя данный пример, мы видим, что после проведения ликвороабсорбции резко уменьшилось количество общего белка, глюкозы, ферментов, что показывает эффективность данного метода. Изменился вид кривой термоимпедансометрии, из монотонного вида трансформировалась в заостренный с пиками и спадами. Увеличилась температура фазового перехода от 62°C до 84°C.

4.2 Термоимпедансометрия цереброспинальной жидкости у пациентов с опухолями головного и спинного мозга

В настоящем разделе приведены результаты термоимпедансометрических исследований цереброспинальной жидкости (ликвора) у пациентов с опухолями центральной нервной системы. В процессе исследований была проведена термоимпедансометрия ликвора в 27 наблюдениях (15 женщин и 12 мужчин) с опухолями головного и спинного мозга.

Предварительно всем пациентам проводился неврологический осмотр, по результатам которого производилась оценка состояния по шкале Karnofsky и по шкале ком Глазго. В дополнение к этому выполнялся осмотр пациентов офтальмологом и оториноларингологом, МРТ и КТ, биопсия опухоли в процессе операции. Проводился общий анализ состава ликвора (белковый состав, цитоз, определялась концентрация эритроцитов). Забор ликвора осуществлялся в послеоперационном периоде с 3 по 14 день лечения с целью исключения присоединения воспалительного процесса. Характер неврологических нарушений и течение заболевания зависели от локализации, размеров, близости к ликворопроводящим путям, степени злокачественности опухоли.

Понятие степени злокачественности для новообразований ЦНС было предложена американским нейропатогистологом J.W. Kernogen и, согласно его градации, включает 4 градации злокачественности, обозначаемых римскими цифрами. При этом, I градация – наиболее доброкачественная, а II, III и IV соответствуют возрастанию степени злокачественности.

Возвращаясь к описываемым в настоящей работе экспериментам, укажем, что в первую подгруппу вошли 16 наблюдений, в которых были выявлены опухоли низкой степени злокачественности, согласно классификации, G1,2. Преобладали наблюдения сadenомами гипофиза, фибриллярными менингиомами, вестибулярными шванномами. Во второй подгруппе - 11 наблюдений (у одного

пациента исследование ликвора проводилось дважды) с высокой степенью злокачественности, G3,4. В этой подгруппе чаще преобладали наблюдения с глиальными опухолями (глиобластомы). Пациенты в первой подгруппе имели, как правило, более длительный анамнез, прогредиентное течение. Во второй подгруппе у пациентов анамнез заболевания носил короткий характер, течение процесса прогредиентно- нарастающее или острое (таблица 38).

Таблица 38. – Неврологические нарушения у пациентов с опухолями ЦНС

Неврологические нарушения	Высокая степень злокачественности (n=11)	Низкая степень злокачественности (n=16)
Пирамидная рефлекторная	8 (72,72%)	5 (31,25%)
Гипертензионный синдром	6 (54,54%)	7 (43,7%)
Мозжечковые нарушения	4 (36,36%)	4 (25,0%)
Геми и парапарез	1 (9,09%)	4(25,0%)
Нарушения чувствительности	3 (27,27%)	2 (12,5%)
Интеллектуально-мнестические нарушения	4(36,36%)	4 (25,0%)
Недостаточность функции V нерва по периферическому типу	0	2 (12,5%)
Недостаточность функции VIII нерва по периферическому типу	0	2 (12,5%)
Эпилептический синдром	0	3 (18,7%)
Недостаточность функции VII нерва по периферическому типу	3 (27,27%)	5 (31,25%)
Нейроэндокринный синдром	0	3 (18,7%)
Зрительные нарушения	6(54,54%)	4 (25,0%)
Тазовые нарушения	0	1 (6,25%)
Стволовая симптоматика	2 (18,18%)	1 (6,25%)
Проявление радикулоишемии	0	1 (6,25%)
Менингеальный синдром	2 (18,18%)	2 (12,5%)

В группе наблюдений с высокой степенью злокачественности в неврологическом статусе преобладала пирамидная рефлекторная симптоматика (72,72%), а при низкой степени злокачественности – гипертензионный синдром (43,7%).

В дальнейшем осуществлялся анализ термоимпедансометрической кривой с разложением ее на гауссианы, после чего выполнялся статистический корреляционный анализ между параметрами кривой и численными характеристиками белкового состава, цитоза, концентрации эритроцитов и значениями оценки состояния пациента по шкале Karnofsky .

При проведении корреляционного анализа у пациентов с опухолями головного мозга различной степени злокачественности были получены следующие данные (таблица 39).

Таблица 39. – Коэффициенты корреляции в общей группе наблюдений с опухолями головного и спинного мозга (n=27)

Показатели	t2	$\Delta t2$	t3	$\Delta t3$	$ht2/h$ t3	t3-t2	S	t2/ $\Delta t2$	Раз макс ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок	0,05	-0,20	-0,12	0,06	0,20	-0,03	-0,18	-0,65	0,48	-0,21	-0,12
Цитоз	-0,14	-0,16	-0,06	0,12	-0,16	0,05	-0,10	0,45	0,57	-0,15	-0,15
Эритроциты	0,10	-0,18	-0,04	-0,03	-0,10	-0,12	-0,07	0,78	0,63	-0,02	-0,19
Шкала Karnofsky	0,08	0,14	0,12	0,01	0,01	-0,05	0,01	-0,05	0,22	0,23	-0,16

Исходя из полученных данных таблицы 39, можно заключить, что установлены достоверные коэффициенты корреляции между белком, цитозом и эритроцитами с показателем $t2/\Delta t2(r=0,65;0,45)$ и размахом (высотой) кривой

($r=0,48;0,63$). Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и максимальным размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен 0,48 для $\alpha =0,01$ (доверительная вероятность $P=99\%$).

Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и разрешающей способностью $t_2/\Delta t_2$ (отношением положения к ширине) пика t_2 равен -0,65 для $\alpha =0,02$ (доверительная вероятность $P=98\%$).

Коэффициент корреляции между общим цитозом и разрешающей способностью $t_2/\Delta t_2$ (отношением положения к ширине) пика t_2 равен 0,45 для $\alpha =0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$).

Коэффициент корреляции между общим цитозом и максимальным размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен 0,57 для $\alpha =0,02$ (доверительная вероятность $P=98\%$). Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и разрешающей способностью $t_2/\Delta t_2$ (отношением положения к ширине) пика t_2 равен 0,78 для $\alpha =0,02$ (доверительная вероятность $P=98\%$). Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и максимальным размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен 0,63 для $\alpha =0,02$ (доверительная вероятность $P=98\%$).

Можно предположить, что выделяемые в ликвор белки, связанные с распадом опухолевых тканей, разрушают вторичную, а, возможно, и первичную структуру тех белковых молекул (в частности, альбумина), которые отвечают за биологические функции ликвора. Поскольку термоимпедансометрическая кривая отражает последовательное температурное разрушение иерархической структуры белка, то ликвор пациента в компенсированном состоянии демонстрирует сильную температурную зависимость поляризуемости. Если же вторичная или первичная структуры альбумина предварительно разрушены патогенным фактором, то нельзя ожидать сильной температурной зависимости поляризуемости ликвора, что и наблюдается в эксперименте.

В дополнение к этому следует заметить, что высокая корреляция параметров термоимпедансометрической кривой с содержанием в ликворе эритроцитов, а также с цитозом, заставляет предположить, что, возможно, патогенные факторы провоцируют изменения в белках клеточной мембраны эритроцитов, а также самих клеточных элементов ликвора (цитоз).

На термоимпедансометрической кривой показатель $t2/\Delta t2$ имеет пологий вид и находится перед температурой фазового перехода, диагностическая значимость которой обусловлена подготовкой к изменению в конформационной структуре белковой молекулы.

Полученные достоверные показатели коэффициентов корреляции между параметрами термоимпедансометрической кривой с общим белком, количеством эритроцитов цитозом, возможно, связаны с изменением в самих белковых молекулах, входящих в состав клеточных элементов и эритроцитов.

При проведении статистического анализа в первой подгруппе наблюдений были получены следующие коэффициенты корреляции между показателями термоимпедансометрической кривой и параметрами белкового состава, цитоза и оценкой состояния пациента по шкале Karnofsky (таблица 40).

Таблица 40. – Коэффициенты корреляции в первой подгруппе ($n=16$)

Пара-метры	$t2$	$\Delta t2$	$t3$	$\Delta t3$	$ht2/h$ $t3$	$t3-t2$	S	$t2/\Delta t2$	Раз макс ΔH	$t \text{ фп}$	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок	0,01	-0,03	-0,19	0,15	0,20	-0,24	0,12	-0,25	0,47	-0,41	0,23
Цитоз	-0,26	0,38	-0,31	-0,11	-0,03	-0,09	-0,13	-0,33	-0,41	0,03	0,48
Шкала Karnofsky	0,10	0,11	0,22	0,09	0,01	0,05	-0,01	-0,18	0,24	0,23	0,21

Из таблицы 40 видно, что наибольшие коэффициенты корреляции также имеют место между «размахом» кривой, общим белком и цитозом ($r=0,47; -0,41$). Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и температурой фазового перехода глобула-клубок равен $-0,41$ для $\alpha=0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и максимальным размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен $0,47$ для $\alpha=0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$). Коэффициент корреляции между показателем цитоза и шириной пика t_2 равен $0,38$ для $\alpha = 0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между показателем цитоза и шириной пика t_2 равен $0,38$ для $\alpha = 0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между показателем цитоза и шириной пика t_2 равен $0,38$ для $\alpha = 0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между показателем цитоза и положением пика t_3 равен $-0,31$ для $\alpha = 0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

При статистической обработки во второй подгруппе наблюдений коэффициенты корреляции носили следующий характер (таблица 41).

Таблица 41. Коэффициенты корреляции во второй подгруппе($n=11$).

Параметры	t_2	Δt_2	t_3	Δt_3	ht_2/h_{t_3}	t_3-t_2	S	$t_2/\Delta t_2$	Раз макс ΔH	t фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок	0,05	-0,41	-0,06	0,13	-0,36	-0,10	-0,24	0,95	0,86	-0,37	-0,35
Цитоз	-0,20	-0,31	-0,08	0,54	-0,45	0,29	-0,25	0,60	0,78	-0,35	-0,33
Шкала Kar-nofsky	0,06	0,07	0,02	-0,15	-0,12	-0,3	-0,31	-0,18	-0,45	0,45	-0,09

В данной подгруппе коэффициенты корреляции оказались выше, чем в предыдущей. Самые высокие коэффициенты наблюдались для корреляций между параметрами $t_2/\Delta t_2$ с общим белком, цитозом ($r=0,95,0,60$) и размахом кривой ($r=0,86,0,78$). Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и шириной пика t_2 равен -0,41 для $\alpha =0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

Коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и разрешающей способностью $t_2/\Delta t_2$ (отношением положения к ширине) пика t_2 равен 0,95 для $\alpha =0,002$ (доверительная вероятность $P=99,8\%$). Коэффициент корреляции между общим цитозом и шириной пика t_3 равен 0,54 для $\alpha =0,1$ (доверительная вероятность $P=90\%$). Коэффициент корреляции между общим цитозом и отношением высот пиков t_2 и t_3 термоимпедансометрической кривой равен -0,45 для $\alpha =0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$). Коэффициент корреляции между общим цитозом и разрешающей способностью $t_2/\Delta t_2$ (отношением положения к ширине) пика t_2 равен 0,60 для $\alpha =0,05$ (доверительная вероятность $P=95\%$). Коэффициент корреляции между общим цитозом и размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен 0,78 для $\alpha =0,01$ (доверительная вероятность $P=99\%$). Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале Karnofsky и общим размахом кривой термоимпедансометрического отклика равен -0,45 для $\alpha =0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$). Коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале Karnofsky и температурой фазового перехода глобула-клубок равен 0,45 для $\alpha =0,2$ (доверительная вероятность $P=80\%$).

В рамках предлагаемой гипотезы можно предположить, что возникновение высоких (достоверных) коэффициентов корреляции в подгруппе наблюдений с опухолями высокой степени злокачественности связано с наличием в ликворе высокомолекулярных опухолевых белков, концентрация которых увеличивается при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера ГЭБ, а также при наличии воспалительных белковых фракций.

На дальнейшем этапе был проведен сравнительный анализ между подгруппами пациентов с низкой и высокой степенью злокачественности опухолей.

