

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СТАВРОПОЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕРМАКОВ  
СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ СПОНТАННОГО  
СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Карпов Сергей Михайлович

Научный консультант:  
кандидат медицинских наук  
Можейко Ростислав Александрович

Ставрополь

2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние: клинические и эпидемиологические особенности заболевания.....	12
1.2 История открытия и изучения нейроспецифических белков .....	16
1.3 Физические, химические и физиологические свойства нейроспецифических белков.....	19
1.4 Динамика уровней нейроспецифических белков и аутоантител к ним при заболеваниях центральной нервной системы.....	26
1.5 Возможности применения нейроспецифических белков для ранней диагностики и прогнозирования течения и исходов острых нарушений мозгового кровообращения .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Общая характеристика исследования .....	39
2.2 Общая характеристика пациентов .....	41
2.3 Оценка исходной степени тяжести пациентов.....	42
2.4 Параклинические методы исследования.....	44
2.5 Нейроиммунологические маркеры.....	47
2.6 Эпидемиологическое исследование .....	49
2.7 Статистическая обработка данных.....	50
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИМ БЕЛКАМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ИХ ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	51
3.1 Общая характеристика пациентов: клиническая и инструментальная оценка исходной степени тяжести и результатов лечения .....	51

3.1.1	Зависимость уровней нейроспецифических белков от тяжести пациентов	54
3.1.2	Характеристика исходов лечения пациентов	57
3.2	Характеристика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам в первые 48 часов субарахноидального кровоизлияния	60
3.3	Характеристика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам на 4-5-е сутки субарахноидального кровоизлияния	67
3.4	Характеристика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам на 7-8-е сутки субарахноидального кровоизлияния	74
3.5	Динамика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам при субарахноидальном кровоизлиянии	82
4.1	Нейроиммунные маркеры и их роль в прогнозировании течения и исходов субарахноидального кровоизлияния	89
4.2	Роль нейроспецифических белков в прогнозировании церебрального ангиоспазма и вторичных ишемических изменений головного мозга	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		109
ВЫВОДЫ		121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		123
ПРИЛОЖЕНИЕ		155

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – артериальная аневризма

Ауто-АТ – аутоантитела

ЛСК – линейная скорость кровотока

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НСБ – нейроспецифические белки

ОБМ – основной белок миелина

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПМА – передняя мозговая артерия

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СМА – средняя мозговая артерия

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ЦА – церебральный ангиоспазм

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

GCS – Glasgow Coma Scale (шкала комы Глазго)

GOSE – Glasgow Outcome Scale Extended (расширенная шкала исходов Глазго)

NMDA GluNR2A – субъединица GluNR2A N-Methyl-D-Aspartate 2A-рецептора

mRS – modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина)

NIH SS – шкала инсульта национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale)

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Как свидетельствуют данные литературы, частота встречаемости субарахноидального кровоизлияния (САК) достигает 25 случаев на 100000 населения в год (Олейник А.А. и соавт., 2020; Иванцов О.А. и соавт., 2018; Крылов В.В. и соавт., 2016; Иванов А.Ю. и соавт., 2016; Rouanet C. et al., 2019; Murayama Y. et al., 2016; Higashida R.T. et al., 2007). Наибольшую распространенность представляет вариант САК аневризматической этиологии. Составляя до 10% всех острых нарушений мозгового кровообращения, аневризматические субарахноидальные кровоизлияния занимают первое место по уровню инвалидизации и летальности, достигающей 45%, несмотря на внедрение современных диагностических и лечебных методик, малоинвазивных хирургических вмешательств (Горощенко С.А. и соавт., 2018; Крылов В.В. и соавт., 2016; Рожченко Л.В. и соавт., 2016; Скворцова В.И. и соавт., 2012; Терехов В.С. и соавт., 2011; Alanen M. et al., 2018; Bederson J.V. et al., 2009). Высокие показатели летальности и инвалидизации обусловлены одним из наиболее тяжелых и частых осложнений САК, которым является церебральный ангиоспазм, в свою очередь приводящий в 30-70% случаев к образованию очагов инфаркта (вторичного ишемического инсульта) головного мозга (Васильева И.Г. и соавт., 2013; Попова Т.Ф. и соавт., 2012; Зубков Ю.Н. и соавт., 1999; Mir D. et al., 2014).

В настоящее время в литературе доступно достаточно сведений о предикторах развития церебрального ангиоспазма и прогностической ценности клиничко-неврологических и рентгенологических (в том числе эндоваскулярных) методов. Внедрены в клиническую практику малоинвазивные эндоваскулярные методы хирургического лечения, тем не менее, мониторинг результатов лечения характеризуется достаточно высоким уровнем летальных исходов. Кроме того, наиболее часто используемые в дебюте САК методы нейровизуализации, в

частности мультиспиральная компьютерная томография без перфузионного режима, оказываются не эффективными, так как на столь раннем этапе морфологический субстрат инсульта только начинает формироваться, поэтому проблему выбора адекватной лечебной тактики и ее своевременного начала по-прежнему нельзя считать решенной.

#### Степень разработанности темы исследования

В последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика цереброваскулярных заболеваний, включающая определение нейроспецифических белков (НСБ) и аутоантител (ауто-АТ) к ним – биологически активных молекул, специфичных для нервных тканей (Алексеева Т.М. и соавт., 2020; Топузова М.П. и соавт., 2020; Головина Н.П. и соавт., 2015; Скоромец А.А. и соавт., 2009; Скворцова В.И. и соавт., 2005; Kerz T. et al., 2016; Yokobori S. et al., 2013; Zaheer S. et al., 2012; Whiteley W. et al., 2012). В приведенных исследованиях показан характер иммунологических изменений на фоне острой и хронической патологии головного мозга. Однако применительно к аневризматическому САК, на сегодняшний день имеется существенно меньше исследований, отражающих динамику НСБ и аутоантител к ним. Ввиду изложенного выше, актуальным является изучение возможности прогнозирования выраженного церебрального ангиоспазма и определение показаний для применения нейроинтервенционных методов его профилактики, основываясь на изменениях в динамике нейроиммунных маркеров.

Учитывая высокое не только медицинское, но и социальное значение аневризматического субарахноидального кровоизлияния, целесообразным является клиничко-лабораторное обоснование применения, проверка прогностической ценности определения аутоантител к нейроспецифическим белкам в плазме крови у пациентов с САК, а также создание алгоритма их применения в зависимости от клинической ситуации.

## Цель исследования

Улучшить исход лечения пациентов с аневризматическим САК путем внедрения в клиническую практику определения аутоантител к нейроспецифическим белкам в плазме крови.

## Задачи исследования

Оценить уровни аутоантител к нейроспецифическим белкам в остром периоде субарахноидального кровоизлияния и динамику их изменений.

2. Определить роль аутоантител к нейроспецифическим белкам в прогнозировании течения и исходов субарахноидального кровоизлияния.

3. Оценить результаты количественного анализа уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам в динамике для прогнозирования церебрального ангиоспазма и вторичных ишемических изменений головного мозга.

4. Разработать алгоритм применения количественного анализа аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве маркера осложнений аневризматического САК.

## Научная новизна исследования

Произведена оценка уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, а также дана характеристика их динамики в зависимости от степени тяжести и развития осложнений заболевания.

Установлена роль аутоантител к нейроспецифическим белкам в определении прогноза течения и исхода лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Дано обоснование применению аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

В отличие от работ Скворцовой В.И., Yokobori S. Whiteley W., определявших нейроспецифические белки (являющиеся антигенами), показана эффективность динамического определения аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с церебральным ангиоспазмом, вызванным субарахноидальным кровоизлиянием.

Разработан алгоритм применения аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве дополнительного критерия для определения показаний к интервенционным методам лечения церебрального ангиоспазма.

### Теоретическая и практическая значимость

Разработан алгоритм использования оценки уровней нейроспецифических белков и аутоантител к ним для прогнозирования развития осложнений аневризматического САК, который позволит значительно улучшить качество нейрохирургической помощи населению, расширит возможности практического врача в выборе способа лечения аневризматического САК со значительным экономическим эффектом.

Применение полученных в ходе исследования данных способно расширить показания к определению уровней аутоантител к НСБ у пациентов с нарушением сознания для контроля неврологического статуса и определения показаний к применению нейроинтервенционных методов лечения церебрального ангиоспазма.

Обосновано использование титра аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве дополнительного критерия стратификации риска осложнений аневризматического САК.



## Методология и методы исследования

Дизайн исследования основан на проспективном анализе результатов лечения 100 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, в условиях Регионального сосудистого центра Ставропольской краевой клинической больницы. Методология диссертационной работы направлена на изучение динамики уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам и выявление ее взаимосвязи с клинической, инструментальной тяжестью состояния пациентов, а также связи уровней аутоантител с исходами лечения и риском развития осложненного течения САК.

## Положения, выносимые на защиту

Уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови связан со степенью тяжести патологического процесса, риском развития тяжелого церебрального ангиоспазма и исходами лечения.

2. Использование определения уровней аутоантител к НСБ может являться дополнительным динамическим критерием оценки течения аневризматического САК.

3. Комплексное определение аутоантител к нескольким НСБ позволяет прогнозировать возможные осложнения и исходы заболевания.

## Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы и результаты исследования представлены на XVI Межрегиональной научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы диагностической и интервенционной радиологии (рентгенохирургии)» (г. Владикавказ, 2016 г.); XVII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием

«Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 г.); Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология» (Ставрополь, 2018 г.); Втором Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, 2018 г.); 16-ом Азиатско-Тихоокеанском конгрессе неврологов (Южная Корея, Сеул, 2018 г.); Конференции нейрохирургов Северо-Кавказского Федерального округа (Кисловодск, 2019 г.); XVIII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); XXIV Всемирном конгрессе неврологов (Дубай, 2019 г.); XIX Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения. Часть 1. Конференция молодых ученых» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Базовые результаты и научные положения были высказаны и презентованы на 9 научно-практических конференциях. Апробация диссертационного исследования была проведена на расширенном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России от 29 января 2021 г., протокол №16. Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета, протокол №79 от 23.01.2019 г.

#### Личный вклад автора

Автором лично проведено проспективное исследование, заключавшееся в отборе пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием аневризматической этиологии; произведен забор биологического материала; произведена оценка неврологического статуса в динамике; интерпретированы результаты инструментальных методов исследования. Проанализированы литературные данные, выполнен сбор и статистическая обработка полученного материала, написаны статьи, диссертация и автореферат.

## Публикации

По полученным материалам опубликовано 13 работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

## Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения и нейрохирургического отделения ГБУЗ СК «СККБ» г. Ставрополя, неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя, кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 169 листах машинописного текста; состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Во второй главе представлена характеристика методов исследования, использованных при выполнении работы; в третьей и четвертой – результаты исследования. Список литературы содержит 250 работ, в том числе 97 отечественных и 153 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 30 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние: клинические и эпидемиологические особенности заболевания

Болезни сосудов головного мозга вследствие широкого распространения и тяжелых последствий являются значительной медико-социальной проблемой в Российской Федерации и во многих государствах (Сапин М.Р. и соавт., 2008; Сергеева С.П. и соавт., 2010; Нечунаева Е.В. и соавт., 2011; Hallenbeck J. et al., 2006; Meier-Ruge W. et al., 2010; Ziv Y. et al., 2007).

В структуре острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) занимает одну из ключевых позиций. Такая патология имеет высокий процент (около 45%) показателей инвалидизации и летальности. На протяжении недели после субарахноидального кровоизлияния у 70% пациентов может наблюдаться существенное сужение просвета сосудов, которое описывается как церебральный ангиоспазм (ЦА). Признаком ангиоспазма считается наличие у 25-30% заболевших людей отсроченного ишемического неврологического дефицита, что приводит к стойкой неврологической дисфункции или летальному исходу (Герасимова М.М. и соавт., 2007; Гайдар Б.В. и соавт., 2008; Головина Н.П. и соавт., 2015; Батулин В.А. и соавт., 2016; Белоконов О.С. и соавт., 2016; Kerz T. et al., 2016; Becker K. et al., 2010; Bederson J.V. et al., 2009; Whiteley W. et al., 2008).

В Ставропольском крае средняя заболеваемость ОНМК составила 327,26 на 100000 населения в год, ишемическим инсультом – 276,55 на 100000 человек, а САК – 8,66 на 100000 в год.

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние – патология со значительными региональными колебаниями заболеваемости во всем мире. Самой высокой по заболеваемости САК страной является Финляндия, где данный показатель составляет 22,5 пациентов на 100000

жителей. Противоположная картина наблюдается в Китае, где заболеваемость составляет 2 пациента на 100000 населения. В США частота встречаемости САК достигает 14,5 пациентов на 100000 населения, а в Российской Федерации – 8-9 на 100000 населения. Тем не менее, с учетом того, что от 15% до 30% летальных исходов наступает до поступления в стационар, реальная частота аневризматического САК, вероятно, выше (Белоконь О.С. и соавт., 2016; Carlson A.P. et al., 2009; Connolly Jr E.S. et al., 2012).

В Ставропольском крае заболеваемость САК с 2015 по 2019 гг. составила 8,86 на 100000 населения в год. Изучаемый показатель подвержен колебаниям за период наблюдения в пределах 2‰ с тенденцией к снижению в 2019 г.

По различным оценкам 30-дневная летальность составляет около 35%, с высокой степенью утраты трудоспособности среди выживших (треть из которых нуждаются в постоянном уходе, а треть пациентов не могут вернуться к прежней трудовой деятельности) (Rouanet C. et al., 2019).

В последние десятилетия, ввиду значительного прогресса в способах исключения из кровотока церебральных аневризм (Сербиненко Ф.А. и соавт., 1974; Хилько В.А. и соавт., 1982), удалось добиться некоторого снижения смертности, что подтверждает метаанализ D. Nieuwkamp (2009 г.), показавший, что в период с 1973 по 2002 год смертность пациентов снизилась на 17% (Nieuwkamp D.J. et al., 2009).