Таблица 42. –Сравнительная характеристика в подгруппах с разной степенью злокачественности опухолей по составу ликвора и показателям термоимпедансометрии

Средние показатели	Низкая степень злокачественности n=16	Высокая степень злокачественности n=11
Оценка по шкале Karnofsky (баллов)	$81,1 \pm 10,8$	$67,7 \pm 22,1$
ТФП, °C	$71,8 \pm 10^{\circ}\text{C}$	$67 \pm 9,5^{\circ}\text{C}$
Количество общего белка в ликворе г/л	0,78 г/л	1,14 г/л
Цитоз	$24 \cdot 10^6/\text{л.}$	$643 \cdot 10^6/\text{л.}$

Данные таблицы 42 свидетельствуют о том, что в подгруппе с опухолями высокой степени злокачественности закономерно меньше оценка по шкале Karnofsky, чем в подгруппе с опухолями низкой степени злокачественности, уменьшаются показатели температуры фазового перехода, а показатели общего белка и цитоза увеличиваются.

Возможно, это связано с тяжестью оперативного вмешательства, присоединением воспалительных изменений, проникновением в ликвор опухолевых белков, имеющих более высокую молекулярную массу. Обращает на себя внимание низкая температура фазового перехода «глобула-клубок» у большинства пациентов в группе опухолей головного и спинного мозга по сравнению с ЧМТ и сосудистой патологией.

Кривые термоимпедансометрии у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности носили, в основном, типичный характер с четкими фазовыми переходами. Исключение составили 3 пациента с adenомами гипофиза (у двух

пациентов наблюдалась гормонально-активная опухоль и одного пациента аденома гигантских размеров с прорастанием в боковые желудочки). Пологий вид кривой в данных наблюдениях, возможно, связан с гормональными нарушениями, которые влияли на структуру белка в ликворе и также с распространением опухоли в ликворные пространства. В подгруппе у пациентов с опухолью высокой степени злокачественности кривые преимущественно имели монотонный вид с пологим переходом. Все пациенты с опухолями низкой степени злокачественности были выписаны амбулаторно в компенсированном состоянии с положительной неврологической динамикой и высоким баллом по шкале Karnofsky.

Во второй подгруппе у пациентов сохранялся более выраженный неврологический дефицит, наблюдалась более низкая оценка по шкале Karnofsky, у одного пациента наступил летальный исход.

Клинический пример.

Пациент Л., 62 лет, и/б №2890-12. Поступил в РНХИ им. Поленова для оперативного лечения с диагнозом: гигантская аденома гипофиза с эндосупраселлярным ростом и распространением в третий и правый боковой желудочки.

Анамнез заболевания: около года назад стала беспокоить головная боль. Лечился консервативно. Постепенно стала нарастать шаткость походки, нарушение памяти и интеллекта, появилось недержание мочи. Проведено МРТ головного мозга, на которой была выявлена гигантская аденома гипофиза с эндосупраселлярным ростом и распространением в третий и правый боковой желудочки.

Объективно: оценка по шкале Karnofsky 50 баллов, соматически компенсирован. Неврологический статус при поступлении представлен общемозговой симптоматикой с угнетением уровня сознания до умеренного оглушения, очаговой симптоматикой в виде синдрома поражения лобных долей

(астазия, абазия, критика к своему состоянию снижена, симптомы орального автоматизма, недостаточность функции лицевого нерва по центральному типу слева), глубокого тетрапареза, более выраженного в нижних конечностях до 3-х баллов; сухожильные рефлексы D>S, симптом Бабинского положительный с двух сторон. Офтальмолог от 10.10.12.: заключение: частичная атрофия диска зрительного нерва OD, начальный застой диска зрительного нерва OS. 30.10.2012 г. выполнена операция: КПТЧ в правой лобной области, микрохирургическое субтотальное удаление опухоли из транскортикального трансвенцентрикулярного доступа. В раннем послеоперационном периоде сохранялась гипертензионная симптоматика и вентрикуломегалия. 08.11.2012 г. выполнена операция вентрикулоперитонеального шунтирования в левой точке Кохера. КТ головного мозга от 09.11.2012 г.: состояние после субтотального удаления аденомы гипофиза. Субдуральные гидромы. Эпидуральное скопление крови под лоскутом. Состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования. Гистологическое заключение № 11709-23/12: Хромофорбная аденома гипофиза с периваскулярными розетками и умеренным клеточным и ядерным полиморфизмом.

Ликвор для проведения термоимпедансометрии был взят 11.11.12 Анализ ликвора: общий белок -1,7г/л, цитоз 6, эритроциты -1, лимфоциты -2, нейтрофилы -3. Показатели кривой термоимпедансометрии носили следующий характер: t₂-43°C , dt₂-16, t₃-60°C, dt₃-41, ht₂/t₃-0,45, st₂/t₃-1,76 , t₃-t-17, dH-88; dy/dH-2,69, Tфп-62° (рисунок 17).

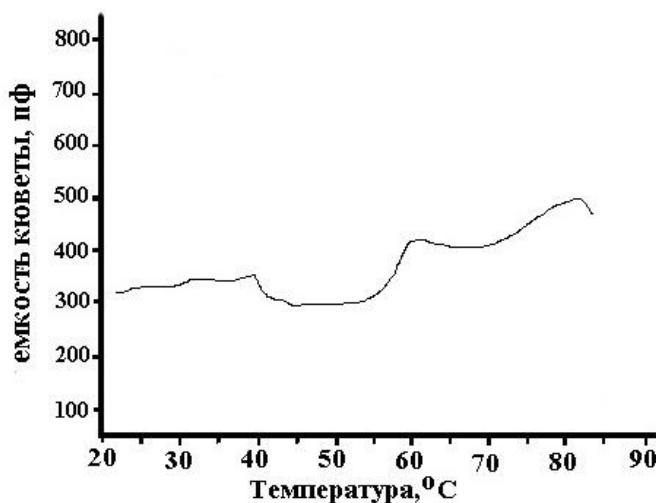


Рисунок.17. – Кривая термоимпедансометрии пациента Л.
с гигантской аденомой гипофиза

Из данного примера видно, что монотонный вид кривой термоимпедансометрии у пациента с гигантской аденомой гипофиза, низкая температура фазового перехода характерны для тяжелого поражения головного мозга, вызванного опухолевым процессом, степенью тяжести оперативного вмешательства.

Резюме

В группе наблюдений у пациентов с сосудистой патологией головного мозга получены достоверные корреляции с показателями кривой термоимпедансометрии. Более высокие коэффициенты корреляции наблюдались в группе с ишемическими поражениями головного мозга. Вероятно, 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. Форма кривой сопряжена со степенью тяжести поражения головного мозга, нарушением гематоэнцефалического барьера, возможностью дальнейшего прогноза заболевания.

После проведения ликворосорбции с уменьшением показателей количества общего белка, «высокомолекулярной глобулярной фракции», глюкозы, а также ферментного состава ликвора происходит трансформация кривой и изменение показателей термоимпедансометрии в виде увеличения температуры фазового перехода «глобула-клубок» и общих параметров кривой, смещения её в высокотемпературную область. Наблюдаемые изменения с вызванным ликворособицией повышением термической устойчивости белковых молекул ликвора, обусловленным ростом удельной энергии молекулярных химических связей.

Снижение коэффициентов корреляции после ликворосорбции связано с санацией ликвора, уменьшением общего белка, глюкозы, ферментов. По виду термоимпедансометрической кривой, наличию на ней области фазового перехода и параметров этого перехода можно косвенно судить о концентрации белка. Кроме того, по форме и параметрам кривой можно делать выводы о структуре и устойчивости белковых глобул, то есть об их конформации, и ее изменении при повышении температуры.

Были получены достоверные коэффициенты корреляции в общей группе наблюдений с опухолями головного и спинного мозга между общим белком, цитозом и эритроцитами с показателем $t_2/\Delta t_2$ и размахом (высотой) кривой, что свидетельствует о диагностической возможности данной методики. Наиболее высокие коэффициенты корреляции наблюдались у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности, что, по нашему мнению, связано с

проникновением в ликвор нейроспецифических белков и тяжестью поражения головного мозга.

Для данной подгруппы наблюдений была характерна низкая температура фазового перехода и монотонность кривой термоимпедансометрии, что также соответствует выдвинутой нами гипотезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на развитие новых методов нейровизуализации, исследование параметров цереброспинальной мозговой жидкости остается одним из основных и важнейших методов диагностики патологических состояний, возникающих при нейрохирургических заболеваниях головного мозга. Как показывает анализ литературы, ЦСЖ, является средой, которая наиболее полно и информативно показывает тяжесть поражения головного мозга. Наибольшую значимость при диагностике имеет выраженность и направленность процессов цитолиза, а также

выявление степени нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, состояние и характер протекания иммунных процессов. Таким образом, исследование ликвора позволяет получить наиболее полную информацию об указанных процессах.

Ликвор, являясь внутренней средой головного и спинного мозга, рано и информативно реагирует на все без исключения процессы, происходящие в центральной нервной системе, как в норме, так и в состоянии патологии (Макаров А.М, 1984; Цветанова Е.М.,1986; Эйнштейн Э., 1988; Старченко А.А., 2001; Burgess J.A. et al., 2006; Krishnakumar D. et al., 2012; Kim J., Jung Y., 2012). Исследование ликвора в ряде случаев является незаменимым и часто решающим методом диагностики при многих нейрохирургических заболеваниях, в том числе при ЧМТ, сосудистой патологии головного мозга, опухолях головного и спинного мозга, эпилепсии (Кармен Н.Б., 2001; Костина Н.С.2002; Hall E.D. et al., 2012, Kalogeraki A. et al., 2012; Xu Y.et al. ,2012). В ликворе быстро нарастают изменения, четко отражающие все процессы, происходящие в ЦНС как в условиях нормы, так и патологии. Поэтому исследование ликвора помогает уточнить характер патологического процесса, особенности его течения, контролировать эффективность лечения и определить прогноз заболевания, своевременно выявлять гнойно-воспалительные осложнения, САК (Сумная Д.Б., 2003; Folkerstma H., 2008).

Большое внимание за последнее время уделялось изучению состояния белковых молекул в ликворе при ишемических и геморрагических поражениях головного мозга, ЧМТ, опухолях ЦНС. Изучение свойств белков ликвора позволяет не только уточнить характер патологического процесса, но и оценить состояние гематоэнцефалического барьера (Белопасов В.В, 1997; Park K.P. et al.,2009). Повышение концентрации белка связано с изменениями гемодинамики в мозге, когда в связи с различными причинами (общий венозный застой, опухоли головного и спинного мозга, тромбоз, сдавление синусов, деструкция мозговой

ткани, дислокация, реактивные изменения оболочек мозга и эпендимы желудочков, отек мозга) наступает застой крови в сосудах с нарушением проницаемости стенок капилляров, и, как следствие, поступление белковых молекул из плазмы крови в ликвор. В некоторых случаях сквозь барьер могут проникать даже клетки, которые затем пролиферируют в ткани центральной нервной системы и синтезируют белки.

Данные литературы свидетельствуют о том, что для диагностики нейрохирургических заболеваний значимым, наряду с определением клеточного состава, является определение общего содержания белка и белковых составляющих ликвора (Макаров А.Ю., 1984; Цветанова Е.М., 1986; Эйнштейн Э, 1988; Старченко А, А.,2001). В настоящее время проводятся множество исследований, направленных на определение белковых маркеров в ликворе при различных неврологических заболеваниях с целью диагностики и дальнейшего прогноза (Brem S., et al., 1992; Plate K., Risau W.,1995; Peles E. et al., 2004; Teplyuk N.M., 2012). Для исследования белков в ликворе используют разнообразные биохимические и иммунологические методы, включая электрофоретическое фракционирование, изоэлектрофокусирование, различные приемы иммунохимической техники, высокоэффективную жидкостную хроматографию. Однако, большинство используемых методов имеет ограниченную доступность для применения в клинике, поэтому основным лабораторным диагностическим критерием продолжает оставаться определение общего белка и цитоза ликвора. Вместе с тем, биологическая роль и диагностическая ценность многих белков ЦСЖ остается неясной. Отчасти это объясняется тем, что ликвор подвергается лабораторному анализу гораздо реже, чем другие биологические среды организма.