Факторы риска развития аневризматического САК включают женский пол, возраст, курение, артериальную гипертензию, злоупотребление алкоголем, использование симпатомиметических препаратов, артериальные аневризмы (АА) у родственников или САК (более двух родственников первой степени), а также некоторые генетические состояния (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Элерса-Данлоса IV типа) (Manoel A.L. et al., 2015).

Несмотря на патогномичную клиническую картину («кинжальную» головную боль, тошноту, рвоту), «золотым» стандартом в диагностике субарахноидального кровоизлияния является мультиспиральная компьютерная

томография. В первые 12 часов после САК чувствительность МСКТ составляет от 98% до 100%, снижаясь до 93% через сутки от дебюта (Van der Wee N. et al., 1995) и от 57% до 85% через шесть дней после САК. Диагностическая люмбальная пункция должна быть выполнена, если при выполнении компьютерной томографии САК не верифицирован, но клинически диагноз нельзя исключить (Van der Wee N. et al., 1995).

Микрохирургическое клипирование и эндоваскулярная окклюзия являются наиболее часто применяемыми методами выключения церебральной аневризмы из кровотока, направленными на снижение риска повторного разрыва аневризмы. При эндоваскулярной окклюзии производится катетеризация аневризмы микрокатетером (бедренным или радиальным доступом), через который в полость АА происходит доставка отделяемых микроспиралей, которые индуцируют тромбоз в полости аневризмы, чем и достигается ее выключение из кровотока. Микрохирургическое клипирование заключается в наложении сосудистого титанового клипса поперек шейки аневризмы (Alanen M. et. al., 2018; Egeto P. et. al., 2018).

Результаты метаанализа Р. Egeto (2018 г.), показали, что микрохирургическое клипирование обеспечивает лучшие результаты с точки зрения снижения рисков повторного кровоизлияния и радикальности выключения церебральной аневризмы из кровотока. В то же время эндоваскулярная окклюзия является лучшей хирургической методикой с точки зрения минимального риска послеоперационных осложнений, а также более высокой частоты благоприятных исходов (по модифицированной шкале Рэнкина) и реабилитации (Egeto P. et al., 2018).

В случае осложненного течения аневризматической болезни головного мозга (при развитии САК), современные методы лечения позволяют значительно снизить риск повторного (часто фатального) кровоизлияния. Излившаяся в дебюте кровоизлияния кровь, находящаяся в цистернах и желудочковой системе, часто способствует возникновению церебрального ангиоспазма, одного из самых

грозных осложнений САК, проблему которого на современном этапе развития медицины нельзя считать решенной (Белоконь О.С. и соавт., 2016).

Церебральный ангиоспазм – это преходящее сужение сегментов церебральных артерий, находящихся в субарахноидальном пространстве, в течение нескольких суток после САК, вызванное действием продуктов распада крови (Крылов В.В. и соавт., 2011). Частота регистрации ЦА при церебральной ангиографии варьирует от 30 до 70% (Hatiboglu M.A. et al., 2008).

Длительная история изучения церебрального ангиоспазма, берущая начало с работы А. Ескер (1951), показавшего при выполнении ангиографического исследования наличие ЦА, как функционального патологического состояния (Ескер А. и соавт., 1951) и полученных следом за его открытием сведениях, свидетельствующих о воспалительных реакциях, приводящих к вторичному ишемическому повреждению головного мозга (Heros R.C. et al., 1976) до предложенных в последние два десятилетия теорий, базирующихся на повреждении эндотелия, приводящего к дисбалансу синтеза эндотелиальных факторов дилатации, ключевым из которых является оксид азота (NO), и продукцией вазоконстриктора – эндотелина (Pluta R. et al., 2005).

Таким образом, получаемые в ходе новых исследований результаты способствуют разработке новых концепций и стратегий диагностики и лечения церебрального вазоспазма. Ввиду вышеизложенного, изучение роли иммунологических расстройств в патогенезе ЦА является особенно актуальным.

Решить данную проблему можно совершенствованием диагностики состояния церебральных структур, которая будет способствовать повышению уровня качества стратификации больных по степени тяжести в остром периоде ОНМК с реализацией индивидуального терапевтического подхода (Зозуля Ю.А. и соавт., 2001; Панунцев В.С. и соавт., 2003; Полетаев А.Б. и соавт., 2003; Bieber A.J. et al., 2001; Gilhus N.E. et al., 2011; Zaheer S. et al., 2012; Barbieri A. et al., 2013; Bharosay A. et al., 2013; Hjalmarsson C. et al., 2014; Purrucker J.C. et al., 2014 )

Необходимо обратить внимание, что в условиях амбулатории не всегда имеется возможность использовать современное дорогостоящее оборудование и методики. Такая же ситуация может наблюдаться в специализированных учреждениях и отделениях, которые не имеют прямого отношения к неврологическим стационарам (Kerz T. et al., 2016). Применяемые в дебюте инсульта методы нейровизуализации выполняются без перфузионного режима, что снижает их эффективность (Батурин В.А. и соавт., 2017; McDougall C.G. et al., 2014; Turk A.S. et al., 2016).

Исходя из вышеуказанного, представляется перспективным применение маркеров, свидетельствующих о повреждении ткани мозга, которые можно достаточно легко определить в сыворотке крови пациента на ранних этапах ОНМК. Имеющиеся в доступной литературе данные по представленной проблеме являются неполными и противоречивыми (Клименко Л.Л. и соавт., 2016; Bharosay A. et al., 2013; Hjalmarsson C. et al., 2014; Purrucker J.C. et al., 2014; Zaheer S. et al., 2012; Salama I. et al., 2008).

## 1.2 История открытия и изучения нейроспецифических белков

Нервная, гуморальная и иммунная системы осуществляют поддержание гомеостаза в организме и координируют взаимодействие с другими органами и системами (Davis S.M. et al., 2004). Аутоиммунные поражения головного мозга занимают одну из ведущих позиций среди всех заболеваний нервной системы и могут возникать также и при острых и хронических повреждениях головного мозга (Becker K. et al., 2010).

Известно, что иммунологическая толерантность к ткани головного мозга отсутствует. В связи с этим головной мозг при повреждении гематоэнцефалического барьера может быть рассмотрен организмом как «пришелец» (Батурин В.А. и соавт., 2017).



Анализ состояния эндотелия сосудов головного мозга важен с той точки зрения, что он является одной из ключевых структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в результате изменения проницаемости которого запускается каскада аутоиммунных ответов в головном мозге (Amantea D. et al., 2009). Поэтому, исследование нейроспецифических маркеров (и антигенов, и аутоантител к ним) определено как важное направление современных исследований.

Из группы нейроспецифических белков достаточно известными считаются: белок S100, являющийся маркером повреждения астроцитов; нейронспецифическая енолаза - маркер повреждения нейронов; основной белок миелина (ОБМ), являющийся маркером повреждения олигодендроцитов. Увеличение количества НСБ в плазме характеризует повреждение нервной ткани и помогает дать правильную прижизненную оценку состояния головного мозга (Нечунаева Е.В. и соавт., 2011; Amantea D. et al., 2009).

Наиболее изученным НСБ считается белок S100, который достаточно широко применяется в лабораторной практике. В последние годы открыто еще несколько веществ, входящих в эту группу. Сейчас в семейство S100 входит более 20 видов белковых веществ (Netto C.V. et al., 2006; Donato R. et al., 2013 ). Датой открытия белка S100 принято считать середину прошлого века. В 1965 году известные исследователи Б. Мур и Мак-Грегор, выполняя свои исследования, осуществили сравнительный анализ белковых веществ нервной ткани мозга и ткани печени быка, имеющих водорастворимую природу. Результаты исследования превзошли все ожидания ученых. Выявленное различие на белковых картах авторы обозначили как специфический белок Мура. Затем белку было присвоено другое название, а именно белок S100. Второе название пептид получил за свою способность оставаться даже в 100%-ном насыщенном растворе  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , имеющем pH 7,2 (от лат. S100: «Soluble in 100%»). Выявленный белок высаливался при pH 4,2.

Через некоторое время белок S100 был выделен из нервной ткани животных других видов и человека. В других тканях организма этот пептид содержался в очень небольших концентрациях (Краснов А.В. и соавт., 2012; Moore V. et al., 1965; Kligman D. et al., 1985) То есть этот пептид не был в полном смысле слова нейроспецифичным антигеном и входил в мультигенное суперсемейство (Michetti F. et al., 2012).

У человека белок S100 был впервые выделен из спинномозговой жидкости у пациентов с подтвержденным диагнозом демиелинизирующего заболевания (рассеянным склерозом) в фазе обострения (Michetti F. et al., 1980). При проведении дальнейших исследований белок S100 был обнаружен при различных воспалительных, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях. На основании этого исследователи стали считать, что вышеупомянутый белок выполняет в организме роль маркера повреждения центральной нервной системы (Michetti F. et al., 1979; Schmidt S. et al., 1998).

В середине девятнадцатого века, а точнее в 1854 году, в результате многолетних исследований, выполненных в Германии Рудольфом Вирховым, был открыт миелин. Через столетие было установлено, что миелин представляет собой не что иное, как агломерацию цитоплазматических мембран глиальных клеток. Эти агломерации разрастались, переплетались и покрывали чувствительные или двигательные отростки нейронов. У лабораторных крыс в миелине метаболизм белковых веществ отличался в различные периоды онтогенеза. Например, количество основного белка миелина было наибольшим у половозрелых и инфантильных животных, минимальным – у старых, при этом разница максимумов и минимумов составляла примерно 3-4 раза (Ушакова Г.А. и соавт., 2014; Buttermore E.D. et al., 2013; Harauz G. et al., 2013).

В последнее время исследователи описывают нейроспецифические белки в количестве более двух сотен, однако сведения о многих из них представлены сообщениями только некоторыми физико-химическими и антигенными свойствами. В тканях мозга находится большое количество регуляторных белков

(нейропептидов), которые частично идентифицированы. Пептиды нервной ткани можно классифицировать по функциональным и химическим свойствам на следующие группы (Narauz G. et al., 2009):

1. Неферментные нейроспецифические  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающие белки.
2. Неферментные белки, ответственные за процессы адгезии и межклеточного узнавания.
3. Нейроспецифические белки – ферменты.
4. Секретируемые регуляторные и транспортные белки.
5. Белки миелина.
6. Белки глии.

Для определения в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови количества НСБ разработаны и достаточно успешно используются в клинических лабораториях следующие методы, которые обладают высокой чувствительностью: EIA, ELISA, IRMA, LIA, ECLIA, а также спектроскопия и Вестерн-блот (Жукова Н.В. и соавт., 2014).

Исходя из вышеизложенного представления о нейроспецифических белках, во время индукции стресс-реализующих механизмов при патологическом процессе может происходить активация аутоиммунных механизмов и, как следствие, образование аутоантител к НСБ, которые могут действовать против них, способствуя или препятствуя усугублению патологического процесса.

### 1.3 Физические, химические и физиологические свойства нейроспецифических белков

Химическая структура S100 позволяет отнести его к группе  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающих пептидов. В некоторых ситуациях он может давать соединения с цинком и медью (Heizmann C.W. et al., 1998). Это гетерогенные кислые белки. Несмотря на многообразие молекул белка, выделяют две главные фракции: S100A

и S100B. В эти фракции в качестве субъединиц входят, соответственно  $\alpha\alpha$  и  $\alpha\beta$  (Батурин В.А. и соавт., 2017).

Из аминокислот в составе пептида были выявлены глутаминовая и аспаргиновая кислоты, фенилаланин, а также в малом количестве триптофан, пролин и тирозин (Краснов А.В. и соавт., 2012). Белок S100 имеет небольшую молекулярную массу до 21 кДа, а также три подтипа, которые включают в себя  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи. Разные вариации субъединиц способствуют формированию гомодимерных форм ( $\alpha$ - $\alpha$ ,  $\beta$ - $\beta$ ) и гетеродимерных форм ( $\alpha$ - $\beta$ ) (Сзепген А.К. и соавт., 2012).

S100B является универсальным вторичным внутри- и внеклеточным мессенджером. Первоначально изучаемый пептид относили к маркерам патологии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В последнее время его перестали считать нейроспецифичным маркером ГЭБ на основании многочисленных современных данных (Жукова Н.В. и соавт., 2015).

Функциональная роль белка S-100 заключается в основном в следующем (Жукова Н.В. и соавт., 2014):

1. Образуя комплекс с ДНК-протеинами, вызывает депрессию матричной активности ДНК.
2. Активно метаболизируясь, является связующим началом между нейронами и глией.
3. Конкурирует с актиноподобными белками филаментов за ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в период проведения нервного импульса.
4. При соединении ионов  $\text{Ca}^{2+}$  с белком S100, он изменяет свою конформацию, ионные каналы в синаптических мембранах становятся открытыми для транспорта  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ .
5. Участвует в процессах формирования и хранения памяти.

В клеточной цитоплазме S100B присутствует в двух формах: свободной и связанной. Пептид в основном входит в состав мембран, centrosom, промежуточных филаментов и микротрубочек, при разрушении которых белок

выходит в клеточное и околоклеточное пространство (Sorci G. et al. 2003; Donato R. et al., 2013).

Первоначально белок S100 был обнаружен в клетках нейроглии и в незначительном количестве в ядрах нейронов (Hyden H. et al., 1966). Исследователи расходились во мнении: образование антигена S100 осуществляется в нейронах или нет (Hansson H.A. et al., 1975; Haglid K.G. et al., 1976; Cocchia D. et al., 1979).

Результаты современных исследований свидетельствуют, что S100 обладает 20 мономерами. В нейроглиальных клетках было выявлено 2 вида: S100 $\alpha$ 1 $\beta$  и S100 $\beta$  $\beta$ . В других клетках и тканях организма в незначительной концентрации пептид также может находиться, но его содержание в них значительно меньше по сравнению с его уровнем в ткани мозга. Таким образом, эти данные позволили исследователям заключить, что происхождение пептида нейроэктодермальное (Болдырев А.А. и соавт., 2010; Храпов Ю.В. и соавт., 2013; Жукова Н.В. и соавт., 2015; Zimmer D.V. et al., 1995).

Образование белка осуществляется в зрелых астроцитах (Heizmann C.W. et al., 2002). Тем не менее, способность нахождения пептида за пределами нейроглии считается до настоящего времени дискуссионным моментом (Максимова М.Ю. и соавт., 2011).

Для эффективного взаимодействия астроцитов достаточно небольшого количества S100B. Между тем, в нервной ткани головного мозга содержание белка в сто тысяч раз больше. Растворимые белки мозга на 90% представлены этим пептидом, поэтому теория о глиоспецифичности пептида была опровергнута в последнее время (Xiong Z. et al., 2000).

Период полужизни белка S100 составляет 12 дней. Основная его масса сосредоточена в цитоплазме (85%) и только 15% в мембранных структурах (Батурин В.А. и соавт., 2017).

Средний уровень пептида в сыворотке крови людей составляет около 54 нг/л, но он не должен быть более 90 нг/л. Пол человека и сезон года не оказывают

заметного влияния на изменение содержания пептида в крови (Morera-Fumero A.L. et al., 2013). Выходом пептида в кровь сопровождается патологическое состояние астроцитов (Goncalves C.A. et al., 2008). При воспалении нервной ткани рекомендуется использовать пептид в роли аналога С-реактивного белка (Sen J. et al., 2007). Возраст человека может влиять на содержание S100B в сыворотке крови как в прямой, так и в обратной связи (Portela L. et al., 2002).

Синтез белка активизируется под воздействием на нервные клетки интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора BDNF,  $\beta$ -амилоида, антидепрессантов, угнетается – эпидермальным фактором роста EGF и интерлейкином- $\gamma$  (ИЛ- $\gamma$ ) (Donato R. et al., 2013a).

Гемолиз эритроцитов различной этиологии не влияет существенно на содержание в сыворотке крови S100B. Таким образом, этот белок можно считать маркером изменения ГЭБ, а не только ткани головного мозга (Donato R. et al., 2013a; Donato R. et al., 2013b).

S100B может вызывать гибель нервных клеток в условиях окислительного стресса (Vincent A.M. et al., 2007). В других ситуациях пептид может вызывать пролиферацию, дифференциацию, миграцию клеток, а также замедлять их гибель (Ghanem G. et al., 2001; Riuzzi F. et al., 2006; Brozzi F. et al., 2009; Lin J. et al., 2010; Sahoo N. et al., 2010; Bianchi R. et al., 2011; Zhang L. et al., 2011).

S100B контролирует функцию ферментов благодаря участию в передаче нервных импульсов, поэтому этот белок влияет в мозге на обмен энергии, кальция, на функцию клеток цитоскелета, клеточный цикл, транскрипцию, подвижность клеток, секреторные процессы и структуру биомембран (Краснов А.В. и соавт., 2012; Sedaghat F. et al., 2008; Steiner J. et al., 2011).

Белок S100B влияет на процессы обучения человека или животных, формирования эмоций и памяти, адаптационных функций организма. Все это свидетельствует об участии этого белкового вещества в развитии и становлении функций высшей нервной деятельности организма млекопитающих (Marks A., 1990).

Результаты многолетних исследований позволяют заключить, что белок S100B участвует в поддержании функционального гомеостаза нейронов за счет индуцирования реакции между рецепторами и лигандами (гамма-аминомасляная кислота, серотонин и норадреналин, дофамин). Физиологическое влияние белка на нервную ткань зависит от его дозы в организме. Растворы с пептидом в концентрации меньше 105 нг/мл активизируют генез, рост, трофику нейронов, синтез антиапоптотического белка, размножение астроцитов, которые уменьшают количество глутамата в окружающих тканях. Увеличение содержания пептида с одновременным увеличением количества кальция вызывают следующие эффекты в нервной ткани мозга: нейротоксический, цитотоксический, индукцию индуцибельной синтазы оксида азота iNOS, активизацию интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), а также фактора некроза опухоли- $\alpha$  (Дербенева О.А. и соавт., 2013; Кадырова И.А. и соавт., 2015; Hu J. et al., 1997; Heizmann C.W. et al., 2002; Bierhaus A. et al., 2005; Kovesdi E. et al., 2010; Bianchi R. et al., 2011; Zhang L. et al., 2011; Donato R. et al., 2013a; Donato R. et al., 2013b).

Таким образом, физиологические эффекты S100B подобны эффектам противовоспалительных цитокинов. Результаты некоторых исследований позволяют заключить, что этот белок можно успешно использовать в роли маркера для оценки некоторых процессов в организме млекопитающих: пролиферации и дифференциации клеток нервной ткани. Также количество белка зависит от воспалительных и дегенеративных процессов, которые появляются при патологических нарушениях, возникающих в центральной нервной системе, периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе и иммунной системе организма (Жукова Н.В. и соавт., 2014).

Основной белок миелина (ОБМ) считается большинством авторов моноспецифическим пептидом миелиновой оболочки нервных отростков. Кроме того, ОБМ может выступать в качестве основного поверхностного антигена, который расположен на поверхности плазматической мембраны клеток олигодендроглии в центральной нервной системе организма. ОБМ является катионным

белком, имеющим около 10 трекров. ОБМ в наибольших количествах присутствует в зоне наименьшего соприкосновения мембран олигодендроцитов и аксона. В этом же месте большая концентрация сфинголипидов. Основной белок миелина в определенных условиях образует комплексы с додецилсульфатом натрия, которые являются нерастворимыми (Amantea D. et al., 2009).

Масса ОБМ составляет около 30 кДа. Он тесно контактирует со сфинголипидами, с фосфатидилсеринем, а также с холестерином (Carnegie P.R. et al., 1971; Orellana J.A. et al., 2012; Buttermore E.D. et al., 2013).

ОБМ является сложным белком, в него входит более 170 аминокислот. Около 30% этих аминокислот считаются заряженными, 52 % считаются гидрофобными (Harauz G. et al., 2013). В ОБМ пептиды обладают достаточно большой степенью гомологии, так как у животных разных видов в ОБМ одинаковые аминокислоты в 80-90% случаев (Rübsamen R. et al., 1994; Meier-Ruge W. et al., 2010; Harauz G. et al., 2013). Между человеком и быком выявлены отличия в положениях некоторых аминокислот, между человеком и крысой – по 40 аминокислотам. Основные аминокислоты составляют основу ОБМ, например аргинин, лизин и гистидин. Структурно они расположены на пептидной цепи через примерно равные промежутки. Благодаря этой особенности происходит электростатическое взаимодействие липидов и белков (Meier-Ruge W. et al., 2010).

Считается, что структурно миелин очень похож на липиды. В результате реакции он может вступать в прочные связи с анионными липидами (Harauz G. et al., 2009; Harauz G. et al., 2013). Миелин – это погруженное в слой липидов множество пептидов (Kolotushkina E. et al., 2000).

Основной миелиновый белок у крыс состоит на треть из миелина и может находиться в четырех изоформах, имеющих молекулярную массу в диапазоне 14 - 21,5 кДа. В организме человека не обнаружены аналоги этим изоформам (Ушакова Г.А. и соавт., 2014; Kolotushkina E. et al., 2000; Meier-Ruge W. et al., 2010; Nawaz S. et al., 2013; Harauz G. et al., 2013; Vassall K.A. et al., 2013; Yarim G.F. et al., 2013).



Основной белок миелина считается маркером изменений в олигодендроцитах, так как при разрушении миелиновой оболочки из олигодендроцитов происходит выделение ОБМ, что определяет его появление и значимое повышение в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (Корнева Е.А. и соавт., 2013; Созаева Д.И. и соавт., 2014).

NMDA-рецептор – ионотропный рецептор глутамата, который селективно связывает N-метил-D-аспартат. По строению он является полимером из 4 субъединиц: 2 подтипа NR1 и 2 подтипа NR2. Около 15 лет назад был выделен класс субъединиц – NR3. Важную роль в функционировании NMDA-рецепторов играет ион магния, который в неактивированный период закрывает канал рецептора (Алексеева Т.М. и соавт., 2020).

При деполяризации постсинаптической мембраны, на которой находится рецептор, ион магния удаляется, при этом в синаптическую щель поступает глутамат, что влечет за собой открытие ионного канала и приток в клетку ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , а ионы  $\text{K}^+$  выходят из клетки. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , вошедшие через канал, приводят к активации протеинкиназы, что завершается ее аутофосфорилированием и фосфорилированием ряда белков нейрона-реципиента (Campro S.G. et al., 2009). Данный процесс играет важную роль в процессах памяти и обучения. Предложены теории, указывающие что NMDA-рецепторы могут являться активаторами перехода режимов сон-бодрствование (Петров А.М. и соавт., 2012).

Во время внутриутробного и постнатального развития головного мозга могут возникать изменения в конструкции рецептора (Groc L. et al., 2007).

Экспрессия NMDA-рецепторов происходит в нейронах центральной нервной системы, а также может происходить в эпителиальных клетках и олигодендроцитах, но в значительно меньшем объеме (Karadottir R. et al., 2005). Также NMDA-рецепторы выполняют контроль синаптической пластичности (Алексеева Т.М. и соавт., 2020), связаны с функциями обучения и памяти. Выделяют два основных семейства рецепторов NMDA: ионотропные (iGluR) и

метаботропные рецепторы глутамата (mGluR). Оба вида рецепторов активирует глутамат (Levite M. et al., 2014).

NMDA-iGluR является гетероолигомером, состоящим из NR1 и NR2 субъединиц, ответственных за инициирование многих форм синаптической пластичности в различных областях мозга. В детском возрасте отмечается преобладание NR2B субъединицы, объясняющее большую пластичность головного мозга, чем у взрослых (Li F. et al., 2009).

#### 1.4 Динамика уровней нейроспецифических белков и аутоантител к ним при заболеваниях центральной нервной системы

Диагностические методы, которыми располагает медицина в современных условиях, позволяющие установить изменения в головном мозге на самых ранних этапах заболевания, являются малодоступными в многопрофильных стационарах и не всегда специфичными (Скворцова В.И. и соавт., 2005; Баранова О.А. и соавт., 2011).

В роли маркера различных нарушений головного мозга наиболее изученным считается белок S100, который активно применяют в оценке изменений головного мозга, в том числе при оперативных вмешательствах. Количество этого белка в сыворотке крови в нормальных условиях составляет менее 0,2 мкг/л. Увеличение уровня пептида более 0,5 мкг/л свидетельствует о развитии у больного различных церебральных осложнений в периоде после операции (Сидельников С.Г. и соавт., 2009; Hajducova L. et al., 2015).

Патология нервной ткани обуславливает активизацию синтеза белка S100, который появляется в большом количестве в сыворотке крови. Этому способствует нарушение проницаемости ГЭБ. Прекращение или торможение патологического процесса в нервной ткани почти сразу же отражается на содержании пептида в сыворотке крови. Это обусловлено тем, что белок разрушается в течение очень короткого времени (30 минут), поэтому пептид

считается эффективным маркером патологического состояния нервной ткани мозга (Peltola J. et al., 2001; Reiber H. et al., 2001; Mehta S.S. et al., 2010). Его количество в сыворотке крови отражает степень тяжести патологического процесса в нервной системе. Повышение содержания маркера считается признаком неблагоприятного исхода заболевания (Шанько Ю.Г. и соавт., 2013).

В процессе воздействия патогенных факторов в головном мозге возникает воспалительная реакция, а также существенно повышается проницаемость ГЭБ, что может способствовать формированию в нем при травме аутоиммунного ответа (Mc Alister A.K. et al., 2009).

В последние годы появились убедительные данные о нарушении гематоэнцефалического барьера с последующим развитием аутоиммунных процессов, в частности, к белку S100B (Грудень М.Л. и соавт., 2018; Kuvacheva N.V. et al., 2013; Koh S.X.T. et al., 2014; Monbailliu T. et al., 2017).

В настоящее время белок S100B и аутоантитела к нему рассматриваются в качестве маркеров стабильности гематоэнцефалического барьера и функций мозга при цереброваскулярных болезнях и нейродегенеративных заболеваниях (Базарная Н.А. соавт., 2006; Пинелис В.Г. и соавт., 2008; Скоромец А.А. и соавт., 2009; Сорокина Е.Г. и соавт., 2010; Rothermundt M. et al., 2003; Kleindienst A. et al., 2006; Ellis E.F. et al., 2007; Chekhonin V.P. et al., 2012).

Уровень S100 характеризует масштаб патологического повреждения нервной ткани мозга и считается прогностическим маркером исхода заболевания. В 2014 году впервые способ определения белка в диагностике и прогнозировании исходов черепно-мозговых травм в качестве дополнительного критерия был предложен Е.А. Сосновским (Шанько Ю.Г. и соавт., 2013; Rainey T. et al., 2009; Wolf H. et al., 2014).

Считается, что повышение содержания S100B в сыворотке крови при черепно-мозговой травме наблюдается в результате структурно-функциональных изменений, происходящих в глиальных клетках мозга, а также вследствие увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (Hu J. et al., 1997;

Ellis E.F. et al., 2007). Увеличение количества S100B в сыворотке крови происходит также в результате попадания пептида в кровь при нарушении целостности хрящевой и жировой ткани (Netto C.V. et al., 2006), поэтому одним из маркеров травматического повреждения ткани мозга обоснованно считается увеличение содержания белка в сыворотке крови больного (Elting J. et al., 2000). Имеется прямая корреляция объема травматического повреждения нервной ткани и белка S100B, содержащегося в сыворотке крови и в ликворе в острую фазу болезни. Это опять же свидетельствует в пользу того, что пептид является эффективным маркером прогнозирования исхода заболевания (Watt S. et al., 2006).

Значительное количество белка S100 характеризует объем структурных нарушений ткани мозга (Ridker P.M. et al., 2004; Marcovina S.M. et al., 2007). Например, уровень пептида в сыворотке крови существенно возрастает при объеме повреждения нервной ткани мозга  $5 \text{ см}^3$  и более. Необходимо отметить, что уровень содержания белков коррелирует с тяжестью изменений в нервной ткани (Wunderlich M.T. et al., 1999). Его наибольшее количество определяется непосредственно в течение первых двух суток после повреждения нервной ткани мозга (Elting J. et al., 2000). Это может свидетельствовать в дальнейшем о возможных когнитивных нарушениях в организме пациента (Watt S. et al., 2006). Показано, что S100B повышается и при политравмах без поражения головного мозга (Unden J. et al., 2005).