Как показывает анализ литературы (Валеев Е.К.,1988; Чурляев Ю.А. и др., 2002; Ставицкий Д.Н., 2005; Kikuchi T.,1995; Fassbender K,2001), исследование цереброспинальной жидкости 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 термоимпедансометрия, позволяет получить новую информацию о свойствах ликвора, изменении белковых молекул в норме и патологии, помочь в диагностике и в определении дальнейшего прогноза развития заболевания.

Основную роль в изменении биофизических параметров ликвора при многих заболеваниях играет трансформация конформационного состояния белков, входящих в состав ЦСЖ, а именно: при повышении температуры происходит последовательное разрушение надмолекулярных структур белковых молекул, завершающееся их денатурацией и переходом из глобулярной конформации в клубковую (Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р. ,1989; Якубович, 2010).

Термоимпедансометрический метод открывает возможность прецизионного контроля параметров указанных процессов благодаря высокой чувствительности электрической поляризуемости белковых молекул к изменению их конформационного состояния.

В то же время в мировой литературе не имеется сведений о применении использованного в данной работе метода термоимпедансометрии для диагностики поражений головного мозга при нейрохирургических и неврологических заболеваниях.

Цель диссертационной работы

Разработать диагностические и прогностические критерии, определяющие степень поражения головного мозга, проницаемость ГЭБ, прогноз, течение и исходы при нейрохирургических заболеваниях на базе метода термоимпедансометрии ликвора.

Согласно поставленной цели и решенным для ее достижения задачам, были выполнены исследования, в ходе которых в работе проведен анализ 147 наблюдений с различными нейрохирургическими заболеваниями: 62 (42,17%)

наблюдения с черепно-мозговой травмой (из них 28 наблюдений в компенсированном состоянии, 21 наблюдение в субкомпенсированном, 13- в декомпенсированном); 27 наблюдений (18,37%) с опухолями головного и спинного мозга (из них 16 наблюдений с опухолями низкой степени злокачественности, 11- высокой степени злокачественности); 29 наблюдений (19,73%) с сосудистыми заболевания ЦНС (14 наблюдений – с ишемическими поражениями, 15 – геморрагическими); 29(19,73%) наблюдений – с эпилепсией. Пациентам с ишемическими поражениями головного мозга проводилась ликворосорбция с лечебной целью. Средний возраст пациентов $43,89 \pm 16,13$ лет, в 46 наблюдениях были женщины, 101– мужчины.

У всех пациентов проводился неврологический осмотр, балльная оценка степени тяжести состояния в зависимости от патологии (шкала ком Глазго, шкала Карновского, шкала инсультов NIHSS, шкала Рэнкин), МРТ и КТ головного мозга, ЭЭГ, дуплексное сканирование сосудов головного мозга, анализ ликвора (количественное определение общего белка, цитоза, эритроцитов). Пациентам с опухолями головного мозга интраоперационно осуществлялась биопсия. До и после проведения ликворосорбции контролировался уровень глюкозы, ЛДГ, АСТ, АЛТ.

Специальным методом исследования в нашей работе являлась термоимпедансометрия ликвора, биофизической основой которой служило измерение полного электрического импеданса образца ЦСЖ, которое осуществлялось в примененной для этого установке фазометрическим методом. (Патент РФ № 2205392, 2003).

Изменения температурного импеданса ЦСЖ связано с поляризуемостью белковых молекул, входящих в состав ликвора, при совершении термического фазового перехода глобула-клубок. С помощью данной методики мы впервые смогли провести исследование ликвора биофизическим способом, сопоставляя

при анализе результатов неврологический статус и биохимический состав ликвора.

У каждого пациента осуществлялся однократный забор ликвора путем люмбальной пункции по жизненным показаниям. Затем в рабочую кювету измерительной ячейки установки с помощью шприца вводился 1,2 мл. жидкости. На регистрирующем устройстве фиксировался ход температурной зависимости разности фаз рабочего и опорного напряжений в виде термоимпедансометрической кривой. На следующем этапе осуществлялось математическое разложение термоимпедансометрической кривой на гауссианы. В дальнейшем выполнялся статистический корреляционный анализ между параметрами кривой и общим белком, цитозом, концентрацией эритроцитов и состоянием пациента (по шкалам оценки тяжести состояния).

В результате выполненной работы при проведении термоимпедансометрии ликвора были получены кривые, имеющие ряд общих особенностей, а именно, имеет место выраженная немонотонность изменения температурного импеданса, связанного с фазовым переходом белковых молекул в ликворе из глобулярной в белковую форму, проявляющаяся в возникновении «клювообразного участка» на термоимпедансметрических графических кривых. Кроме того, совершение фазового перехода сопровождается тем, что при достижении температуры, соответствующей положению на графической кривой «клюва», происходит скачкообразное увеличение объема исследуемого ликвора приблизительно в 2 раза (что также свидетельствует о фазовом переходе). Следует отметить, что, согласно полученным в работе результатам, выраженность на общем фоне «неоднородного» участка кривой также, скорее всего, может являться диагностическим критерием. Температурные положения максимумов на кривой, предшествующих главному фазовому переходу, характеризуют этапы последовательного изменения зарядового состояния жидкости в измерительной кювете и связаны с температурными фазовыми переходами составных элементов

ликвора из состояния плотных глобул во все более рыхлые состояния. В температурном интервале, предшествующем тому, в котором происходит фазовый переход в ЦСЖ, наблюдается постепенная денатурация белков (утрата ими биологической функции, связанная с разрушением четвертичной и третичной структуры белка).

Анализ показал, что исследование ликвора при ЧМТ имеет основное значение как для диагностики синдрома САК при присоединении воспалительных изменений, так и для уточнения тяжести и прогноза заболевания. В нашей работе мы наибольшее внимание уделяли изменениям белкового состава ликвора. В острый период травматической болезни головного мозга у больных, как правило, обнаруживается и имеет положительную корреляционную связь с тяжестью повреждения увеличенное содержание общего белка в ликворе, а также нарастание уровня альбумина, а затем и альфа-глобулинов (Васильева Т.А., 1989; Макаров М.А., 1984). Легкая ЧМТ сопровождается увеличением содержания в крови и ликворе нейроспецифических белков, что свидетельствует о деструктивных изменениях нервной ткани при этой форме патологии (Нганкам Л. И. др., 2011; Dauberschmidt R., Marangos P.J., Zinsmeyer J., et al., 1983). При травме мозга закономерно возрастает активность некоторых ферментов (ЛДГ, КК, глутатионпероксидаза, креатинфосфоркиназа, ксантинооксидаза, гамма-глутамилтранспептидаза), коррелирующая с тяжестью ЧМТ (Скорняков В.И., 1988). Чем тяжелее повреждение головного мозга, тем значительнее нарастает количество кининов и протеаз в ликворе (Валеев Е.К., 1988; Ставицкий Д.Н., 2005). Особого внимания заслуживают данные о содержании в ликворе у больных при ЧМТ веществ, которые в норме отсутствуют в этой биологической жидкости и появляются только при повышении проницаемости ГЭБ, нарушении его целостности, кровоизлиянии, повреждении вещества мозга. Сюда относятся альбумин, альфа-2-макроглобулин, иммуноглобулин G, ацетилхолин, которые являются веществами-маркерами, характеризующими тяжесть повреждения

головного мозга, и, соответственно проницаемость ГЭБ при тяжелой ЧМТ (Белопасов В.В., 1996; Сумная Д.Б., 2003; Alkayed N.J. et al., 2002; Folkersma H., 2008).

При проведенных нами исследованиях в группе наблюдений с черепно-мозговой травмой ($n=62$) характер кривой термоимпедансометрии изменялся в зависимости от степени тяжести пациента.

В компенсированном состоянии, ликвологически характеризующимся низким количеством белка и цитоза, отсутствием эритроцитов, термоимпедансометрическая кривая носила немонотонный характер с четкими фазовыми переходами, с выраженным комплексами « пики – волны», температура фазового перехода находилась в интервале 90-70 °С. Данные изменения были характерны для благоприятного прогноза заболевания.

В субкомпенсированном состоянии, ликвологически характеризующимся повышением общего белка, цитоза и эритроцитов, графический характер кривой несколько сглаживался, температура фазового перехода держалась в интервале от 80-70 °С. Данные изменения соответствовали сомнительному или неясному дальнейшему прогнозу заболевания.

В декомпенсированном состоянии, ликвологически выявлялись высокий уровень белка, цитоза, эритроцитов, кривая термоимпедансометрии была пологой, температура фазового перехода была низкой, ниже 70 °С. Прогноз заболевания в данной группе был неблагоприятным.

Коэффициенты корреляции увеличивались в зависимости от тяжести процесса и степени поражения головного мозга.

Также обращало на себя внимание увеличение коэффициентов корреляции при увеличении концентрации белка в ликворе, что также является индикатором степени поражения головного мозга и нарушения проницаемости ГЭБ.

Согласно литературным данным, при эпилепсии в ликворе может наблюдаться легкая гиперпротенинарахия. Количество белка после приступов повышалось, по разным данным, у 25-40% пациентов. Несколько увеличивается количество альбумина, трансферина, АСТ, глютамата, вследствие барьерной дисфункции. Отмечается низкая концентрация ГАМК, аланина, метионина, треонина (Белопасов В.В., 1999; Цветанова Е.М., 1993; Сергиенко Н.Г. и соавт., 1983).

В группе наблюдений у пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией ($n=29$) результаты обследования зависели от вида лечения (консервативного или хирургического). Все пациенты в данной группе находились в компенсированном состоянии, показатели цитоза, общего белка было изменены незначительно, исключение составили пациенты, у которых послеоперационный период был осложнен присоединением воспалительного процесса.

Получены статистически достоверные коэффициенты корреляции между концентрацией белка и температурой фазового перехода в группе пациентов, оперированных по поводу удаления эпилептического очага. Увеличение концентрации общего белка, а также увеличение цитоза в совокупности со снижением коррелирующей с этими показателями температуры фазового перехода служат индикаторами нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

После оперативного вмешательства наблюдался также ряд изменений параметров термоимпедансометрической кривой, свидетельствующие к тому, что кривая в осях «фаза-температура» становилась более пологой, а выраженность пика, обусловленного фазовым переходом, уменьшалась. Данное явление связано с нарушением ГЭБ, развитием воспалительных процессов в ЦСЖ, и, вследствие этого, повышением концентрации в ликворе побочных высокомолекулярных белков, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

Ликворные изменения при сосудистой патологии зависят от вида инсульта, объема очага и его расположения, близости к ликворной системе и степени нарушения гемодинамики. При этом обычно наблюдается повышение концентрации белка, которое обусловлено некрозом мозговой ткани и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. При ишемических инсультах гиперпротеинархия наблюдается редко, содержание белка в ликворе колеблется от 0,3 до 1,0 г/л. При геморрагических инсультах отмечается высокая степень содержания белка – до 8,4 г/л. Кроме того, со степенью тяжести повреждения мозга связаны повышенные концентрации в ликворе таких соединений, как лактат, АСТ, АЛТ, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, нейронспецифичная енолаза, S-100, и даже супероксиддисмутаза. Но специфичность и чувствительность этих маркеров не ясна, поэтому в диагностике их обычно не используют (Щербакова И.В. и др. 2001; Sienkiewicz-Jarosz H., 2009; Yamamoto M., et. al., 2010). Субарахноидальные кровоизлияния различной этиологии всегда сопровождаются гиперпротеинархией как в результате непосредственного поступления крови в ликворные пространства, так и при нарушении проницаемости сосудистых стенок (Adamik B., A. Właszczyk ,1996; Petito C.K., Halaby I.A. 1993; Samoto K., Ikezaki K., Yokoyama N. et all.,1994; Tuor U.I., Simone C.S., Arellano R. et all. ,1993).

При проведении сравнительного и корреляционного анализа в группе наблюдений с сосудистой патологией ($n=29$) также были получены достоверные коэффициенты корреляции. У пациентов с ишемическим поражением головного мозга наблюдались более высокие коэффициенты корреляции, чем при геморрагических поражениях. Это связано с наличием эритроцитов в ликворе и повышением цитоза, на распад которых требуется больше энергии. Также мы сравнили кривые термоимпедансометрии у пациентов с ишемическим поражением и геморрагическим поражением головного мозга. Они имели различный характер в зависимости от степени тяжести поражения головного мозга. При тяжелых

нарушениях кривая, как правило, имела монотонный характер, температура фазового перехода была менее выраженная. При легких сосудистых нарушениях и негрубом неврологическом дефиците, кривая имела двугорбый характер с резкими пиками, температура фазового перехода более высокая. Возможно, неоднородность кривой, наличие пиков и резких спадов связано с эффектом сворачивания в белковой молекуле глобулярных белков. Конечной стадией этого процесса для многих известных белков является достижение достаточно строго определенной структурной организации – глобулы с высокой плотностью укладки полипептидной цепи.