Исследователи обращают внимание на то, что количество белка S100B в сыворотке крови может не давать реальной картины тяжести повреждения головного мозга. Например, увеличение концентрации S100B в сыворотке крови соответствовало результатам МСКТ у детей после травмы только в 30% случаев (Sedaghat F. et al., 2008), а повышение содержания пептида в крови регистрировалось у 48% детей при легкой степени повреждения головного мозга (De Boussard C.N. et al., 2005).

В спинномозговой жидкости здоровых людей уровень содержания S100B находится в пределах 1,018-3,028 мкг/л, в сыворотке крови – меньше 0,105 мкг/л. Возникновение повреждения нервной ткани мозга приводит к повышению количества пептида. При черепно-мозговой травме концентрация этого белка в сыворотке крови была 2,0-2,5 мг/л. Это считается пограничным уровнем при данной патологии. Количество S100B в спинномозговой жидкости и его концентрация в сыворотке крови соотносятся между собой как 18:1 (Жукова Н.В. и соавт., 2015).

Установлено, что существенное увеличение S100B в сыворотке крови может быть вызвано инфекционными заболеваниями центральной нервной системы у человека. К таким болезням можно отнести бактериальный менингит, бактериальный, а также вирусный энцефалит, абсцесс головного мозга (Галиева Г.Ю. и соавт., 2010; Скрипченко Н.В. и соавт., 2015; Скрипченко Н.В. и соавт., 2016; Gazzolo D. et al., 2004; Studahl M. et al., 2009).

У здоровых людей содержание S100 в цереброспинальной жидкости составляет 0,33 нг/мл. При возникновении энцефалита количество пептида повышалось в шесть раз и более, при инфарктах мозга увеличивалось в четыре раза и более, при рассеянном склерозе возрастало в три раза, при хроническом полирадикулоневрите повышалось в пять раз, при опухолях мозга возрастало в 80 раз (Mokuno K. et al., 1983). Сюда необходимо отнести пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (Нечунаева Е.В. и соавт., 2011), а также людей, у которых после ангиоцеребрального криза, в первые часы после него, были зарегистрированы синкопальные состояния (Ермаков С.В. и соавт., 2020).

К заболеваниям, при которых существенно возрастает уровень белка S100, следует отнести перинатальное поражение нервной системы у детей (Голосная Г.С. и соавт., 2004; Красноруцкая О.Н. и соавт., 2014).

Еще одним патологическим процессом ЦНС, при котором установлены изменения уровней ОБМ является перивентрикулярный рассеянный склероз, который ассоциируется с повышением его концентрации. Аналогичные

изменения могут наблюдаться при моделировании экспериментального аллергического энцефаломиелита (Buttermore E.D. et al., 2013).

В последнее время стали публиковаться единичные данные об увеличении уровня основного белка миелина при заболевании ревматоидным артритом, при возникновении ишемического инсульта, а также появлении демиелинизирующих заболеваний (Баранов Е.В. и соавт., 2013; Кадырова И.А. и соавт., 2015; Усманова Д.Д. и соавт., 2017).

Изменения основного белка миелина в ткани мозга в основном наблюдали у подопытных животных, у людей такие данные единичные (Yokobori S. et al., 2013).

Следующими из нейроспецифических белков, являющимися маркерами повреждения центральной нервной системы, являются антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам.

Изменения в экспрессии субъединиц NMDA-рецептора были показаны при многих заболеваниях ЦНС. В эксперименте на животных было установлено, что наблюдается экспрессия субъединицы NR2 при экспериментальном инсульте, в то же время, по принципу антагонизма, содержание в ткани мозга субъединицы NR1 снижается. Оклюзия интракраниального сосуда запускает каскад эксайто-токсичности, который приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что способствует появлению аутоантител к субъединицам NMDA-рецепторов в крови и спинномозговой жидкости (Гаппоева М.У. и соавт., 2003; Алексеева Т.М. и соавт., 2020; Топузова М.П. и соавт., 2020).

Установлено, что повреждение головного мозга вызывают как глутамат, так и некоторые типы аутоантител к его рецепторам, которые определяются в плазме крови и спинномозговой жидкости. NR-аутоантитела представляют значительный интерес для изучения на фоне различной патологии головного мозга. Высокий уровень аутоантител объясняет повреждение головного мозга не только при заболеваниях ЦНС, но и при состояниях, характеризующихся гипоксическим повреждением головного мозга (в том числе при сердечно-легочной реанимации и

операциях с применением аппарата искусственного кровообращения) (Levite M. et al., 2014).

Таким образом, анализ количества антител способствует значительному дополнению данных о содержании НСБ, которые отражают факт нарушения функции головного мозга. Иначе говоря, определение количества антител в сыворотке крови в наибольшей степени характеризует выраженность изменений головного мозга у пациентов по сравнению с концентрацией самих нейроспецифических белков (Сорокина Е.Г. и соавт., 2010). Следовательно, значения показателей НСБ и аутоантител к ним можно применять в клинической практике с диагностической и прогностической целью при нарушениях кровообращения в мозге (Усманова Д.Д. и соавт., 2017).

### 1.5 Возможности применения нейроспецифических белков для ранней диагностики и прогнозирования течения и исходов острых нарушений мозгового кровообращения

Механизмы возникновения и развития изменений при острых нарушениях кровообращения в головном мозге изучены достаточно хорошо (Скворцова В.И. и соавт., 2005; Скоромец А.А. и соавт., 2009; Amantea D. et al., 2009; Heizmann C.W. et al., 1998; Jauch E.C. et al., 2006; Wakisaka Y. et al., 2014).

В исследованиях Скворцовой В.И. с соавторами установлено, что уровень ауто-АТ к S100B в 1-е сутки ишемического инсульта повышается на 25-50% в спинномозговой жидкости в сравнении с нормальными его значениями. В сыворотке крови больных уже в первые часы ишемического инсульта было установлено повышение титра аутоантител к S100B (Скворцова В.И. и соавт., 2005).

У больных хронической ишемической болезнью головного мозга также наблюдается повышение титра аутоантител к белку S100B в сыворотке крови. Авторами был сделан вывод, что быстрое повышение титра аутоантител к S100B

в 1-е сутки ишемического инсульта (инфаркта головного мозга) может быть следствием предшествующей сенсibilизации организма к своему структурному компоненту. При относительной функциональной сохранности больных с хронической ишемической болезнью головного мозга у них развивается генерализованная аутоиммунизация к структурным компонентам нервной ткани. Аутоиммунные процессы принимают участие в формировании "фонового" сосудистого повреждения мозга (энцефалопатии) и предуготованности церебральной ткани к развитию инфаркта в ответ на острое снижение мозгового кровотока (Гаппоева М.У. и соавт., 2003; Скворцова В.И. и соавт., 2005; Алексеева Т.М. и соавт., 2020).

Проведенные Герасимовой М.М. и Евдокимовым А.В. (2007г.) иммунологические исследования показали значительное увеличение содержания антител к основному белку миелина в конце острого периода ишемического инсульта (инфаркта головного мозга). Кроме того, по мнению исследователей уровень антител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших ОНМК, служит своеобразным маркером восстановления утраченных функций. Так, у тех больных, у которых наблюдалась положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения выраженности симптоматики, уровень органоспецифических антител снизился на 22,3% по сравнению с показателями в конце острого периода. У пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом и прогрессирующей энцефалопатией отмечалось увеличение содержания антител к основному белку миелина по сравнению с исходным уровнем (Герасимова М.М. и соавт., 2007).

Количество белка S100B, содержащегося в ликворе, увеличивается при сосудистых повреждениях мозга и коррелирует в прямой зависимости с размером инфаркта или гематомы головного мозга, а также с увеличением внутричерепного давления и исходом заболевания (Wunderlich M. et al., 2004). Через 3-4 дня после дебюта ишемического инсульта уровень содержания S100B в сыворотке крови повышается до максимальных значений. Аналогичные данные получены при



внутричерепном и/или субарахноидальном кровоизлиянии уже в первые 2-24 часа от дебюта (Nieuwkamp D.J. et al., 2009).

В ходе выполнения экспериментальной ишемии на крысах уже через час регистрировали увеличение количества S100B в нервной ткани мозга на 50%. Интересно, что его концентрация продолжила увеличиваться даже при реоксигенации (Buyukuysal R. et al., 2005).

При таком поражении мозга как ишемический инсульт, через 48 часов содержание S100B в сыворотке крови достигало максимума. Через сутки регистрировали на одноименной стороне отек мозга, при котором уровень пептида стал максимальным на 3 сутки. Через неделю после поражения нервной ткани отмечена четкая прямая корреляционная связь между количеством белка и прогнозом неврологического исхода ишемического инсульта, что еще раз наглядно подчеркивает роль S100B в качестве эффективного маркера ишемии нервной ткани, а также предиктора исхода заболевания нервной системы (Tanaka Y. et al., 2007).

Через интактный ГЭБ могут проникать аутоантитела к антигенам нервной ткани. Не являются исключением в данном случае и антитела к белку S100 (Poletaev A.V. et al., 2000). Даже при благоприятном прогнозе количество антител к белку S100B при остром ишемическом инсульте в сыворотке крови достаточно высокое (Рулева Н.Ю. и соавт., 2009). Функции антител заключаются в нейтрализации пептида, снижении его токсичности и нормализации трофики нервной ткани (Алферова В.В. и соавт., 2008).

В другом исследовании у пациентов с ишемическим инсультом, имеющих нормальную проходимость сосудов, через 1, 6 и 120 часов в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови регистрировали небольшое количество белка S100 по сравнению с теми, у кого была верифицирована окклюзия. Наличие повышенного количества белка через двое суток после поражения нервной ткани мозга (0,2 мкг/мл и выше) коррелировало с отрицательным неврологическим прогнозом через 3 месяца после возникновения поражения мозга. Интересно, что

содержание пептида в сыворотке крови не изменилось после выполнения тромболитической терапии пациенту. То есть, в таком случае белок не может быть эффективным маркером, характеризующим поражение и процесс восстановления пациента (Wunderlich M. et al., 2004).

В ходе исследований была установлена выраженная элевация количества нейрон-специфической енолазы (NSE), ОБМ и пептида S100 в сыворотке крови и суммарным баллом по шкале инсульта NIH SS в дебюте ишемического инсульта у больных, имеющих значительный неврологический дефицит. Например, в группе пациентов с суммарным баллом по шкале инсульта  $NIH \geq 7$ , на начальном этапе болезни имели средний уровни NSE, ОБМ и пептида S100, которые составили, соответственно  $10,35 \pm 0,91$  нг/мл,  $0,061 \pm 0,01$  нг/мл и  $91,39 \pm 3,75$  нг/мл. Указанные средние значения показателей были выше, чем в группе контроля. Вероятно, это вызвано значительным объемом очага поражения мозга у обследуемых пациентов (Нерянова Ю.Н. и соавт., 2014).

В ряде исследований доказана динамика аутоантител к NMDA-рецепторам, в частности при острых нарушениях кровообращения в мозге, при острой травме мозга, а также при нейроинфекциях (Скоромец А.А. и соавт., 2009; Gingrich M.D. et al., 2000; Dambinova S.A. et al., 2002; Dambinova S.A. et al., 2003; Dambinova S.A. et al., 2003). Следовательно, исследование изменений количества нейротропных специфических аутоантител в сыворотке крови должно помочь в оценке тяжести патологического процесса и в прогностической оценке исхода этих заболеваний (Васильева И.Г. и соавт., 2013).

В исследовании W. Whiteley с соавторами (2012г.) при остром ишемическом инсульте выявлено значительное и стабильное повышение в сыворотке крови уже в первые 3 часа после развития инсульта фенциклидин-связывающего белка NMDA-рецепторов. Такое быстрое антителообразование указывает на предшествующую сенсibilизацию ткани мозга к фрагментам NMDA-рецепторов, т.е. на существование фоновых «доинсультных» повреждений нейрональных мембран и изменений гематоэнцефалического барьера. На основании этого сделан

вывод о развитии готовности ткани мозга к формированию инфаркта вследствие ее предшествующей хронической ишемизации с развитием энцефалопатических деструктивных процессов, что было подтверждено при клинко-иммунологическом исследовании 40 больных с хронической ишемической болезнью головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатией), не имевших в анамнезе инсультов (в том числе "немых" по результатам МРТ головного мозга). Определение в сыворотке крови аутоантител к фенциклидин-связывающему мембранному белку NMDA-рецепторов показало, что при среднем по группе показателе титра, близком к норме, более чем у 40% больных выявлялось его повышение. Проведенный клинический анализ свидетельствовал о том, что все пациенты с повышенным титром аутоантител длительно страдали высокой артериальной гипертензией с повторными гипертоническими кризами. Учитывая влияние колебаний артериального давления на проницаемость гематоэнцефалического барьера, представляется закономерной связь между выраженностью процессов аутоиммунизации к белковым компонентам нейрональных мембран и повреждающим действием прогредиентно развивающейся ишемии (Whiteley W. et al., 2012).

В результатах исследований также показана роль НСБ в качестве маркеров тяжести поражения нервной ткани мозга и прогноза исхода после аневризматического субарахноидального кровоизлияния (Скоромец А.А. и совт., 2009; Батулин В.А. и соавт., 2017; Weiss N. et al., 2006; Glynn T. et al., 2007; Lewis S.B. et al., 2010; Hussain S. et al., 2015).

Интракраниальные аневризмы остаются серьезной клинической проблемой, а патогенез их формирования и роста остается неясным. Анализ различных биологических маркеров может помочь в диагностике церебральных аневризм как на догеморрагическом этапе, так и после развития субарахноидального кровоизлияния. Hussain S. и Barbarite E. (2015 г.) провели систематический обзор современной литературы по генетическим и сывороточным маркерам для

интракраниальных аневризм в попытке выявить диагностические или прогностические факторы (Hussain S. et al., 2015).