Проведение ликворосорбции у пациентов с ишемическими поражениями головного мозга ($n=13$) сопровождается уменьшением в ликворе концентрации общего белка, «высокомолекулярной глобулярной фракции» и глюкозы, а также изменениями ферментного состава ликвора. Одновременно ликворосорбция приводит к трансформации параметров термоимпедансометрической кривой, а именно, увеличивается определяемая по анализу данной кривой температура фазового перехода «глобула-клубок», причем вся кривая сдвигается на 15-17 °С в высокотемпературную область. Наблюдаемые изменения с вызванным ликворосорбцией повышением термической устойчивости белковых молекул ликвора, обусловленным ростом удельной энергии молекулярных химических связей.

Высокие коэффициенты корреляции до ликворосорбции с параметрами кривой термоимпедансометрии, общим белком, глюкозой, ЛДГ показывают взаимосвязь с нарушением гематоэнцефалического барьера, степенью повреждения головного мозга. Снижение коэффициентов корреляции после ликворосорбции связано с санацией ликвора, уменьшением общего белка, глюкозы, ферментов, улучшением неврологического статуса и позволяют прогнозировать благоприятный исход.

Ликворный синдром при опухолях головного мозга зависит от природы опухоли, ее размеров, локализации, степени злокачественности и изменений, вызванных в соседних тканях. Повышение белка в ЦСЖ – самое частое явление в ликворе при опухолях, обусловлено застоем крови, некрозом тканей опухоли, кровоизлиянием. Так, при опухолях низкой степени злокачественности количество белка умеренно повышенное, а с нарастанием степени злокачественности, особенно при локализации вблизи коры головного мозга и желудочков, происходит нарастание белка в ликворе. Часто наблюдалась белково-клеточная диссоциация. При злокачественных опухолях резко нарастала активность ЛДГ, КК, АСТ, протеиназ. Также в ликворе определялись нейроспецифические белки (основной белок миелина, нейроспецифическая енолоаза, белок S100). (Белопасов В.В. ,1999; Baraniskin A. et al., 2012; Kalogeraki A. et al., 2012). В нашем исследовании пациенты с опухолями головного и спинного мозга были разделены на две группы (низкой G1,G2 и высокой G3,G4 степени злокачественности).

Были получены следующие результаты.

В группе наблюдений с опухолями низкой степени злокачественности ликворологически количество белка и цитоза было умеренно повышенным, оценка по шкале Карновского находилась в интервале 90-70 баллов. Наибольшие коэффициенты корреляции были получены между «размахом» кривой, общим белком и цитозом. Достоверный коэффициент наблюдался между температурой фазового перехода и общим белком ликвора. Кривые термоимпедансометрии носили, в основном, типичный немонотонный характер с четкими фазовыми переходами. Температура фазового перехода находилась в интервале от 90 до 70°C.

У пациентов с опухолями высокой степени злокачественности наблюдалась более высокие значения белка и цитоза в ликворе и низкая оценка общего состояния пациента по шкале Karnofsky. Коэффициенты корреляции между

показателями кривой были выше, чем в группе с опухолями низкой степенью злокачественности. Термоимпедансометрические кривые ликвора носили пологий характер, с нечетко выраженным фазовым переходом. Температура фазового перехода имела низкое значение и находилась в интервале от 75 до 60°C и коррелировала с увеличением количества общего белка в ликворе и тяжестью состояния пациента, что являлось прогностически неблагоприятным фактором.

Таким образом, установлено, что по виду термоимпедансометрической 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. Кроме того, по форме и параметрам кривой можно делать выводы о структуре и устойчивости белковых глобул, то есть об их конформации и изменении при повышении температуры. С увеличением количества белка увеличивались коэффициенты корреляции. Показано, что каждому изменению состояния белков ликвора при термическом воздействии соответствуют различные особенности термоимпедансометрической кривой, параметры которых коррелируют со степенью выраженности патологических состояний, диагностируемых неврологическими и биохимическими методами. Наивысшие коэффициенты корреляции имеют место между концентрацией белковых молекул в ликворе и его термоимпедансометрическими характеристиками.

ВЫВОДЫ

1. Термоимпедансометрия ликвора позволяет уточнить степень тяжести поражения центральной нервной системы и прогноз исходов при различных видах нейрохирургической патологии. Получены достоверные коэффициенты корреляции между параметрами графической кривой ТИМ и тяжестью состояния больных, биохимическими изменениями ликвора при ЧМТ, эпилепсии, ишемических и геморрагических инсультах и опухолях различной степени злокачественности.

2. При ЧМТ получены статистически достоверные данные между параметрами ТИМ кривой, температурой фазового перехода и тяжестью состояния пациентов, биохимическими изменениями ликвора. Снижение ТФП, обусловленное повышением концентрации общего белка и изменений конформационных свойств белковой молекулы при травме головного мозга, может служить индикатором проницаемости ГЭБ.

3. При медикаментозно-резистентной эпилепсии характер термоимпедансометрической кривой не имел существенных отличий, но при присоединении воспалительного процесса нарастала монотонность кривой и снижалась температура фазового перехода.

4. При инсультах и постинсультных поражениях головного мозга получены статистически достоверные коэффициенты корреляции. Кривые термоимпедансометрии имели различный характер в зависимости от степени тяжести поражения головного мозга. ТФП и форма кривой были сопряжены с белковым составом ликвора и возникшим неврологическим дефицитом после перенесенного инсульта.

5. Метод ТИМ позволяет статистически достоверно оценить эффективность ликворосорбции при ишемических нарушениях кровообращения; графические параметры кривой ТИМ и ТФП коррелируют с положительными

изменениями биохимического состава ликвора и степенью выраженности неврологических нарушений

6. При опухолях ЦНС показатели ТИМ кривой и ТФП зависели от степени анаплазии опухоли и объема хирургического вмешательства. 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 ГЭБ.

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 ликвороSORБции можно использовать, как дополнительный прогностический критерий оценки эффективности санации ликвора.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании полученных достоверных прогностических и диагностических критериев, разработанных на базе анализа совокупности термоимпе-дансометрических 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, Г.В. Автоматический цифровой осмометр АМКА 1Ц- 01 / Г.В. Александров, Г.А. Вильнер, А.Л. Закревская // Мед. техн. — 1980. — № 2. — С. 13– 16.
2. Антипов, А.Б. Осмотическое состояние и его значение в практической анестезиологии реаниматологии / А.Б. Антипов, С.А. Маркин, С.Ю. Залетов и соавт. // Анестезиол. и реаниматол. — 1980. — № 3. — С. 6– 11.
3. Аронов, М.С. Результаты внутриартериальной химиотерапии в условиях временного гиперосмолярного открытия гемато– энцефалического барьера при первичных лимфомах головного мозга / М.С. Аронов, Г.Л. Кобяков, А.Ю. Лубнин и соавт. // Материалы V съезда нейрохир. Рос. – Уфа, 2009. – С.248.
4. Атчабаров, Б.А. Очерки физиологии и патофизиологии ликвородинамики и внутричерепного давления / Б.А. Атчабаров. – Караганда: Фылым – Алматы, 1996. – 200 с.
5. Бабийчук, В.Г. Структурно– функциональное состояние гематоэнцефалического барьера при ритмическом действии положительных (12°C) и экстремально низких (-120°C) температур / В.Г. Бабийчук, В.С. Марченко, Л.Н. Марченко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 68–74.
6. Баканов, М.И. Креатининкиназа – ВВ и нейронспецифическая енолаза в ЦСЖ у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС И Педиатрия / М.И. Баканов, В.В. Алатырцев, В.Н. Подкопаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 1999. – № 2. – С. 4– 8.
7. Белопасов, В.В. Иммунохимические показатели структурного повреждения мозговой ткани в различные периоды травматической болезни головного мозга / В.В. Белопасов, Н.А. Хрусталева, С.А. Гроппа и соавт. // Журн.

Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 1994 – №. 2. – С. 74– 77. Аронов, М.С. Временное гиперосмолярное открытие гемато– энцефалического барьера как метод повышения эффективности химиотерапии опухолей головного мозга / М.С. Аронов, Г.Л. Кобяков, А.Ю. Лубнин и соавт. // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 2008. – № 3. – С. 52– 59.

8.

9. Белопасов, В.В. Клинико– диагностическое значение иммуно– химического анализа белкового спектра ликвора при заболеваниях нервной системы: Дис. ... д–ра мед. наук / В.В. Белопасов. – М., 1997. – 227с.

10. Беляева, И.А. Нейроспецифические белки» в крови и ликворе при клещевой нейроинфекции (Клинико – диагностические и прогностические аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Беляева. – 1995 – 28 с.

11. Березин, А.Е. Нейроспецифические белки у пациентов с мозговым инсультом / А.Е. Березин // Укр. неврол. журн. – 2012. – № 2. – С. 22—27

12. Березин, В.А. Специфические белки нервной ткани / В.А. Березин, Я.В. Белик – М., 1990. – 253 с.

13. Бредбери, М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери / Пер.с англ. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.

14. Валеев, Е.К. Роль кининов в патогенезе черепно– мозговой травмы и обоснование корригирующей антипротеолитической терапии / Е.К. Валеев, А.П. Цибулькин, С.М. Райзман // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 1988. – № 1. – С. 7– 11.

15. Васильева, Т.Г. Альфа– 2– макроглобулин в спинномозговой жидкости при нейрохирургических заболеваниях / Т.Г. Васильева, Л.Н. Доброгорская, Л.Н. Краева // Вопр. мед. хим. – 1989. – № 6. – С. 48– 50.

16. Волков, В.А. Выдающиеся химики мира / Г.И. Кузнецовой, В.А. Волков, Е.В. Вонский и соавт.; под ред. – М.: Высшая школа, 1991. – 656 с.

17. Гаркали, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркали. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.
18. Герасимова, М.М. Роль аутоиммунного процесса в патогенезе геморрагического инсульта / М.М. Герасимова, Ю.В. Антипина // Журн. неврол. и психиатр.; Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 48–52
19. Даниловский, М.А. О влиянии ликвора доноров, компенсировавших односторонние двигательные нарушения, на восстановление моторного дефицита у реципиентов после аналогичной травмы / М.А. Даниловский, И.В. Лосева, Г.А. Вартанян // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1990. – № 11. – С. 464–466.
20. Долина, О.А. Анестезиология и реаниматология: Учебное пособие / О.А. Долина. – М.: Медицина, 1998. – 544 с.
21. Дробышева, Н.А. Фосфолипиды и цереброзиды ликвора при некоторых демиелинизирующих заболеваниях / Н.А. Дробышева // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1976. – Т. 76, № 2. – С. 218–224.
22. Евсеев, В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии / В.А. Евсеев. – М.: Издательство РАМН, 2007. – 148 с.
23. Жданов, Г.Н. Влияние острой фокальной ишемии мозга на продукцию интерлейкина–1 α : Результаты клинико–имmunологического исследования / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 2. – С. 98–101.
24. Захарова, И.А. Антитела к нейромедиаторам при болевых и психоэмоциональных стресс–синдромах: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / И.А. Захарова. – М., 2009. – 24 с.
25. Иллариошкин, С.Н. Конформационные болезни мозга / С.Н. Иллариошкин. – М.: Янус–К, 2003. – 248 с.
26. Кантор, Ч. Биофизическая химия: пер. с англ. / Ч. Кантор, П. Шиммел, под ред. А.А. Богданова, Ю.С. Лазуркина, М.Д. Франк–Каменецкого. – М.: Мир, 1984. – Т. 2. – 497 с.