В двух различных исследованиях убиквитинкарбокси-концевая гидролаза L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCHL-1) была идентифицирована как потенциальный биомаркер повреждения нейронов, определяемый в цереброспинальной жидкости при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Соответствующие антитела определялись методом ИФА и были сравнены с S100B в группе из 30 пациентов с аневризматическим САК. Как UCHL-1, так и S100B показали высвобождение в спинномозговую жидкость у большинства пациентов, достигая максимума на второй неделе после разрыва церебральной аневризмы. При этом уровень S100B быстро снизился до исходного уровня у 23 из 30 пациентов. У 7 из 30 пациентов в течение первых 5 дней после дебюта САК наблюдалось стойкое повышение S100B, а также относительно более высокие уровни UCHL-1 по сравнению с остальными. Пациенты, у которых снижался на второй неделе уровень S100B, как правило, имели лучший исход лечения. Определение НСБ у пациентов с САК позволяет детализировать прогрессирование и восстановление после кровоизлияния и предсказывает исход заболевания (Lewis S.V. et al., 2010).

Поиск маркеров, с помощью которых можно диагностировать поражения головного мозга, выполняются более 20 лет. Тем не менее, идеальный биомаркер не обнаружен до настоящего времени. Среди биохимических веществ предпочтение отдается определению количества таких нейроспецифических белков, как S100B, основной белок миелина, нейрон-специфическая енолаза, мозговой нейротрофический фактор и многие другие (Сапин М.Р. и соавт., 2008; Скоромец А.А. и соавт., 2009; Сергеева С.П. и соавт., 2010; Епифанцева Н.Н. и соавт., 2013; Ералина С.Н. и соавт., 2013; Иванов А.Ю. и соавт., 2016; Ермаков С.В. и соавт., 2018; Ермаков С.В. и соавт., 2019; Teasdale G. et al., 1974; Vassall K.A. et al., 2013). Большая часть этих веществ считается аутоантигенами, которые

поступая в кровоток, способны вызывать синтез аутоантител (Храпов Ю.В. и соавт., 2013; Dariusz T. et al., 2015).

Идеальный маркер, по мнению авторов, характеризующий повреждения мозга, должен обладать следующими отличительными особенностями:

- 1) высокой чувствительностью;
- 2) высокой специфичностью в отношении повреждения вещества головного мозга;
- 3) высвобождением только в ситуации необратимых повреждений церебральных нейронов;
- 4) должен обеспечивать передачу информации о характере повреждения ткани головного мозга;
- 5) определяться в крови или цереброспинальной жидкости в течение небольшого промежутка времени, который наступает за повреждением, а также коррелировать с тяжестью патологического процесса;
- 6) высвобождается из ткани мозга в установленное время, которое следует за повреждением;
- 7) не должен зависеть от пола и возраста;
- 8) определяться в крови достаточно легко, так как частые заборы цереброспинальной жидкости нецелесообразны;
- 9) отражать динамику болезни, а также эффективность терапевтических мероприятий (Сзепген А.К. и соавт., 2012; Храпов Ю.В. и соавт., 2013; Dariusz T. et al., 2015).

Таким образом, суммируя современные литературные данные, можно сделать вывод, что определение уровня нейроспецифических белков и аутоантител к ним является важным и перспективным направлением в современной диагностике, лечении и прогнозировании исходов острых нарушений мозгового кровообращения в целом и аневризматического субарахноидального кровоизлияния в частности. Определение уровней нейроспецифических белков и аутоантител к ним может применяться в роли

маркеров состояния ткани головного мозга. Нейроиммунологические маркеры следует использовать наряду с ультразвуковыми и нейровизуализационными методами.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

В основу работы положены данные обследования и лечения 100 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (САК), проходивших лечение в Ставропольской краевой клинической больнице с 2013 по 2018 гг. Пациенты госпитализированы в стационар с диагнозом «субарахноидальное кровоизлияние» в экстренном порядке, в первые сутки от дебюта заболевания. Из 100 пациентов – 50 мужчин (50%) и 50 женщин (50%). Средний возраст пациентов  $49,62 \pm 13,69$  г. (min 19; max 85 лет): мужчин –  $46,51 \pm 12,01$  г. (min 22; max 73 года); женщин –  $52,74 \pm 14,34$  (min 19; max 85 лет).

В ходе исследования всем пациентам выполнено определение уровней аутоантител к следующим нейроспецифическим белкам: N-Methyl-D-Aspartate 2A-рецептору (NMDA GluNR2A-субъединица), белку S-100 и основному белку миелина (ОБМ).

При отработке методики иммуноферментного анализа (ИФА) установлены нормативные показатели уровня IgG аутоантител к нейроспецифическим белкам при обследовании 100 здоровых доноров крови (группа 2). Уровень ауто-АТ к NMDA рецепторам составил до 10 мкг/мл, а к основному белку миелина и к белку S-100 – до 30 мкг/мл.

В зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с САК внутрижелудочкового и/или внутримозгового кровоизлияния пациенты распределены на 2 подгруппы: первую (подгруппа 1.1) составили 64 пациента с изолированным субарахноидальным кровоизлиянием, вторую (подгруппа 1.2) – с осложненным внутрижелудочковым или внутримозговым кровоизлиянием САК (n=36).

Средний возраст пациентов составил в первой подгруппе  $49,12 \pm 14,20$  г., мужчин – 34, женщин – 30, а во второй подгруппе  $50,50 \pm 12,83$  г., соотношение мужчин и женщин 16:20.

Исследование проведено на базах отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, нейрохирургического отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». В проспективное обсервационное аналитическое когортное исследование включены 100 пациентов, госпитализированных в клинику с диагнозом «аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние» с 2014 по 2021 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

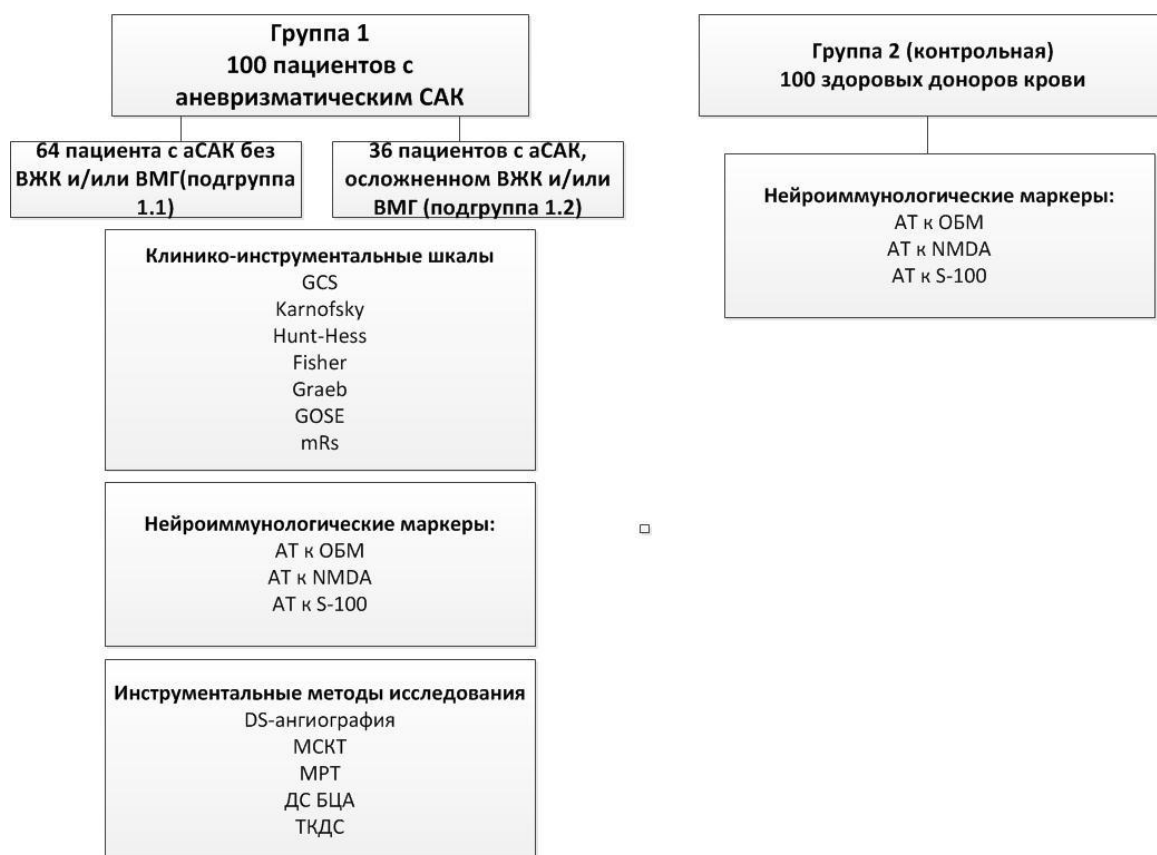


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

- субарахноидальное кровоизлияние аневризматической этиологии;
- церебральная аневризма доступная для эндоваскулярной окклюзии с применением и без ассистирующих методик;
- не более 48 часов от дебюта заболевания до поступления в стационар;
- возраст от 18 до 70 лет;
- отсутствие интраоперационных осложнений.



Критерии исключения:

- отказ пациента или родственников от участия в исследовании;
- декомпенсированные соматические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- черепно-мозговая травма;
- психоорганическая синдром;
- сахарный диабет.

В ходе исследования было произведено определение уровня аутоантител к следующим нейроспецифическим белкам: N-Methyl-D-Aspartate-рецептору (NMDA GluNR2A-субъединица), белку S100 и основному белку миелина (ОБМ) 100 пациентам с аневризматическим САК и 100 здоровым донорам крови (группы сопоставимы по возрасту и полу).

Выбор данных маркеров объясняется максимальной широтой охватываемых функциональных и анатомических (гистологических) структур: антитела к NMDA-рецепторам являются маркером эксайтотоксичности, которая является важнейшим механизмом в формировании ишемических изменений в головном мозге, а GluNR2A субъединица при этом отвечает увеличением концентрации в плазме крови и ликворе (в отличие от GluN1); белок S100 – один из самых распространенных в ЦНС, является маркером клеток астроглии; ОБМ – маркер миелиновой оболочки.

## 2.2 Общая характеристика пациентов

В основу исследования положены данные обследования 100 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия внутрижелудочкового и/или внутримозгового кровоизлияния: первую составили 64 пациента с изолированным субарахноидальным кровоизлиянием, вторую – с осложненным внутрижелудочковым или внутримозговым кровоизлиянием САК (n=36). В группу контроля

вошли 100 здоровых доноров крови, у которых определены нормативные показатели уровня IgG аутоантител к исследуемым нейроспецифическим белкам.

### 2.3 Оценка исходной степени тяжести пациентов

Всем пациентам при поступлении проводился общеклинический и неврологический осмотр со сбором жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Выполнены лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови, коагулограмма, липидограмма и другие лабораторные исследования, входящие в клинический стандарт обследования пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (Кадырова И.А., 2015), электрокардиография, МСКТ и/или МРТ.

Исследование неврологического статуса в динамике являлось одним из ведущих средств нейромониторинга и оценки эффективности лечения пациента, позволяющее определить исходное наличие (и ее тяжесть) или появление и нарастание очаговой симптоматики (на фоне церебрального ангиоспазма) у пациентов. Мониторинг общемозговой и менингеальной симптоматики также являлся ценным прогностическим инструментом прогнозирования осложнений САК.

Для оценки клинической тяжести САК наряду с неврологическим статусом использовали шкалу Hunt-Hess, для оценки степени угнетения сознания использовали шкалу ком Глазго. Качество жизни пациентов в динамике оценивалось по шкале Карновски. Для оценки массивности САК использовалась инструментальная шкала Fisher, а при верифицированном внутрижелудочковом кровоизлиянии, его тяжесть оценивалась по шкале Graeb. Исходы лечения оценивались по следующим шкалам: модифицированной шкале Рэнкина (mRS), расширенной шкале исходов Глазго (GOSE). Церебральный ангиоспазм оценивался с использованием классификации В.В. Крылова.

Применение указанных выше шкал и классификаций позволило стандартизировать анализ полученных данных.

Оценка степени угнетения сознания выполнялась по шкале ком Глазго (приложение А) – одной из наиболее широко распространенных шкал (Sahoo N. et al., 2010).

Шкала Hunt-Hess (Hunt W.E. et al., 1968) предложенная в 1968 г. позволяет оценивать тяжесть САК и проводить стратификацию риска операционной летальности. Критерии, используемые для оценки по шкале Hunt-Hess представлены в приложении Б.

При наличии сопутствующих заболеваний или осложнений, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз или ЦА при ЦАГ у пациента с субарахноидальным кровоизлиянием, степень тяжести классифицируется на 1 балл выше.

Результаты оценки тяжести САК по Hunt-Hess позволяют определить прогноз хирургического лечения заболевания:

1 балл – при выявлении аневризмы возможно проведение незамедлительного оперативного лечения. Риск хирургической летальности – 30%.

2 балла – при выявлении аневризмы возможно проведение незамедлительного оперативного лечения. Риск хирургической летальности – 40%.

3 балла – при выявлении аневризмы проводится консервативное лечение до достижения 2-х или 1-го балла по шкале. Риск хирургической летальности – 50%.

4 балла – при выявлении аневризмы проводится консервативное лечение до достижения 2-х или 1-го балла по шкале. Риск хирургической летальности – 80%.

5 баллов – при выявлении аневризмы проводится консервативное лечение до достижения 2-х или 1-го балла по шкале. Риск хирургической летальности – 90%.

С целью количественной оценки объема внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) применялась шкала Graeb (Graeb D.A. et al., 1982). Заполнение одного бокового желудочка на 50% – соответствует 1 баллу, а сумма

12 баллов по шкале Graeb соответствует тотальной гемотампонаде желудочковой системы головного мозга (приложение В).

В зависимости от количества баллов выделяют 3 степени тяжести ВЖК: I степень – 1-2 балла, II – 3-6 баллов, и III степень – 7 и более баллов.

Для оценки качества жизни пациентов использовалась шкала Карновски (Karnofsky D.A. et al., 1949), отражающая степень самостоятельности пациента и потребность в той или иной посторонней помощи (приложение Г).