27. Капралова, В.М. Конформационные изменения альбумина как диагностический параметр / В.М. Капралова, Е.А. Назарова, Н.Е. Иванова и соавт. // Науч.-технические ведомости СПбГПУ. – 2012. – № 3. – С. 153.
28. Кармен, Н.Б. Состояние мембран клеток в острый посттравматический период тяжелой сочетанной черепно–мозговой травмы / Н.Б. Кармен // Вестн. интенс. тер. – 2001. – № 1. – С. 31–34.
29. Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука. – 2-е изд. доп. – М.: Гэотар–мед, 2004. – 515 с.
30. Кнорре, Д.Г. Биологическая химия / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. – М.: Высшая школа, 2000. – 479 с.
31. Козлова, Е.Н. Дифференцировка нейроглии в эмбриональных кортикальных трансплантах крыс, помещенных в мозг взрослых животных / Е.Н. Козлова // Докл. АН. СССР. – 1989 – Т. 307, № 6. – С. 1487–1489.
32. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К–Г. Рем. – М.: Мир, 2004. – 469 с.
33. Коржевский, Д.Э. Изучение пространственной организации астроцитов головного мозга при помощи конфокальной лазерной микроскопии / Д.Э. Коржевский, О.В. Кирик, Е.Г. Сухорукова // Морфология. – 2009. – Т.135, № 3. – С.76–29.
34. Коржевский, Д.Э. Структурные основы становления гемато–ликворного барьера у человека / Д.Э. Коржевский, В.А. Отеллин // Успехи физиол. наук.– 2002. – Т. 33, № 4.– С. 43–52.
35. Костина, Н.С. Иммунохимические маркеры в диагностике деструктивного процесса у больных с последствием черепно–мозговой травмы: Дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Костина. – Саратов, 2002. – 120 с.
36. Котельников, Г.П. Травматическая болезнь / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова. – М.: Гэотар–Медиа, 2009. – 272 с.

37. Кочетыгов, Н.И. Патофизиологические основы инфузионно–трансфузионной терапии при кровопотере и шоке / Н.И. Кочетыгов // Ленинградский НИИ гематологии и переливания крови: Сб. науч. тр. – Л., 1988. – С. 66– 70.
38. Крыжановский, Г.Н. Противосудорожные свойства ликвора при активации антиэпилептической системы мозга / Г.Н. Крыжановский // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1988. – Т.106, № 8. – С. 146– 149.
39. Кубарко, А.И. Анализ изменений содержания серотонина, гистамина и простагландина Е2 в СМЖ и тканях организма при гипертермиях различного происхождения / А.И. Кубарко, В.А. Переверзев, А.И. Балакневский и соавт. // Вопр. мед. хим. – 1991. – № 1. – С. 26– 28.
40. Кушнер, В.П. Конформационная изменчивость и денатурация биополимеров / В.П. Кушнер. – Л.: Наука, 1977. – 59 с.
41. Ландау, Л.Д. Теоретическая физика / Л.Д. Ландау, Е.М. Лифшиц // Статистическая физика. – 5– е изд. – М.: Физматлит, 2002. – Т. 5, Часть 1. – 616 с.
42. Латышева, В.Я. Черепно– мозговая травма / В.Я. Латышева, М.В. Олизарович, В.П. Сачковский. – Минск: Высшая школа, 2005. – 110 с.
43. Лебедева, А.В. Показатели нитрозативного стресс и иммунного ответа в ликворе на ранней стадии инсульта / А.В. Лебедева, А.Б. Гехт, Е.И. Гусев и соавт. // Нейрохимия. – 2011. – № 1. –С. 83– 86.
44. Левит, Д.А. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и неинфекционного генеза / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, Е.Ю. Гусев и соавт. // Инфек. в хир. – 2007. – Т.5, № 2 . – С. 34-38.
45. Лениндже, А. Основы биохимии: в 3– х т. / А. Лениндже. – М.: Мир, 198. – Гл. 4– 8. – С. 23-29.
46. Лисукова, Т.Е. Нейроспецифические белки и состояние гематоэнцефалического барьера при менингококковой и пневмококковой

инфекции / Т.Е. Лисукова, В.П. Чехонин, А.М. Кашин и соавт. // Тер. архив. – 1991. – № 11. – С. 71–73.

47. Лихтерман, Л.Б. Черепно–мозговая травма / Л.Б. Лихтерман. – М.: Мед. газ, 2003. – 356 с.

48. Майзелис, М. Я. Гематоэнцефалический барьер и его регуляция / М. Я. Майзелис. – М.: Медицина, 1973. – 181 с.

49. Макаров, А.Ю. Клиническая ликворология / А.Ю. Макаров. – Л.: Медицина, 1984. – 216 с.

50. Маркин, А.С. Нарушения осмотического состояния крови и их коррекция: Методические рекомендации / А.С. Маркин, А.А. Маневич, Э.Б. Сировский. – М., 1982. – 19 с.

51. Мороз, В.В. Сердечно–легочная и церебральная реанимация / В.В. Мороз, И.Г. Бобринская, В.Ю. Васильев и соавт. – М.: НИИ ОР РАМН, ГОУ ВПО МГМСУ, 2011. – 48 с.

52. Морозов, С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (клинико–иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / С.Г. Морозов. – М., 1997. – 48 с.

53. Мошкин, А.В. Клиническое значение биохимического исследования спинномозговой жидкости / А.В. Мошкин, Л. М. Бурмакова // Лаборатория. – 1997. – № 7. – С. 3–6.

54. Нганкам, Л. Иммунологические маркеры тяжести и прогноза черепно–мозговой травмы / Л. Нганкам, Н.В. Казанцева, М.М. Герасимова // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 7. – С. 45–49.

55. Новикова, Т.А. Исследование нейроморфологической основы лечебного действия нейрогуморальных факторов цереброспинальной жидкости / Т.А. Новикова, Г.Н. Обухова, И.Б. Птицина и соавт. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 7. – С.79–80.

56. Новожилова, А.П. Клеточный глиоз белого вещества большого мозга человека и его значение в патогенезе очаговой эпилепсии / А.П. Новожилова, О.Н. Гайкова // Морфология. – 2001. – Т.119, вып.2. – С. 20– 24.
57. Одес, Л.Н. Влияние вазопрессина на состояние двигательной функции после органических поражений мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н. Одес. – СПб., 1996. – 19 с.
58. Ойфа, А.И. Электронно– микроскопический анализ цитоархитектонических нарушений в коре головного мозга при шизофрении / А.И. Ойфа, Н.А. Uranova // Журн. невропатол. и психиатр. С.С. Корсакова. – 1991. – Т.91, № 10. – С. 48– 52.
59. Пальцев, Е.И. Биофизика внутричерепной системы: внутримозговое и ликворное давление: Автореф. дис. ... д–ра биол. наук / Е.И. Пальцев. – Киев, 1986. – 32 с.
60. Петров, С.И. Применение методов сорбции и фильтрации ликвора в комплексном лечении субарахноидальных кровоизлияний различной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук / С.И. Петров. – Иркутск, 2004. – 128 с.
61. Полетаев, А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы / А.Б. Полетаев // Вестн. МЕДСИ. – 2011. – № 13.– С. 14–21.
62. Равуссин, П. Патофизиология мозгового кровообращения / П. Равуссин, П. Бракко // Рос. журн. анестезиол. и интен. тер. – 1999. – № 1. – С. 13– 15.
63. Рачков, Б.М. Ликвортрансфузия и ликворосорбция / Б.М. Рачков, Р.М. Левит. – СПб., 1997. – 87 с.
64. Ройтбак, А.И. Глия и ее роль в нервной деятельности / А.И. Ройтбак. – СПб., 1993. – 352 с .
65. Росин, Я.А. Учение Л.С. Штерн о гистогематических барьерах// Сб., посвященный 100– летию со дня рождения академика Л.С. Штерн. – М.,1981. – С. 22– 33.

66. Рубин, А.Б. Биофизика, Теоретическая биофизика / А.Б. Рубин // КДУ. – М., 1999. – Т.1. – С. 443.
67. Сайдвалиев, Ф.С. Прогностическая характеристика некоторых факторов локального воспаления и противовоспалительных систем в острейшем периоде внутримозговых кровоизлияний / Ф.С. Сайдвалиев // Журн. фундаментальные исслед. – 2007. – № 1. – С. 89– 91.
68. Самохвалов. И.М. Травматическая болезнь: перспективы совершенствования анестезиологической и реаниматологической помощи (сообщение третье) / И.М. Самохвалов, В.В. Бояринцев, С.В. Гаврилин и соавт. // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2010. – Т.7, № 3. – С. 9– 15.
69. Семченко, В.В. Постаноксическая энцефалопатия / В.В. Семченко, С.Степанов, Г. В. Алексеева. – Омск, 1999. – 448 с.
70. Семьянов, А.В. Диффузная вне синаптическая нейропередача посредством глутамата и ГАМК / А.В. Семьянов // Журн. Высш. Нервн. Деят. – 2004. – Т.54, № 1.– С.66– 82.
71. Семьянов, А.В. Клеточно– молекулярные механизмы фокального эпилептогенеза / А.В. Семьянов, О.В. Годухин // Успехи физiol. наук. – 2001. – Т. 32, № 1. – С. 60– 78.
72. Синичкина, А.А. Межтканевые взаимоотношения белков в системе энцефалических барьеров Синичкина / А.А. Нейрохимия. – 1987. – Т. 6, № 2. – С. 249– 253.
73. Скворцова В.И. Содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости больных острым ишемическим инсультом / В.И. Скворцова, К.С. Раевский, А.В. Коваленко и соавт. // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 99. – С. 2– 34.
74. Скорняков, В.И. Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно– мозговой травмой / В.И.

Скорняков, М.А. Кожемякин, В.В. Смирнов // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 14–16.

75. Ставицкий, Д.Н. Нарушение протеолитических процессов в ликворе пациентов с ушибами головного мозга различной степени тяжести и методы их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Н. Ставицкий. – Новосибирск, 2005. – 24с.

76. Старченко, А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А.А. Старченко. – СПб., 2001. – 228 с.

77. Страйер, Л. Биохимия: в 3–х т. / Л. Страйер., гл. 1–9, 27, 33–34. М: Мир, 1984 (т.1) – 1985 (тт. 2–3)

78. Сулацкая, А.И. Стхиометрия взаимодействия флуоресцентного красителя тиофлавина Т с амилоидными фибриллами. Спектральные свойства связанного красителя / А.И. Сулацкая // Науч.– технические ведомости СПбГПУ (Физико–математические науки).- 2011.- №3. – С.123-127.

79. Сумная, Д.Б. Металлопротеиды и их прогностическое значение в остром периоде черепно–мозговых и сочетанных травм / Д.Б. Сумная, В.А. Садова // Нов. технол. в здравоохр. – 2006. – № 5. – С. 146–147.

80. Сумная, Д.Б. Способ прогнозирования возникновения воспалительных осложнений в остром периоде черепно–мозговой травмы / Д.Б. Сумная // Изв. Челябинск. науч. центра. – 2003. – Вып. 3 (20). – С. 118–120

81. Ткач, В.В. Белковые фракции спинномозговой жидкости и сыворотки крови крупного рогатого скота / В.В. Ткач, В.И. Зяблов, В.А. Королев // Физиология и патология сердечно – сосудистой системы и органов дыхания: Сб.науч. тр. – Симферополь; Таврида 1982. – Т. 94. – С. 70–71.

82. Томассино, К. Водно–электролитный баланс у нейрохирургического больного / К. Томассино// Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: Освежающий курс лекций. – Архангельск, 1998. – С. 210–213.

83. Томпсон, Е. Иммунохимия белков спинномозговой жидкости / Е. Томпсон // Иммунохимия в клинической и лабораторной практике. – М., 1981. – С. 223– 230.
84. Филатов, А.Н. Кровезаменители / А.Н. Филатов. – Медицина, 1975.– 197 с.
85. Финкельштейн, А.В. Физика белка / А.В. Финкельштейн, О.Б. Птицын. – М.: КДУ, 2012. – 524 с.
86. Фридман, А.П. Основы ликворологии / А.П. Фридман. – Л.: Медицина, 1971. – 647 с.
87. Хилько, В.А. Иммунологические реакции и энзиматическая активность цереброспинальной жидкости при внутричерепных осложнениях после нейрохирургических операций / В.А. Хилько, В.Г. Гайдар, А.А. Старченко // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 1995. – № 3. – С. 25– 26.
88. Хохлов, А.Р. Статистическая физика макромолекул / А.Р. Хохлов, А.Ю. Гросберг. – М.: Наука, 1989. – 344 с.
89. Христенко, И.В. Экстракорпоральная ликворокоррекция при травматических субарахноидальных кровоизлияний: Дис. канд. мед. наук / И.В. Христенко. – Новосибирск ,2008. – С. 127.
90. Цветанова, Е.М. Ликворология: пер. с болг. / Е.М. Цветанова. – Киев, Здоровья, 1986. – 371 с.
91. Черний, В.И. Изменение проницаемости гематоэнцефалического и парацеребральных барьеров в норме и при критических состояниях / В.И. Черний, Т.П. Кабанько, А.Н. Колесников и соавт. // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2001. – № 1. – С. 2– 16.
92. Чехонин, В.П. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера / В.П. Чехонин, В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева и соавт. // Вестн. РАМН. – 2012. – № 8. – С. 66 –78.