Для оценки исходов лечения использовалась расширенная шкала исходов Глазго (англ. Glasgow Outcome Scale Extended, GOSE) (Wilson J.T. et al., 1998) учитывающая социальную активность и остаточные психоневрологические нарушения (приложение Д).

Для оценки функционального исхода использована модифицированная шкала Рэнкина, являющаяся универсальным инструментом оценки независимости и снижения или утраты трудоспособности пациентов (приложение Е).

Для определения объема (массивности) субарахноидального кровоизлияния, а также риска развития церебрального вазоспазма используется инструментальная шкала Fisher (Fisher C.M. et al., 1980), основанная на оценке количества крови при первичной КТ (приложение Ж).

## 2.4 Параклинические методы исследования

Компьютерная томография головного мозга выполнена всем пациентам. Исследование проводилось на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Toshiba Medical Corporation (Япония)) в мультиспиральном режиме с количеством срезов за оборот 64, толщиной срезов 0,5 мм. У всех пациентов верифицированы изменения, соответствующие типичной картине субарахноидального кровоизлияния: наличие гиперденсных включений (признаков крови) в субарахноидальном пространстве, базальных цистернах и (при наличии) в желудочковой системе. Тяжесть САК определена по шкалам Fisher и Graeb, характеристика которых представлена ранее.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась с целью уточнения характера вторичного ишемического поражения. Исследования выполнялись на аппарате Siemens Magnetom Essenza с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Medical Solutions – Siemens Healthineers Global, Германия). Основные режимы, применяемые в протоколе МР-исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные режимы МРТ головного мозга, применяемые у пациентов с аСАК

Режим	Характеристика режима
DWI	режим диффузионно-взвешенных изображений, b-фактор измеряющий степень диффузионного взвешивания, не менее 800–1000 с/мм <sup>2</sup>
T1	время продольной релаксации с короткими временами TR и TE
T2	время поперечной релаксации с длинными временами TR и TE
T2*	импульсные последовательности, чувствительные к компонентам крови – T2* градиентное эхо или изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости
FLAIR	режим с подавлением сигнала от свободной жидкости в тканях
3D TOF	время-пролетная безконтрастная ангиография

Субтракционная церебральная ангиография и мультиспиральная компьютерная ангиография головного мозга выполнялись для диагностики источника субарахноидального кровоизлияния и верификации ангиоспазма на диагностических комплексах: Toshiba Aquilion 64 и Toshiba(Canon) Infinix (оба – Toshiba Medical Corporation, Япония), Philips Allura (Philips Healthcare, Нидерланды).

Исследования выполнялись трансфеморальным или радиальным доступами, устанавливался интродюсер 5 или 6 Fr (при промывании системы гепарин не использовался). Диагностический катетер (при феморальном доступе – катетер модификации JR 4.0; при радиальном SIM 2) заведен поочередно в артерии каротидного и вертебробазилярного бассейнов. Выполнены серии ангиограммы в

режиме цифровой субтракционной ангиографии и, при необходимости, в режиме 3D-ротационной ангиографии.

При верификации церебральной аневризмы применялись анатомическая классификация, согласно сегменту материнской артерии, и классификация по размеру.

При выявлении клинических симптомов ЦА или верификации его признаков по данным транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга (ТКДГ) пациентам выполнялись ангиографические исследования, в ходе которых выполнялась оценка его степени сужения просвета и количества вовлеченных сегментов. При верификации выраженного распространенного ЦА пациентам выполнялась химическая или механическая ангиопластика церебральных артерий.

Транскраниальная доплерография сосудов головного мозга проводилась с целью исследования интракраниальных артерий и динамического измерения линейных скоростей кровотока, которая выполнялась на аппарате Philips HD11XE (Philips Healthcare, Нидерланды) с регистрацией основных доплерографических показателей: систолической линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса Линдегарда.

При ЛСК оцененной по средним мозговым артериям от 120 до 140 см/с, церебральный ангиоспазм расценивался как легкий, при ЛСК от 140 до 200 см/с – спазм определяли как умеренный, при значениях ЛСК более 200 см/с спазм классифицирован как выраженный. Помимо определения ЛСК в исследовании рассчитывался индекс Линдегарда: отношение пиковой ЛСК в средней мозговой артерии к аналогичному показателю, рассчитанному в ипсилатеральной внутренней сонной артерии. Нормальные значения индекса Линдегарда – менее 2. При значении индекса в диапазоне от 2 до 3 спазм классифицировался как легкий. Значение индекса Линдегарда от 3 до 6 соответствовало умеренному ангиоспазму, а значение индекса более 6 – выраженному ЦА.

В таблице 2 представлено соответствие тяжести церебрального вазоспазма и средней систолической линейной скорости кровотока (Крылов В.В. с соавт., 2011).

ТКДГ выполнялось ежедневно со дня поступления стационар до разрешения ЦА по данным церебральной ангиографии.

Таблица 2 – Соответствие средней скорости линейного кровотока, индекса Линдегарда и тяжести ЦВ по данным ТКДГ

Средняя ЛСК по М1 СМА, см/с	Индекс Линдегарда	Выраженность ЦВ
80 – 120	Менее 3	Легкий
120 – 200	3-6	Выраженный
>240	Более 6	Критический

### Эхокардиография (Эхо-КГ)

Для исследования центральной гемодинамики всем пациентам выполнена Эхо-КГ, при выполнении которой оценивалась величина фракции выброса как показателя насосной функции сердца, ударный объем сердца, минутный сердечный выброс. Эхо-КГ проводилась на ультразвуковом сканере Philips HD11 XE (Philips Healthcare, Нидерланды).

## 2.5 Нейроиммунологические маркеры

В рамках обследования пациентов помимо лабораторных исследований, входящих в стандарт обследования и лечения пациентов с аневризматическим САК, выполнены иммунологические лабораторные исследования с определением в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G (IgG) аутоантител (мкг/мл) к нейроспецифическим белкам (НСБ): N-Methyl-D-Aspartate 2A-рецептору (GluNR2A-субъединица), белку S-100 и основному белку миелина (ОБМ).

Определение сывороточного содержания аутоантител проводилось по методике количественного иммуноферментного анализа ИФА (ELISA) в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г.Ставрополь на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies,

США). Стандартная методика основана на иммунологической реакции между антителами в плазме пациента и антигенами. Применены тест-системы, разработанные в НПО «Иммунотэкс» (Россия). При этом были использованы человеческие рекомбинантные антигены производства Cloud-Clone Corp. (США): S100 Calcium Binding Protein A1; глутаматный рецептор N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A); ОБМ МВР 96.

Для проведения ИФА производился забор крови из периферической вены при поступлении в стационар (до 48 часов от дебюта заболевания) на 4-5-е сутки и на 7-8-е сутки от дебюта аСАК. Забранная венозная кровь подвергалась центрифугированию с целью отделения плазмы от форменных элементов и нитей фибрина. В нашем исследовании центрифугирование проводилось в режиме: 10 минут на скорости 3000 оборотов в минуту. После центрифугирования готовая плазма транспортирована в лабораторию.

Анализ производился с использованием луночного планшета. Вначале на лунку планшета вносился антиген в буфере для сенсibilизации (0,2 моль Na-карбонатно-бикарбонатный буфер, pH 9,6) и оставлялся при температуре +4 С.

После трехкратной отмывки вносился блокирующий раствор 1% BSA + 0,3 моль NaCl по 100 мкл на лунку на 30 минут при комнатной температуре, затем добавлялись сыворотки, содержащие ауто-АТ. Инкубация 1 час при встряхивании. Далее производилась трехкратная отмывка буфером.

Разводили конъюгат в 1% BSA + 0,1 моль PBS до конечной концентрации 1:600. Вносили по 100 мкл/лунку и инкубировали 1 час при комнатной температуре. При появлении цветной реакции, вносили стоп-реагента (5% серную кислоту). Учет результатов производился на спектрофотометре при длине волны 450 нм.

Схема реакции иммуноферментного анализа:

1. Внесение антигена.
2. Трехкратная отмывка буфером.
3. Внесение блокирующего раствора 1% BSA + 0,3 моль NaCl.



4. Добавление сыворотки, содержащей ауто-АТ.
5. Трехкратная отмывка буфером.
6. Разведение конъюгата в 1% BSA + 0,1 моль PBS до конечной концентрации.
7. Внесение стоп-реагента.
8. Учет результатов.

Нормальные показатели уровня IgG аутоантител к нейроспецифическим белкам (таблица 3) были установлены ранее при обследовании 100 здоровых доноров в ходе отработки методики в лаборатории.

Таблица 3 – Нормальные значения титров ауто-АТ к нейроспецифическим белкам

Ауто-АТ к НСБ	N, мкг/мл
ОБМ	30
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	10
Белок S-100	30

## 2.6 Эпидемиологическое исследование

При изучении эпидемиологических особенностей САК на территории Ставропольского края проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование, основанное на анализе структуры заболеваемости по классам, группам и рубрикам МКБ. Таким образом, изучены интенсивность, динамика и структура эпидемиологического процесса.

## 2.7 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных, проведенную с использованием программного пакета Statistica (StatSoft (Dell), США). Статистическая оценка различий между средними значениями признака статистических выборок рассчитывалась по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса (для трех и более независимых выборок) или Манна-Уитни (для двух независимых выборок). Дискриминантный анализ осуществлялся с целью прогнозирования исходов заболевания. Для оценки наличия и силы связи между ненормально распределенными количественными признаками применяли коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение количественных параметров в динамике при двухэтапном измерении производилось с применением критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия между группами признавались при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ОЦЕНКА УРОВНЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИМ БЕЛКАМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ИХ ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

#### 3.1 Общая характеристика пациентов: клиническая и инструментальная оценка исходной степени тяжести и результатов лечения

В ходе исследования 100 пациентов с аневризматическим САК выполнено определение уровней аутоантител к белку S100, основному белку миелина и NMDA (GluNR2A) рецепторам в первые 48 часов от дебюта аневризматического САК, а также на 3-4 и 7-8 сутки развития заболевания.

Медиана уровня аутоантител к белку S100 в первые 48 часов от дебюта заболевания у пациентов с неосложненным САК составила 160,5 мкг/мл с ИКР от 91,0 до 213,5 мкг/мл, а во второй группе – 199,0 мкг/мл с ИКР от 126,6 до 409,0 мкг/мл. Таким образом, уже в первые двое суток от поступления в стационар верифицированы статистически значимые различия между исследуемыми группами (U-тест Манна-Уитни,  $p=0,0353$ ), подтверждающие гипотезу о более высоких значениях исследуемого показателя у пациентов с САК, осложненным ВМК или ВЖК.

При сравнении значений уровней ауто-АТ к S100 на 4-5 сутки продолжает прослеживаться установленная закономерность: медиана ауто-АТ у пациентов первой группы составила 215,5 мкг/мл с ИКР от 148,5 до 302,0, а во второй группе – 313,0 мкг/мл с ИКР от 190,5 до 519,0, различия показателей статистически значимы (U-тест Манна-Уитни,  $p=0,0232$ ).

Максимальных значений уровни ауто-АТ к S100 достигали на 7-8 сутки у пациентов с осложненным САК (медиана – 324,0 мкг/мл с ИКР от 200,0 до 583,0), в то время как в первой группе медиана составила 252,0 мкг/мл с ИКР от 169,0 до 374,5. Установленные различия статистически значимы (U-тест Манна-Уитни,  $p=0,0350$ ).

При анализе установленных уровней ауто-АТ к ОБМ в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия между изучаемыми параметрами на 4-5 и 7-8 сутки: медиана ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки у пациентов с неосложненным САК составила 124,5 мкг/мл с ИКР от 92,5 до 202,5, а во второй группе - 178,5 мкг/мл с ИКР от 115,0 до 292,9 (U-тест Манна-Уитни,  $p=0,0356$ ); медиана ауто-АТ к ОБМ на 7-8 сутки у пациентов первой группы составила 174 мкг/мл с ИКР от 125,0 до 262,0, а во второй – 204,0 мкг/мл с ИКР от 142,5 до 307,0 (U-тест Манна-Уитни,  $p=0,0466$ ).

При сравнении уровней ауто-АТ к ОБМ на 1-2 сутки и ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A) в динамике статистически значимых различий не установлено (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика уровней ауто-АТ к НСБ в зависимости от наличия или отсутствия осложнений САК

Уровень Ауто АТ к НСБ	Подгруппа 1.1 (n=64) Me, мкг/мл (ИКР)	Подгруппа 1.2 (n=36) Me, мкг/мл (ИКР)	P (-тест Манна-Уитни)
1	2	3	4
S100 1-2 сутки (мкг/мл)	160,5 (91,0-213,5)	199,0 (126,6-409,0)	0,0353*
S100 4-5 сутки (мкг/мл)	215,5 (148,5-302,0)	313,0 (190,5-519,0)	0,0232*
S100 7-8 сутки (мкг/мл)	324,0 (200,0-583,0)	252,0 (169,0-374,5)	0,0350*
ОБМ 1-2 сутки (мкг/мл)	97,5 (66,0-170,5)	133,0 (84,5-236,0)	0,0841
ОБМ 4-5 сутки (мкг/мл)	124,5 (92,5-202,5)	178,5 (115,0-292,0)	0,0356*
ОБМ 7-8 сутки (мкг/мл)	174,0 (125,0-262,0)	204,0 (142,5-30,07)	0,0466*

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки (мкг/мл)	76,2 (47,2-104,0)	79,7 (53,5-101,5)	0,7114
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки (мкг/мл)	89,0 (56,0-110,5)	90,0 (64,0-113,5)	0,7574
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки (мкг/мл)	97,5 (74,5-103,5)	100,0 (76,0-140,5)	0,5826

Примечание: \* – отличия между подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе зависимости уровня ауто-АТ к НСБ от возраста пациенты были распределены на 4 возрастных подгруппы: первая ( $n=15$ ) возраст от 18 до 30 лет; вторая ( $n=38$ ) – от 31 до 45 лет; третья – 32 пациента в возрасте от 46 до 60 лет; четвертая – ( $n=15$ ) от 61 до 70 лет). Выполненный анализ позволил установить следующие закономерности: медиана уровня ауто-АТ к ОБМ в первые 48 часов составила 71 мкг/мл с ИКР от 44 до 96 у пациентов первой возрастной группы, у пациентов второй возрастной группы – 111 мкг/мл с ИКР от 79 до 178; в третьей группе – 115 мкг/мл с ИКР от 69 до 175; в четвертой группе – 131,5 мкг/мл с ИКР от 96 до 253.

Таким образом показано, что медиана уровня ауто-АТ к НСБ у пациентов старших возрастных групп статистически значимо выше, чем у молодых пациентов (Kruskal-Wallis test:  $H(3, N=100)=9,204718$ ,  $p=0,0267$ ).

Аналогичные закономерности выявлены при анализе уровней ауто-АТ к NMDA (GluNR2A) в первые 48 часов от дебюта САК в зависимости от возраста пациентов (Kruskal-Wallis test:  $H(3, N=100)=18,58001$ ,  $p=0,0003$ ). Следует отметить, что различия уровней ауто-АТ к NMDA (GluNR2A) в зависимости от возрастной группы пациентов сохранялись и при определении в динамике: на 4-5 сутки (Kruskal-Wallis test:  $H(3, N=100)=17,35537$ ,  $p=0,0006$ ) и на 7-8 сутки (Kruskal-Wallis test:  $H(3, N=100)=13,08350$ ,  $p=0,0045$ ).

### 3.1.1 Зависимость уровней нейроспецифических белков от тяжести пациентов

В зависимости от степени тяжести состояния при поступлении по шкале ком Глазго (GCS) пациенты распределены следующим образом (таблица 5): ясное сознание (15 баллов) – 17 пациентов, оглушение (13-14 баллов) – 37 пациентов, сопор (9-12 баллов) – 38 пациентов, кома (менее 9 баллов) – 8 пациентов. Медиана оценки по GCS составила 13 баллов (ИКР 11-14).

Таблица 5 – Тяжесть пациентов при поступлении по шкале ком Глазго

Оценка по GCS, баллы	n, пациентов (%)	мужчины/женщины	Возраст, лет
15	17(17%)	8/9	47,23±16,37
13-14	37(37%)	15/22	50,16±13,09
9-12	38(38%)	20/18	51,28±13,46
менее 9	8(8%)	7/1	44,25±11,68
Всего	100	50/50	50,42±1,97

В зависимости от оценки качества жизни по шкале Карновски при поступлении получены следующие данные: 25 пациентов имели активность 20%; 22 пациента – 30%; у 18 пациентов активность составила 40% и у 35 пациентов – 50%. Медиана оценки пациентов при поступлении по шкале качества жизни Карновски равнялась 40% с ИКР от 25 до 50 (рисунок 2А). Оценка при выписке: 30% – 1 пациент; 40% – 1 пациент; 60% – 13 пациентов; 70% – 43 пациента; 80% – 13 пациентов; 90% – 8 пациентов. Медиана активности по шкале Карновки при выписке - 70% с ИКР от 60 до 70 (рисунок 2Б).

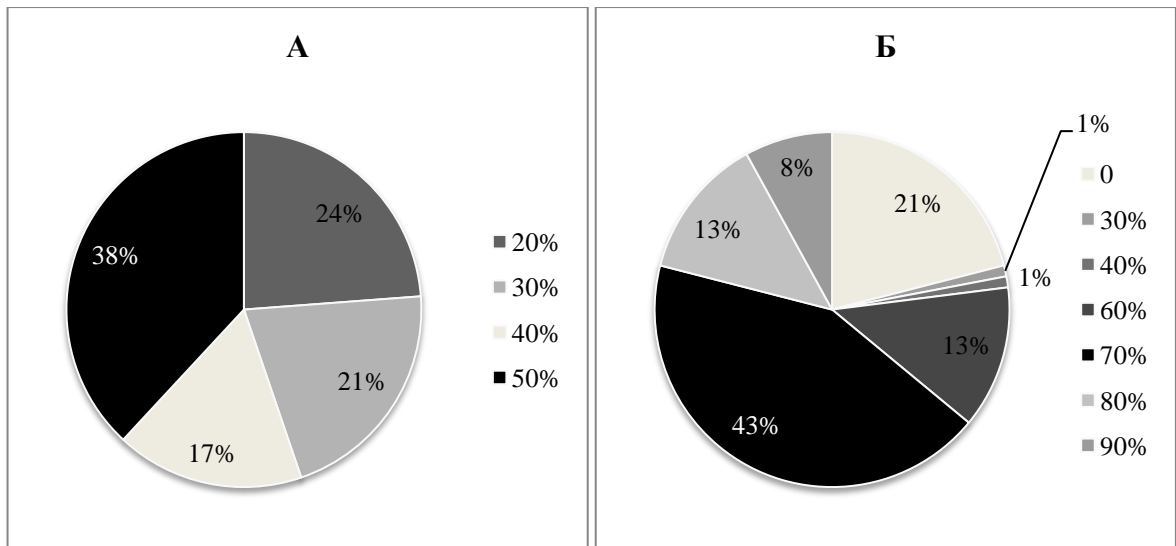


Рисунок 2 – Оценка качества жизни пациентов по шкале Карновски при поступлении (А) и при выписке (Б)

По клинической шкале тяжести субарахноидального кровоизлияния Hunt-Hess пациенты распределены следующим образом (рисунок 3): большинство (46 пациентов) имели IV степень тяжести; 29 – III; 12 – II; 11 – V; I – 2 пациента. Медиана степени тяжести по Hunt-Hess составила 4 (ИКР от 3 до 4).

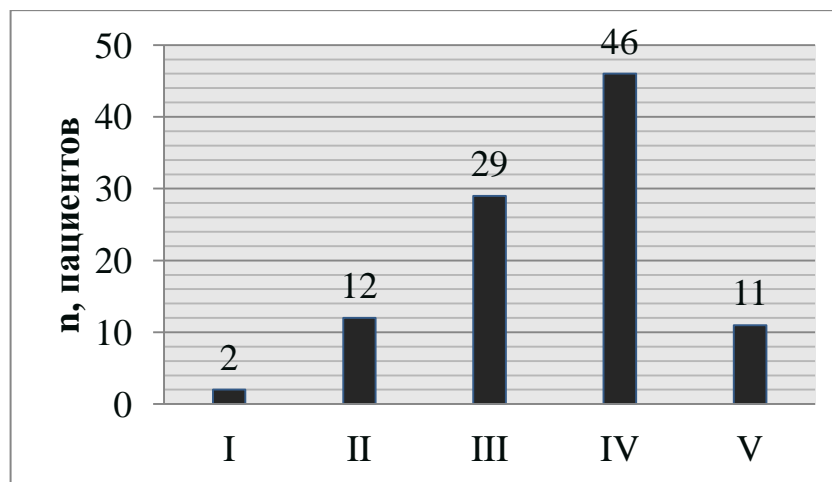


Рисунок 3 – Распределение пациентов по степени тяжести САК (шкала Hunt-Hess)

В качестве инструментальной шкалы в исследовании использована классификация САК (на основе данных мультиспиральной компьютерной томографии) по Fisher. Согласно указанной шкале, пациенты распределены

следующим образом (рисунок 4): Fisher I – 3 пациента; II – 10; III – 51; IV – 36 пациентов. Большинство пациентов имело, помимо субарахноидального кровоизлияния внутримозговую гематому (ВМГ) и/или внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК). Медиана степени тяжести САК по Fisher – 4 балла (ИКР от 3 до 4).

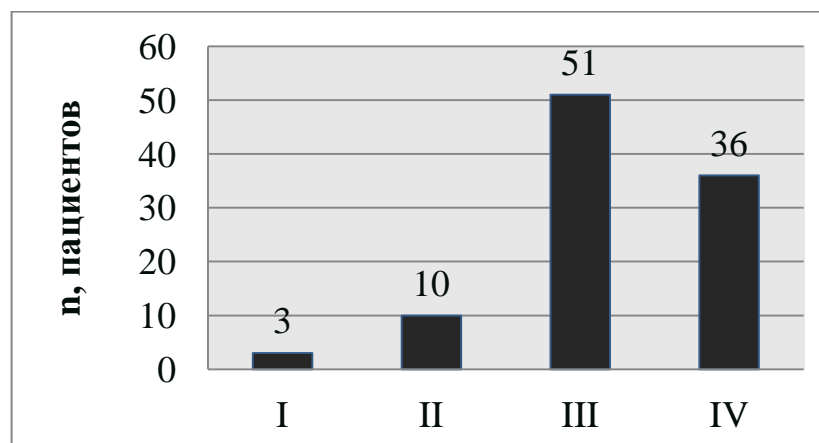


Рисунок 4 – Распределение пациентов по степени тяжести САК (шкала Fisher)

При анализе полученных данных в зависимости от вида кровоизлияния, установлено изолированное субарахноидальное кровоизлияние в 64 случаях, в 36 случаях САК сочеталось с ВЖК и/или ВМГ (рисунок 5).



Рисунок 5 – Характеристика группы в зависимости от вида кровоизлияния



У 51 пациента, как осложнение САК, верифицирован выраженный церебральный ангиоспазм. Согласно классификации ЦА, включающей его выраженность (более или менее 50%) и распространенность, пациенты распределены следующим образом: выраженный распространенный ЦА (IV тип) верифицирован у 46 пациентов, выраженный нераспространенный (III тип) у 5 пациентов. У 49 пациентов диагностирован невыраженный (I тип) нераспространенный (42 пациента) и невыраженный (II тип) распространенный (7 пациентов). Вторичные (отсроченные) ишемические повреждения головного мозга верифицированы у 38 пациентов.

### 3.1.2 Характеристика исходов лечения пациентов

По степени радикальности выключения аневризмы из кровотока получены следующие данные (рисунок 6): тотальная окклюзия полости аневризмы отделяемыми микроспиральями (тип А) – 64 пациента; окклюзия тела и дна аневризмы (тип В) – 20 пациентов; сохранение признаков заполнения тела и шейки аневризмы контрастным веществом сохранялось у 16 пациентов (тип С).

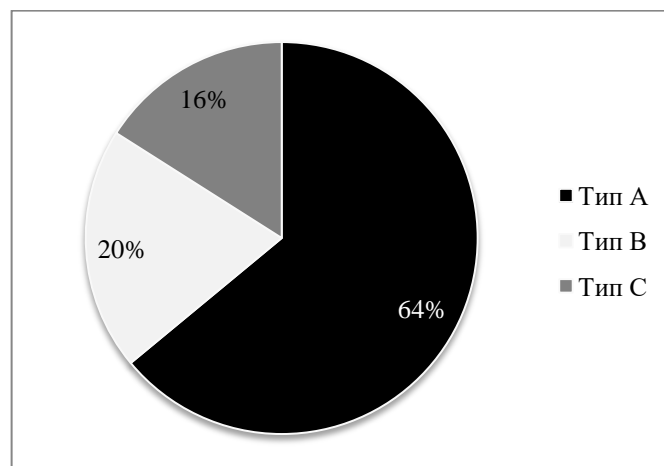


Рисунок 6 – Структура радикальности эндоваскулярного выключения аневризм из кровотока

Исходы лечения оценивались по модифицированной шкале Рэнкина (рисунок 7), расширенной шкале исходов Глазго (рисунок 8).

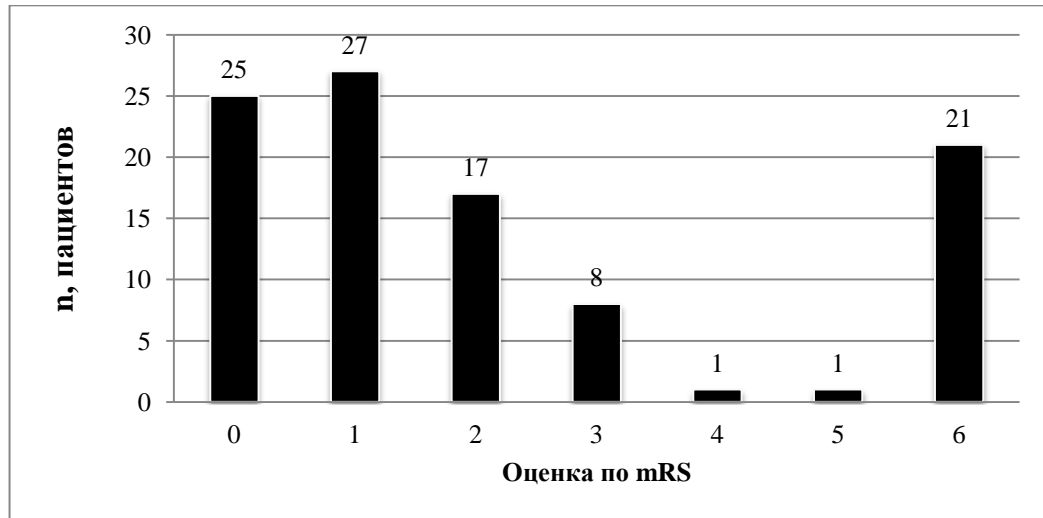


Рисунок 7 – Исходы лечения по модифицированной шкале Рэнкина

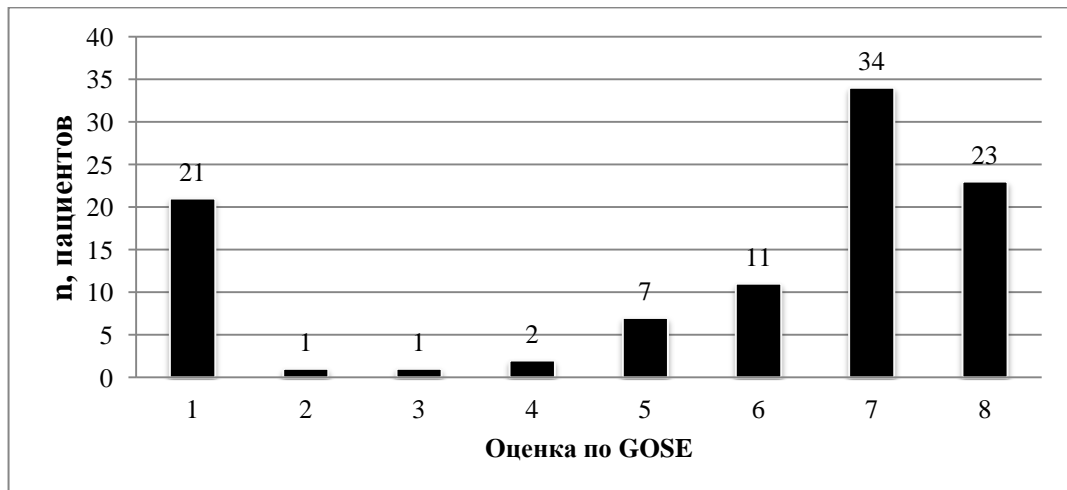


Рисунок 8 – Исходы лечения по расширенной шкале исходов Глазго

Согласно mRS: 25 пациентов выписаны без симптомов заболевания (mRS 0), без существенных нарушений жизнедеятельности (mRS 1) – 27 пациентов, с легким нарушением жизнедеятельности (mRS 2) – 17; с умеренным нарушением жизнедеятельности (mRS 3) – 8; с выраженным нарушением жизнедеятельности (mRS 4) – 1, грубое нарушение жизнедеятельности (mRS 5) выявлено также у 1 пациента. В 21 случае зафиксирован летальный исход (mRS 6). Возрастные и половые различия представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика исходов по mRS в зависимости от возраста и пола