93. Чибисова, А.Н. Нейрофизиологические аспекты компенсаторно–восстановительных процессов при ликворотерапии центральных зрительных нарушений / А.Н. Чибисова, А.Б. Федоров, Ю.Г. Частова // Физиол. чел. – 1999. – Т. 25, № 3. – С. 41–46.
94. Чурляев, Ю.А. Диагностическое значение концентрации лактоферрина в ликворе у больных с тяжелой черепно–мозговой травмой / Ю.А. Чурляев, С.В. Воеводин, Н.В. Никифорова и соавт. // Настоящее и будущее технологичной медицины. – Ленинск–Кузнецкий, 2002. – С. 62.
95. Шевченко, О.П. Электрофорез в клинической лаборатории. 2 Белки крови, ликвора, мочи / О.П. Шевченко, В.В. Долгов, Г.А. Олефиренко. – М.: Реафарма, 2008. – 158 с.
96. Шпрах, В.В. Ликворосорбция в комплексной терапии тяжелых форм первичных гнойных менингитов / В.В. Шпрах, С.М. Горбачев, В.И. Горбачев // Неврол. журн. – 1997. – № 3. – С.17–19.
97. Щёголев, А.В. Протокол оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжёлой черепно–мозговой травмой / А.В. Щёголев, А.А. Белкин, А.Н. Кондратьев и соавт. // Интенс. тер. – 2008. – № 2. – С. 55–67.
98. Щербакова, И.В. Лейкоцитарная эластаза и антитела при ишемическом инсульте / И.В. Щербакова, Т.П. Клюшник, С.А. Ермакова и соавт. // Рос. биомед. журн. – 2001.– № 2.– С. 223–297.
99. Щуковский, В.В. Изменение системы гемостаза, свободнорадикального перекисного окисления липидов при травматической болезни спинного мозга в условиях действия гипербарической оксигенации / В.В. Щуковский, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // Междунар. журн. экспер. образ. – 2012. – № 7. – С.84–85.
100. Эйнштейн, Э. Белки мозга и спинномозговой жидкости в норме и патологии: Пер. с англ. / Э. Эйнштейн. – М.: Мир, 1988. – 278 с.

101. Юрищев, Е.П. Клиническая ликворология в нейрохирургии / Е.П. Юрищев, И.Н. Вяльцева, О.А. Гаджиева // Клин. лаб. диагн. – 1995. – № 6. – С. 105– 107.
102. Якубович, А.В. Конформационные переходы в белках и полимерах: Автореф. дис. канд. мед. наук / А.В. Якубович. – Новосибирск, 2010. – 19 с.
103. Abbott, N.J. Structure and function of the blood–brain barrier / N.J. Abbott, A.A. Patabendige, D.E. Dolman et al. // Neurobiol dis. – 2010. – № 37. –P. 13– 25.
104. Abulrob, A. In vivo optical imaging of ischemic blood– brain barrier disruption / A. Abulrob, E. Brunette, J. Slinn et al. // Methods mol biol. – 2011. – Vol. 76, № 3. – P. 423–439.
105. Achanta, P. Gliomagenesis and the use of neural stem cells in brain tumor treatment / P. Achanta, R. Sedora, A. Quinones– Hinojosa // Anticancer agents med chem. – 2010. – Vol.10 (2). – P.121– 130.
106. Adamczak, S. Inflammasome proteins in cerebrospinal fluid of brain– injured patients as biomarkers of functional outcome: clinical article / S. Adamczak, G. Dale, J.P. De Rivero Vaccari et al. // J neurosurg. – 2012. – Vol. 117 (6). – P. 1119– 1125.
107. Adamik, B. Lactoferrin – its role in defense aganist infection and immuno–tropic properties (English abstract) / B. Adamik, A. Właszczyk // Postepy hig med dosw. – 1996. – Vol. 50, № 1. – P. 33– 41.
108. Albeck, M.J. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow / M.J. Albeck, C. Skak, P.R. Nielsen et al. // J neurosurg. – 1998. – Vol. 89, № 2. – P. 275.
109. Alkayed, N.J. Role of P– 450 arachidonic acid epoxxygenase in the response of cerebral blood flow to glutamate in rats / N.J. Alkayed, E.K. Birks, J. Narayanan et al. // Stroke. – 2002. – Vol.28. – P. 1066– 1072.

110. Ang, C. Clinical significance of molecular biomarkers in glioblastoma / C. Ang, M.C. Guiot, A.V. Ramanakumar et al // Can j neurol sci. – 2010. – Vol. 37 (5). – P.625– 630.
111. Aronica, E. Inflammation in epilepsy: clinical observations / E. Aronica, P.B. Crino // Epilepsia. – 2011. – Vol.52, suppl. 3. – P. 26– 32.
112. Attwell, D. Glia and neurons in dialogue / D. Attwell // Nature. – 1994. – Vol. 369, № 6483. – P. 707– 708.
113. Aulkemeyer, P. The small sodium– channel blocking factor in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients is probably an oligopeptide / P. Aulkemeyer, G. Hausner, H. Brinkmeier et al. // J neurol sci. – 2000. – Vol. 172, № 1. – P. 49– 54.
114. Badaut, J. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology / J. Badaut, F. Lasbennes, P.J. Magistretti et al. // J cereb blood flow metab. – 2002. – Vol. 22. – P. 367– 371.
115. Baldwin, R.L. Is protein folding hierarchic / R.L. Baldwin, G.D. Rose // Trends biochem.– 1999. – Vol. 24. – P. 77-83.
116. Baraniskin, A. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as biomarker for the diagnosis of glioma / A. Baraniskin, J. Kuhnhenn, U. Schlegel et al. // Neuro – Oncol. – 2012. – Vol.14 (1). – P.29– 33.
117. Barnard, K. Quantification of cerebrospinal fluid proteins in children by high– resolution agarose gel electrophoresis / K. Barnard, R. Herold, H. Siemeset al. // J child neurol. – 1998. – Vol.13, №2. – P.51– 58.
118. Begley, D.J. Structural and functional aspects of the blood–brain barrier / D.J. Begley, M.W. Brightman // Prog drug res.– 2003. Vol.61 –P. 39– 78.
119. Bell, R.D. Neurovascular mechanisms and blood– brain barrier disorder in Alzheimer’s disease / R.D. Bell, B.V. Zlokovic // Acta neuropathol. – 2009. –Vol. 118, №1. – P. 103–113.
120. Bhat, M.A. Molecular organization of axo– glial junctions / M.A. Bhat // Curr opin neurobiol. – 2003. – Vol.13. – P.552– 559.

121. Bossy-Wetzel, E. Molecular pathways to neurodegeneration / E. Bossy-Wetzel, R. Schwarzenbacher, S. Lipton // Nature med. – 2004. – Vol. 10, suppl. – P. 2–9.
122. Bouzerar, R. Physical phantom of craniospinal hydrodynamics / R. Bouzerar, M. Czosnyka, Z. Czosnyka et al. // Acta neurochir. – 2012. – Vol. 113, suppl. – P.65– 69.
123. Bowers, C.A. Multiple supra- and infratentorial intraparenchymal hemorrhages presenting with seizure after massive sacral cerebrospinal fluid drainage / C.A. Bowers, P. Taussky, B.S. Duhon et al. // Spine. – 2011. – Vol. 36 (4). – P.288– 291.
124. Brem, S. Immunolocalization of basic fibroblast growth factor to the microvasculature of human brain tumors / S. Brem, A.M. Tsanaclis, S. Gately et al. // Cancer. – 1992. – Vol. 70.– P.2673– 2680.
125. Bulat, M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid / M. Bulat, M. Klarica // Brain res rev.– 2011.– Vol.65. – P.99– 112
126. Burgess, J.A. Identification of brain cell death associated proteins in human post– mortem cerebrospinal fluid / J.A. Burgess, P. Lescuyer, A. Hainard et al // J proteome res. – 2006. – Vol. 5 (7). – P.1674– 1681.
127. Cheunsuang, O. Differential uptake of molecules from the circulation and CSF reveals regional and cellular specialisation in CNS detection of homeostatic signals / O. Cheunsuang, A.L. Stewart, R. Morris // Cell tissue res.– 2006.– Vol. 325, № 2.– P. 397– 402.
128. Chiang, M.F. Multiparametric analysis of cerebral substrates and nitric oxide delivery in cerebrospinal fluid in patients with intracerebral haemorrhage: correlation with hemodynamics and outcome / M.F. Chiang, W.T. Chiu, F.J. Lin et al. // Acta neurochir. (Wien). – 2006. – Vol.148 (6). – P.615– 621.
129. Choi, B.Y. Prevention of traumatic brain injury– induced neuronal death by inhibition of NADPH oxidase activation / B.Y. Choi, B.G. Jang, J.H. Kim et al. // Brain res. – 2012. – Vol.1481. – P. 49– 58.

130. Clavsson, C.C. Electron microscopy of the effect of gram– negayive ento-toxin on the blood– brain barrier / C.C. Clavsson, J.F. Hartmann, R. Vernier // J comp neurol. – 1966. – Vol. 127 – P. 183– 197.
131. Collins, V.P. Brain tumors: Classification and Genes / V.P. Collins / J neurol neurosur ps. – 2004. – Vol.75. – P. 112– 131.
132. Dahlin, M. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy / M. Dahlin, J.E. Munsson, P. Umark // Epilepsy res. – 2012. – Vol. 99 (1– 2). – P.132– 138.
133. Dalkara, T. Brain microvascular pericytes in health and disease / T. Dalkara, Y. Gursoy– Ozdemir, M. Yemisci // Acta neuropathol. – 2011. – Vol. 122, № 1. – P. 1–9.
134. Dauberschmidt, R. Severe head trauma and the changes of concentration of neuron– specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid / R. Dauberschmidt, P.J. Marangos, J. Zinsmeyer et al. // Clin chim acta. – 1983. – Vol. 131. – P. 165– 170.
135. David, Y. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis / Y. David, L.P. Cacheaux, S. Ivens et al. // J neurosci. – 2009. – Vol. 29. – P.10588–10599.
136. Davidsson, P. Characterization of proteins from human cerebrospinal fluid by a combination of preparative two– dimensional liquid– phase electrophoresis and matrix– assisted laser desorption/ionization time– of– flight mass spectrometry / P. Davidsson, A. Westman, M. Puchades et al. // Anal chem. – 1999. – Vol. 71, № 3. – P.642– 647.
137. Davson, H. The physiology and pathophysiology of cerebrospinal fluid / H. Davson, K. Welch, M.B. Segal // Churchill Livingstone. – New York, 1987. – P. 78– 81.
138. Day, R.E. Human aquaporins: regulators of transcellular water flow / R.E. Day, P. Kitchen, D. Owen et al. // Biochim biophys acta. – 2014. – Vol.1840, № 5. – P.1492– 1506 .

139. De Jongste, A.H. Use of TransFix™ cerebrospinal fluid storage tubes prevents cellular loss and enhances flow cytometric detection of malignant hematological cells after 18 hours of storage / A.H. De Jongste, J. Kraan, P.D. Broek et al. // Cytometry B clin cytom. – 2013. – Vol. 86, №4. – P.279.
140. Deinsberger, W. Ventricular haemorrhages: treatment with urokinase / W. Deinsberger, E. Donouer, F. Meugedoht et al. // IX Europ. Congr. Neurosurg. – Moscow. – 1991.– P. 26.
141. Dill, K.A. The protein folding problem / K.A. Dill, S. B. Ozbn, M.S. Shell et al. // Biophys. – 2008. – Vol. 37. – P. 289– 316.
142. Drummond, J.C. The effect of the reduction of colloid reduction of oncotic pressure, with and without reduction of osmolality, on post– traumatic cerebral edema / J. C. Drummond, P. M. Patel, D. J. Cole et al.// Anesthesiology. – 1998. – Vol. 88. – P. 993– 1002.
143. Duflot, S. Transcytosis of IGF1 through the hematoencephalic barrier / S. Duflot, I. Torres // Med sci (Paris). – 2011. – Vol.27, №4. – P.349– 351.
144. Ekstedt, J. CSF hydrodynamic studies in man. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow / J. Ekstedt // J neurol neurosur ps. – 1978. – Vol. 41, № 4. – P. 345– 353.
145. Elting, J.W. Comparison of serumS– 100 protein levels following stroke and traumatic brain injury / J.W. Elting, A.E. de Jager, A.W. Teelken et al. // J neurol sci. – 2000. – Vol. 181. – P. 104– 110.
146. Engh, J.A. Differential scanning calorimetry applied to cerebrospinal fluid analysis I glioblastoma / J.A. Engh // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69 (4), P.22– 24.
147. Fassbender, K. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries / K. Fassbender, B. Hodapp, S. Rossol et al. // J neurol neurosur ps. – 2001. – Vol. 70 – P. 534– 537.

148. Fellin, T. Neurone– to– astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit / T. Fellin, G. Carmignoto // J physiol. – 2004. – Vol.559. – P.3– 15.
149. Filosa, J.A. Potassium ion as the signal in neurovascular coupling (Abstract) / J.A. Filosa, A. Bonev, M.T. Nelson // FASEB. – 2005. – Vol. 19. – P.1257.
150. Fodstad, H. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: present state / H. Fodstad // Acta neurochirurg. – 1982. – Vol. 53. – P. 233– 244.
151. Foerch, C. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) for the differentiation between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke / C. Foerch, H. Steinmentz, M. Sitzer // International Stroke Conference. – New Orlean, 2012 – P. 82.
152. Folkersma, H. Cerebral microdialysis of interleukin (IL)– 1beta and IL– 6: extraction efficiency and production in the acute phase after severe traumatic brain injury in rats / H. Folkersma // Acta neurochir. –2008. – Vol. 150, № 12. – P. 1277–1284.
153. Fromm, M. Physiologie des Menschen. Transport in Membranen und Epithelien / M. Fromm, R.F. Schmidt, F. Lang // Heidelberg, Springer., 2004 – P.41– 54.
154. Goyal, M. Seizures with decreased levels of pyridoxal phosphate in cerebrospinal fluid / M. Goyal, P.R. Fequiere, T.M. McGrath et al. // Pediatr neurol. – 2013. – Vol.48 (3). – P.227– 231.
155. Hader, W.J. Functional and structural properties of lipid– associated apolipoprotein. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring / W.J. Hader, J. Tellez– Zenteno, A. Metcalfe et al. // Epilepsia. – 2013. – Vol.54 (5). – P.840– 847.
156. Hall, E.D. Relationship of nitric oxide synthase induction to peroxynitrite– mediated oxidative damage during the first week after experimental traumatic brain injury / E.D. Hall, J.A. Wang, D.M. Miller // Exp neurol. – 2012. – Vol. 238 (2). – P.176– 182.

157. Hatten, M.E. Astroglia in CNS injury / M.E. Hatten, R.K. Liem, M.L. Shelanski et al. // Gjia. – 1991. – Vol.4, № 2. – P.233– 243.
158. Hauwel, M. Innate (inherent) control of brain inflammation and brain repair: role of microglia, astrocytes, «protective» glial stem cells and stromal ependymal cells / M. Hauwel, E. Furon, E. Canova et al. // Brain res rev. – 2005. – Vol.48. – P.220– 233.
159. Hawkins, B.T. The blood– brain barrier – Neurovascular unit in health and disease / B.T. Hawkins, T.P. Davis // Pharmacol rev.– 2005.– Vol. 57, № 2.– P. 173– 185.
160. Hawkins, R.A. The blood– brain barrier and glutamate / R.A. Hawkins // Am j clin nutr. – 2009. – Vol.90 (3). – P.867– 874.
161. Hayashi M., Kumada S., Shioda K., Fukatsu R. Neuropathological analysis of the brainstem and cerebral cortex lesions on epileptogenesis in hereditary dentato-rubral-pallidoluysian atrophy//Brain and Development,-2007.- Vol. 29 (8).-P. 473–481.
162. Haydon, P.G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling / P.G. Haydon, G. Carmignoto // Physiol rev.– 2006.– Vol. 86, № 3.– P. 1009– 1031.
163. Herman J.C. Berendsen. Collective protein dynamics in relation to function / Herman J.C. Berendsen, Hayward S. // Curr opin struct biol.– 2000 – Vol. 10, № 2. – P. 165– 169.
164. Hutchinson, P.J. Inflammation in human brain injury: intracerebral concentrations of IL– 1alpha, IL– 1beta, and their endogenous inhibitor IL– 1ra / P.J. Hutchinson // J neurotrauma. – 2007. – Vol. 24, № 10. – P. 1545–1557.
165. Huttner, H.B. Increased membrane shedding– indicated by an elevation of CD133– enriched membrane particles – into the CSF in partial epilepsy / H.B. Huttner, D. Corbeil, C. Thirmeyer et al. // Epilepsy res. – 2012. – Vol. 99 (1– 2). – P.101– 116.
166. Huttner, H.B. The stem cell marker prominin– 1/CD133 on membrane particles in human cerebrospinal fluid offers novel approaches for studying central nervous

system disease / H.B. Huttner, P. Janich, M. Kohrmann // Stem cells.– 2008.– Vol.26.– P.698– 705.

167. Hyde, D.E. Anisotropic partial volume CSF modeling for EEG source localization / D.E. Hyde, F.H. Duffy, S.K. Warfield // Neuroimage. – 2012. – Vol. 62 (3). – P.2161– 2170.

168. Ivens, S. TGF– beta receptor– mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis / S. Ivens, D. Kaufer, L.P. Flores // Brain. – 2007.– Vol.130.– P.535–547.

169. Jonsson, H. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery / H. Jonsson, P. Johnsson, M. Birch_Iensen et al. // Ann thorac surg.– 2001.– Vol. 71.– P. 1433– 1437.

170. Kago, T. Cerebral ischemia enhances tyrosine phosphorylation of occludin in brain capillaries / T. Kago, N. Takagi, I. Date et al. // Biochem biophys res commun. – 2006. – Vol. 339. – P.1197– 1203.

171. Kaieda, R. Acute effects of chaning plasma osmolality and colloid oncotic presser on formation of brain edema after cryogenic injury / R. Kaieda, M.M. Todd, L.N. Cook // Neurjsurgery. – 1989 – Vol. 24. – P. 671 – 678.

172. Kalisz, R. Brain/blood distribution described by a combination of partition coefficient and molecular mass / R. Kalisz, M. Markuszewski // Int j pharmaceut.– 1996.– № 145.– P. 9– 16.

173. Kalogeraki, A. Cytologic diagnosis of spinal cord ependymoma in cerebrospinal fluid / A. Kalogeraki, D. Tamiolakis, V. Sinatkas et al. // Pathologica. – 2012. – Vol.104 (6). – P.425– 427.

174. Kamouchi, M. Brain pericytes: emerging concepts and functional roles in brain homeostasis / M. Kamouchi, T. Ago, T. Kitazono // Cell mol neurobiol. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 175–193.

175. Kanner, A.A. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function / A.A. Kanner, N. Marchi, V. Fazio et al. // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2806– 2813.
176. Kikuchi, T. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / T. Kikuchi, Y. Okuda, N. Kaito et al. // Neurol res. – 1995. – Vol.17, № 2. – P.108– 116.
177. Kim, J. Increased aquaporin- 1 and Na⁺ – K⁺ – 2Cl⁻ cotransporter 1 expression in choroid plexus leads to blood– cerebrospinal fluid barrier disruption and necrosis of hippocampal CA1 cells in acute rat models of hyponatremia / J. Kim, Y. Jung // J neurosci res. – 2012. – Vol. 90 (7). – P.1437– 1444.
178. Kleine, T.O. Modifications of haematology analyzers to improve cell counting and leukocyte differentiating in cerebrospinal fluid controls of the Joint German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / T.O. Kleine, C.T. Nebe, C. Lower et al. // Cytometry A. – 2009. – Vol.75 (8). – P.688– 691.
179. Koehler, R.C. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation / R.C. Koehler, D.R. Harder // J appl physiol. – 2006. – Vol. 100, № 1.– P. 307– 317.
180. Krishnakumar, D. Abnormal Cerebrospinal Fluid Biochemistry in Biotinidase Deficiency Causing Diagnostic Conundrum / D. Krishnakumar, A. Maw, R. Brown et al. // J child.neurol. 2014– Vol.29, №1.-P.93
181. Krubitzer, L. Nature versus nurture revisited: an old idea with a new twist / L. Krubitzer, D.M. Kahn // Prog neurobiol. – 2003. – Vol.70. – P. 33–52.
182. Kunishio, K. Matrix metalloproteinase- 2 and – 9 expression in astrocytic tumors / K. Kunishio, M. Okada, Y. Matsumoto et al. // Brain tumor pathol. – 2003. – Vol.20. – P.39–45.
183. Lee, D. Central nervous system multiple myeloma – potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains / D. Lee, A. Kalf, M. Low et al. // Brit j haematol. – 2013. – Vol.162 (3). – P.371– 375.

184. Legault, G. Potential role of ventricular tumor markers in CNS germ cell tumors / G. Legault, J.C. Allen // Pediatr blood cancer. – 2013. – Vol. 60 (10). – P.1647– 1650.
185. Lehmann, G.L. Aquaporin water channels in central nervous system / G.L. Lehmann, S.A. Gradilone, R.A. Marinelli // Curr neurovasc res. – 2004. – Vol. 1, № 4. – P. 293– 303.
186. Li, Q.Y. Nerve growth factor expression in astrocytoma and cerebrospinal fluid: a new biomarker for prognosis of astrocytoma / Q.Y. Li, Y. Yang, Y. Zhang et al. // Chin med j (Engl). – 2011. – Vol. 124 (14). – P.2222– 2227.
187. Li, Y. Cerebrospinal fluid ubiquitin C– terminal hydrolase as a novel marker of neuronal damage after epileptic seizure / Y. Li, Z. Wang, B. Zhang et al. // Epilepsy res. – 2013. – Vol.103 (2– 3). – P.205– 210.
188. Liu, L. Astrocyte elevated gene– 1 upregulates matrix metalloproteinase– 9 and induces human glioma invasion / L. Liu, J. Wu, Z. Ying et al. // Cancer res. – 2010. – Vol.70 (9). – P.3750– 3759.
189. Locasale, J.W. Metabolomics of human cerebrospinal fluid identifies signatures of malignant glioma / J.W. Locasale, T. Melman, S. Song et al. // Mol cell proteomics. – 2012. – Vol.11 (6). – P.111.
190. Loch, R. Macdonald, Cerebral vasospasm: Advances in research and treatment / R. Loch // Thieme med publ. – New York, 2005. – P. 143– 144.
191. Macedo, L.T. Cerebrospinal tumor dissemination in a patient with myxopapillary ependymoma / L.T. Macedo, F. Rogerio, E.B. Pereira et al. // J clin oncol. – 2011. – Vol. 29 (32). – P.795– 798.
192. Mariani, C.L. Evaluation of matrix metalloproteinase– 2 and – 9 in the cerebrospinal fluid of dogs with intracranial tumors / C.L. Mariani, L.B. Boozer, A.M. Braxton et al. // Am j vet res. – 2013. – Vol.74 (1). – P.122– 129.

193. McCaffrey, G. Occludin oligomeric assembly at tight junctions of the blood-brain barrier is disrupted by peripheral inflammatory hyperalgesia / G. McCaffrey, M.J. Seelbach, W.D. Staatz // J neurochem.– 2008. – Vol. 106 – P.2395– 2409.
194. McMahon C.J. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage / McMahon C.J., Hopkins S., Vail A., et al.// J Neurointerv. Surg.– 2013.– Vol.5, №6– P.512–517.
195. Montaner, J. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molina C. et al. // Stroke.—2001.— N 32.— P. 1759—1766.
196. Mooccchegiani, E. Melatonin administration in tumor– bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL– 2 / E. Mooccchegiani // Int j immunopharmacol.– 1999.– Vol. 21, № 1. – P .27– 29.
197. Park, K.P. Plasma and brain matrix metalloproteinase– 9 after acute focal cerebral ischemia in rats / K.P. Park, Rosell A., Foerch C. et al. // Stroke.- 2009.-Vol. 40, № 8.- P. 2836– 2998.
198. Paulsson, B. Paranasal sinus ventilation in healthy subjects and in patients with sinus disease evaluated with the 133– Xenon washout technique / B. Paulsson, J. Dolata, I. Larsson // Ann otol rhinol laryngol. - 2001.– Vol.110, №7 – P. 667– 674.
199. Peerless, S.J. Plasma cateholamines following subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm / S.J. Peerless, J.G. Griffiths. - Springfield, Ill.: ch. C. Thomas, 1985. – P. 148– 156.
200. Peles, E. Angiogenic factors in the cerebrospinal fluid of patients with astrocytic brain tumors / E. Peles, Z. Lidar, A.J. Simon // Neurosurgery.– 2004.– Vol. 55.– P 562– 568.
201. Petito, C.K. Relationship between ischemia and ischemic neuronal necrosis to astrocyte expression of glial fibrillary acidic protein / C.K. Petito, I.A. Halaby // Int j dev neurosci. – 1993 – Vol. 11, № 2. – P. 239– 247.

202. Pitkinen, A. Molecular biomarkers of epileptogenesis / A. Pitkinen, K. Lukasiuk // Biomark med. – 2011. – Vol. 5 (5). – P. 629– 633.
203. Plate, K.H. Angiogenesis in malignant gliomas / K.H. Plate, W. Risau // Glia.– 1995.– Vol.15.– P. 339– 347.
204. Prabhu, N.V. Heat capacity in proteins / N.V. Prabhu, K.A. Sharp // Ann rev phys chem.– 2005.– Vol. 56. – P.521– 548.
205. Privalov, P.L. Stability of proteins. Small globular proteins / P.L. Privalov // Advan protein chem. – 1979. – Vol. 33– P.167– 241.
206. Radford, S. Protein folding: progress made and promisesa head / S. Radford // Trends biochem sci. – 2000. – Vol. 25. – P. 611– 618.
207. Samoto, K. P– glycoprotein expression in brain capillary endothelial cells after focal ischemia in rat / K. Samoto, K. Ikezaki, N. Yokoyama et al. // Acta neurochir wien.– 1994.– Vol. 60, suppl. – P.257– 260.
208. Sanger, F. The amino– acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates / F. Sanger, H. Tuppy // J. Bioc hem. - 1951.-Vol. 4, № 49.- P 481-490.
209. Sasisekharan, V. Stereochemical criteria for polypeptide and protein structures / V. Sasisekharan // Collagen / Ed. by N. Ramanathan. - Madras, India: Wiley, Sons, 1962. – P. 39– 46.
210. Sherman, E. Coil– globule transition in the denatured state of a small protein / E. Sherman, G. Haran // Proc national acad sci United States America. – 2006. – Vol.103, № 31. – P. 11539–11543.
211. Shnaper, S. Elevated levels of MIC– 1/ GDF15 in the cerebro– spinal fluid (CSF) of patients are associated with glioblastoma and worse outcome / S. Shnaper, I. Desbaillets, D.A. Brown et al. // Int j cancer.– 2009.– Vol. 125. – P. 2624– 2630.
212. Sienkiewicz– Jarosz, H. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients / H. Sienkiewicz– Jarosz, M. Galecka– Wolska // Neurol neurochir pol.-2009.- Vol. 43, № 2.- P. 126-133.

213. Takenaga, Y. Inhibition of Src activity decreases tyrosine phosphorylation of occludin in brain capillaries and attenuates increase in permeability of the blood–brain barrier after transient focal cerebral ischemia / Y. Takenaga, N. Takagi, K. Murotomi et al. // J cereb blood flow metab. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 1099.
214. Taomoto, K. The value of neuron specific enolase (NSE) in patients with brain tumors / K. Taomoto, T. Kokunai, T. Okuda et al. // No to shinkei.– 1987. - Vol. 39.– P.169– 178.
215. Teplyuk, N.M. MicroRNAs in cerebrospinal fluid identify glioblastoma and metastatic brain cancers and reflect disease activity / N.M. Teplyuk, B. Mollenhauer, G. Gabriely et al. // Neuro -Oncol. – 2012. – Vol.14 (6). – P.689– 700.
216. Tomkins, O. Blood– brain barrier disruption in post– traumatic epilepsy / O. Tomkins, I. Shelef, I. Kaizerman et al.// J neurol neurosur ps.– 2008.– Vol.79.– P.774–777.
217. Tompa, P. Structure and function of intrinsically disordered proteins / P. Tompa. – London; New York: Taylor & Francis Group, 2010. – 362 p.
218. Triglia **T**. Early matrix metalloproteinase-9 concentration in the first 48h after aneurismal subarachnoid haemorrhage predicts delayed cerebral ischaemia: An observational study. / Triglia T., Mezzapesa A., Martin J.C., Verdier M., et al. // Eur. J. Anaesthesiol. – 2016 .- Vol.33, №9.- P.662-669.
219. Tuor, U.I. Glucocorticoid prevention of neonatal hypoxic– ischemic damage: role of hyperglycemia and antioxidant enzymes / U.I. Tuor, C.S. Simone, R. Arellano et al. // Brain res. – 1993. – Vol. 604 (1– 2). – P. 165– 172.
220. Vartanian, G.A. Neurochemical bases of brain organic lesion pathogenesis and following recovery processes / G.A. Vartanian, M.V. Neuimina // International symposium Physiological biochemical basis brain activity. – St. Petersburg, 1994. – P. 8.
221. Vezzani, A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy / A. Vezzani, A. Friedman // Biomark med. – 2011. – Vol. 5 (5). – P. 607– 614.

222. Wang, W. Role of a neural cell adhesion molecule found in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for epilepsy / W. Wang, L. Wang, J. Luo et al. // Neurochem res. – 2012. – Vol. 37 (4). – P.819– 825
223. Wang Y., Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord. //Wang Y., Springer S. // Proc Natl Acad Sci USA – 2015– Vol.112.№31– P.9704–9709.
224. Winston, J.S. Downregulation of gelsolin correlates with the progression to breast carcinoma / J.S. Winston, H.L. Asch, P.J. Zhang et al. // Breast cancer res treat. – 2001. – Vol. 65.– P.11– 21.
225. Xu, Y. Increased placental growth factor in cerebrospinal fluid of patients with epilepsy / Y. Xu, Y. Zhang, Z. Guo et al. // Neurochem res. – 2012. – Vol. 37 (3). – P. 665– 670.
226. Yamamoto, M. Comparison of biochemical markers in cerebrospinal fluid and serum between endovascular therapy and surgery for patients with subarachnoid hemorrhage; neuron– specific enolase, S– 100B protein, basic fibroblast growth factor, and vascular endothelial growth factor / M. Yamamoto, M. Mase, M. Nisio et al. // Nagoya med j. – 2009.– Vol. 50, № 4.– P.167– 176.
227. Yoshida, T. Cytokines affecting survival and differentiation of an astrocyte progenitor cell line / T. Yoshida, M. Satoh, Y. Nakagaito et al. // Brain res dev brain res. – 1993– Vol. 76. – P.147– 150.
228. Zazulia, A.R. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage / A.R. Zazulia, M.N. Diringer, T.O. Videen et al. // J cereb blood flow metab.– 2001.– Vol. 21, №7– P.804– 810.
229. Zelenina, M. Regulation of brain aquaporins / M. Zelenina // Neurochem int. – 2010.– Vol. 57.– P.468– 488.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Шкала Глазго

Клинический признак	Характер реакции	Оценка в баллах
Открывание глаз	Спонтанное открывание	4
	В ответ на словесную инструкцию	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленная в ответ на словесную инструкцию	6
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение ("отдергивание" конечности)	5
	Нецеленаправленная в ответ на болевое раздражение ("отдергивание" со сгибанием конечности)	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические тонические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
Словесные ответы	Отсутствие двигательной активности в ответ на болевое раздражение	1
	Сохранность ориентировки; быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные непонятные слова; неадекватная речевая продукция	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

Модифицированная шкала Рэнкина

(UK-TIA Study Group, 1988)

Балл	Описание
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни, способен выполнять все повседневные обычные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности; не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, не ходит без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими телесными (физическими) потребностями без посторонней помощи
5	Глубокое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала

Шкала инсульта Национального института здоровья NIHSS
(National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T., Adams H.P., 1989)

Признак	Балл	Описание
Сознание: уровень бодрствования	0	Ясное
	1	Оглушение (заторможен, сонлив но реагирует даже на незначительный стимул – команду, вопрос)
	2	Сопор (требует повторной, сильной или болезненной стимуляции для того, чтобы совершить движение или стать на время доступным контакту)
	3	Кома (речевому контакту не доступен, отвечает на раздражения лишь рефлекторными двигательными или вегетативными реакциями)
Сознание: ответы на вопросы. Просят больного назвать месяц года и свой возраст	0	Правильные ответы на оба вопроса.
	1	Правильный ответ на один вопрос.
	2	Неправильные ответы на оба вопроса.
Сознание: выполнение инструкций. Просят больного открыть и закрыть глаза, сжать пальцы в кулак и разжать их	0	Выполняет обе команды правильно
	1	Выполняет одну команду правильно
	2	Обе команды выполняет неправильно
Движение глазных яблок	0	Норма
	1	Частичный паралич взора (но нет фиксированной девиации взора)
	2	Фиксированная девиации глазных яблок
Поля зрения. (исследуют с помощью движений пальцами, которые исследовать выполняет одновременно с обоих сторон)	0	Нет нарушений
	1	Частичная гемианопсия
	2	Полная гемианопсия
	3	Билатеральная гемианопсия

Паралич лицевой мускулатуры	0	Нет
	1	Легкий
	2	Умеренно выраженный
	3	Полный
Движения в руке на стороне пареза. Руку просят удержать в течение 10 сек в положении сгибания 90° в плечевом суставе, если больной сидит, и положении сгибания 45°, если больной лежит	0	Рука не опускается
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться
	2	Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает её против силы тяжести
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в противоположной руке (столовой инсульт). То же задание, что и в предыдущем пункте	0	Рука не опускается
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться
	2	Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает её против силы тяжести
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в ноге на стороне пареза. Больного, лежащего на спине, просят удержать в течение 5 сек ногу, поднятую (согнутую в тазобедренном суставе) под углом 30°	0	Нога в течение 5 сек не опускается
	1	Больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем нога начинает опускаться
	2	Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает её против силы тяжести
	3	Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в противоположной ноге (столовой инсульт). То же задание, что и в предыдущем пункте	0	Нога в течение 5 сек не опускается
	1	Больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем нога начинает опускаться
	2	Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает её против силы

		тяжести
	3	Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Атаксия в конечности. Пальце-носовая или пяточно-коленная пробы (атаксия оценивается в баллах лишь в том случае, когда она непропорциональна степени пареза, при полном параличе кодируется буквой «Н»*)	0	Нет
	1	Имеется или в верхней, или в нижней конечности
	2	Имеется и в верхней, и в нижней конечности
Чувствительность. Исследуется с помощью булавки, учитываются только нарушения по гемитипу	0	Норма
	1	Незначительно снижена
	2	Значительно снижена
Синдром отрицания (англ. neglect)	0	Нет
	1	Частичный
	2	Полный
Дизартрия	0	Нормальная артикуляция
	1	Легкая или умеренная дизартрия
	2	Невнятная речь
Афазия. Оценивается по речевым ответам пациента в процессе его обследования	0	Нет
	1	Легкая или умеренная афазия
	2	Выраженная афазия
	3	Мутизм

Примечание: - если признак не поддается тестированию вследствие иного неврологического дефицита, вместо балла ставится буква «Н», если признак не определяется по иной причине, вместо балла ставится буква «Х».

Шкала Karnofsky

%	Функциональная активность
100	Нормальная; жалоб и симптомов заболевания нет
90	Способен к нормальной деятельности; незначительные симптомы заболевания
80	Нормальная деятельность с усилием; присутствуют те или иные симптомы заболевания
70	Способен к самообслуживанию; способность к нормальной деятельности утрачена
60	Самообслуживание возможно, иногда требуется посторонняя помощь
50	Способность к самообслуживанию утрачена, требуется медицинская помощь
40	Инвалид; нуждается в специализированной помощи и уходе
30	Тяжелая инвалидность; нуждается в госпитализации
20	Состояние крайне тяжелое; нуждается в госпитализации и интенсивной терапии
10	Терминальное состояние
0	Смерть