Оценка по mRS	n, пациентов (%)	мужчины/женщины	Возраст, лет
0	25(25%)	12/13	40,92±15,55
1	27(27%)	15/12	50,33±33,06
2	17(17%)	7/10	56,88±11,97
3	8(8%)	3/5	60,50±7,61
4	1(1%)	1/0	27
5	1(1%)	0/1	43
6	21(21%)	11/10	60,50±7,61

При оценке исходов по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE), установлено (таблица 7), что с полным восстановлением (8 баллов) выписаны 23 пациента; хорошее восстановление (7 баллов) - 34; легкая несамостоятельность (6 баллов) – 11; умеренная несамостоятельность (5 баллов) – 7; тяжелая несамостоятельность (GOSE – 4 б.) – 2; нейромышечная несостоятельность (3 балла) – 1; вегетативное состояние (2 балла) у 1 пациента; смерть – 21 пациент.

Таблица 7 – Характеристика исходов по GOSE

Оценка по GOSE	n, пациентов (%)	мужчины/женщины	Возраст, лет
1	21(21%)	11/10	60,50±7,61
2	1(1%)	0/1	43,00
3	1(1%)	1/0	27,00
4	2(2%)	0/2	57,00±6,00
5	7(7%)	2/5	61,00±7,48
6	11(11%)	7/4	56,90±13,96
7	34(34%)	17/17	50,11±11,59
8	23(23%)	12/11	41,82±14,58
Всего	100	50/50	50,42±1,97

В ходе исследования из 100 включенных пациентов в 21-ом случае зарегистрирован летальный исход. Структура летальности в зависимости от тяжести САК представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Структура летальности в зависимости тяжести САК и возраста пациентов

Тяжесть по Hunt-Hess	n, умерших (%)	n, всего (%)	мужчины/женщины (умершие)	Возраст, лет (умершие)
I	0	2(2%)	0/0	-/-
II	1(8,3)	12(12%)	1/0	31
III	2(6,9)	29(29%)	1/1	50,01±12,22
IV	10(21,7)	46(46%)	5/5	51,91±11,41
V	8(72,7)	11(11%)	8/0	45,52±9,53
Всего	21(21,0)	100	15/6	49,81±12,79

Таким образом, показана связь между уровнем аутоантител к НСББ и возрастом пациентов, проанализированы тяжесть пациентов, оцененная с использованием клинических и инструментальных шкал, а также дана общая характеристика исходам лечения пациентов (в том числе проанализированы показатели летальности в зависимости от исходной степени тяжести пациентов).

### 3.2 Характеристика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам в первые 48 часов субарахноидального кровоизлияния

При анализе уровней ауто-АТ к НСБ, определенных у 100 пациентов, установлено, что медиана уровня ауто-АТ к белку S100 в первые 48 часов от дебюта заболевания составила 173 мкг/мл с интерквартильным размахом (ИКР) от 102 до 268 мкг/мл; к ОБМ – 106,5 мкг/мл с ИКР от 68,5 до 175; к рецепторам NMDA GluNR2A – 77,85 мкг/мл с ИКР от 47,65 до 102.

Наибольшее значение медианы уровня ауто-АТ определено к белку S100, наименьшее к NMDA GluNR2A рецепторам. Наблюдаемые различия уровней были статистически значимыми ( $p=0,0001$ ).

Медиана ауто-АТ к S100 при Hunt-Hess I составила 114 мкг/мл (ИКР 93-135); при Hunt-Hess II – 128 мкг/мл (ИКР 101-146); при Hunt-Hess III – 124 мкг/мл (ИКР 79-197); при Hunt-Hess IV – 185 мкг/мл (ИКР 146-234); при Hunt-Hess V –

351 мкг/мл (ИКР 167-521). Наблюдаемые различия были статистически значимыми ( $p=0,002$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=16,8981$ ).

Показатели ауто-АТ к НСБ в первые сутки в зависимости от степени тяжести по Hunt-Hess представлены на рисунке 9.

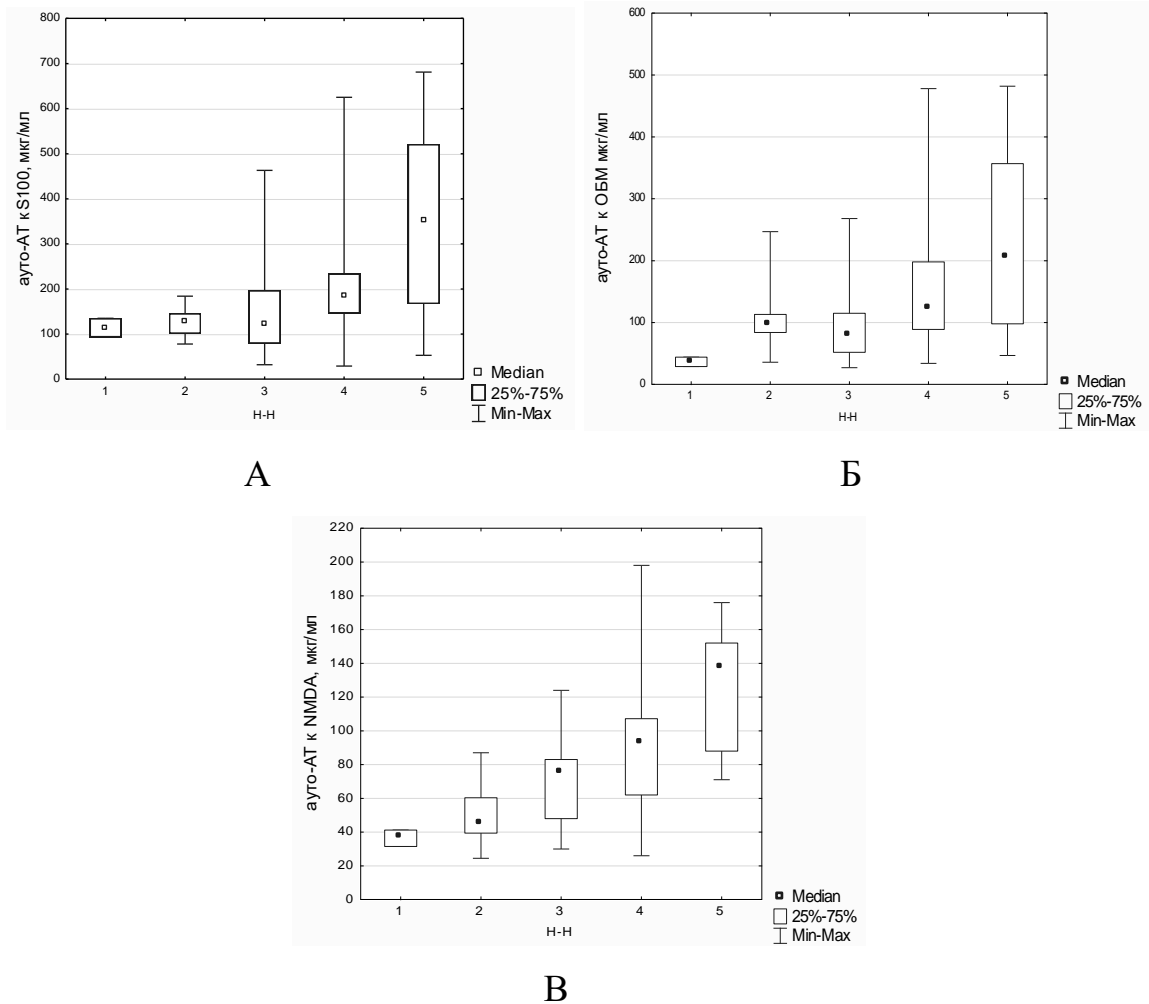


Рисунок 9 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ в 1-2 сутки САК от тяжести кровоизлияния по Hunt-Hess. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

Медиана ауто-АТ к ОБМ при Hunt-Hess I равнялась 36,5 мкг/мл (ИКР 29-44); при Hunt-Hess II – 96 мкг/мл (ИКР 84-113); при Hunt-Hess III – 79 мкг/мл (ИКР 52-113); при Hunt-Hess IV – 121 мкг/мл (ИКР 89-198); при Hunt-Hess V – 204 мкг/мл (ИКР 98-357). Наблюдаемые различия уровня ауто-АТ в зависимости от

тяжести САК были статистически значимыми ( $p=0,0003$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=20,7978$ ).

Медиана к рецепторам NMDA GluNR2A при Hunt-Hess I составила 36,35 мкг/мл (ИКР 31,5-41,2); при Hunt-Hess II – 45 мкг/мл (ИКР 39,4-60,3); при Hunt-Hess III – 75 мкг/мл (ИКР 48-83); при Hunt-Hess IV – 92 мкг/мл (ИКР 62-107,2); при Hunt-Hess V – 138 мкг/мл (ИКР 88-152). Наблюдаемые различия уровня ауто-АТ в зависимости от тяжести САК (таблица 9) были статистически значимыми ( $p=0,00003$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=25,9062$ ).

Таблица 9 – Зависимость уровня ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в 1-2 сутки от тяжести САК по Hunt-Hess

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Оценка по Шкале Hunt-Hess					p, критерий Краскела-Уоллиса
	I (n=2)	II (n=12)	III (n=29)	IV (n=46)	V (n=11)	
S100	114,0 (93,0-135,0)	128,0 (101,0-146,0)	124,0 (79,0-197,0)	185,0 (146,0-234,0)	351,0 (167,0-521,0)	0,002*
ОБМ	36,5 (29,0-44,0)	96,0 (84,0-113,0)	79,0 (52,0-115,0)	121,0 (89,0-198,0)	204,0 (98,0-357,0)	0,0003*
NMDA (GluNR 2A)	36,4 (31,5-41,2)	45,0 (39,4-60,3)	75,0 (48,0-83,0)	92,0 (62,0-107,2)	138,0 (88,0-152,0)	0,00003*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

При сопоставлении уровней ауто-АТ к НСБ и тяжести САК по Fisher статистически значимых различий не получено, однако в случаях наличия внутримозговой гематомы (ВМГ) разброс значений и их медианы были выше, чем у пациентов без ВМГ.

Медианы уровней НСБ при поступлении представлены в таблице 10. Сравнения групп с помощью критерия Манна-Уитни позволили установить

статистически значимые различия уровней ауто-АТ к белку S100 и ОБМ при наличии или отсутствии внутримозговой гематомы ( $p=0,0016$  и  $p=0,0424$ ).

Таблица 10 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ в 1-2 сутки от дебюта САК от наличия или отсутствия ВМГ

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Наличие ВМГ		p,(U-критерий Манна-Уитни)
	выявлена n=36	не выявлена n=64	
ОБМ	124 (85-247)	97 (65-157)	0,0016*
белок S-100	204 (146-423)	143 (93-202)	0,0424*
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	89 (56-138)	76 (47-100)	0,1190

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

В случае с САК, осложненным внутрижелудочковым кровоизлиянием, проведенный статистический анализ не показал значимых зависимостей уровней ауто-АТ к НСБ и тяжести ВЖК по шкале Graeb (таблица 11).

Таблица 11 – Зависимость уровней ауто-АТ к НСБ в 1-2-сутки САК и тяжести ВЖК по Graeb

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Тяжесть ВЖК по Graeb			p,(U-критерий Манна-Уитни)
	легкая (1-2 балла) n=21	Средняя (3-6 баллов) n=11	Тяжелая (7-10 баллов) n=6	
ОБМ	109(69-241)	98(84-204)	147(109-204)	0,4987
белок S-100	201(72-258)	165(121-276)	194(113-351)	0,5779
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	87(59-111)	76(47-101)	102(75-107)	0,2625

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

Для оценки возможности влияния уровней ауто-АТ к НСБ на исход САК использовался дискриминантный анализ, который показал, что уровень ауто-АТ к НСБ является статистически значимым ( $p=0,0002$ ) предиктором исхода заболевания по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и расширенной шкале исходов Глазго (GOSE). Более высокие уровни ауто-АТ к ОБМ ассоциированы с худшим исходом САК.

При сравнении уровней ауто-АТ к S100 в зависимости от наличия или отсутствия выраженного церебрального ангиоспазма установлено: медиана уровней ауто-АТ к S100 у пациентов без ангиоспазма составила 113 мкг/мл (ИКР 78-174), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 207 мкг/мл (ИКР 207-389), различия показателей были статистически значимы ( $p=0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Медиана ауто-АТ к ОБМ у пациентов без ангиоспазма составила 79 мкг/мл (ИКР 47-102), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 174 мкг/мл (ИКР 114-267), различия показателей статистически значимы ( $p=0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Медиана ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A) рецепторам у пациентов без ангиоспазма составила 62 мкг/мл (ИКР 43-83), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 99,4 мкг/мл (ИКР 77,3-131,6), различия показателей статистически значимы ( $p=0,0009$ , критерий Манна-Уитни). Результаты сравнения группы представлены на рисунке 10.

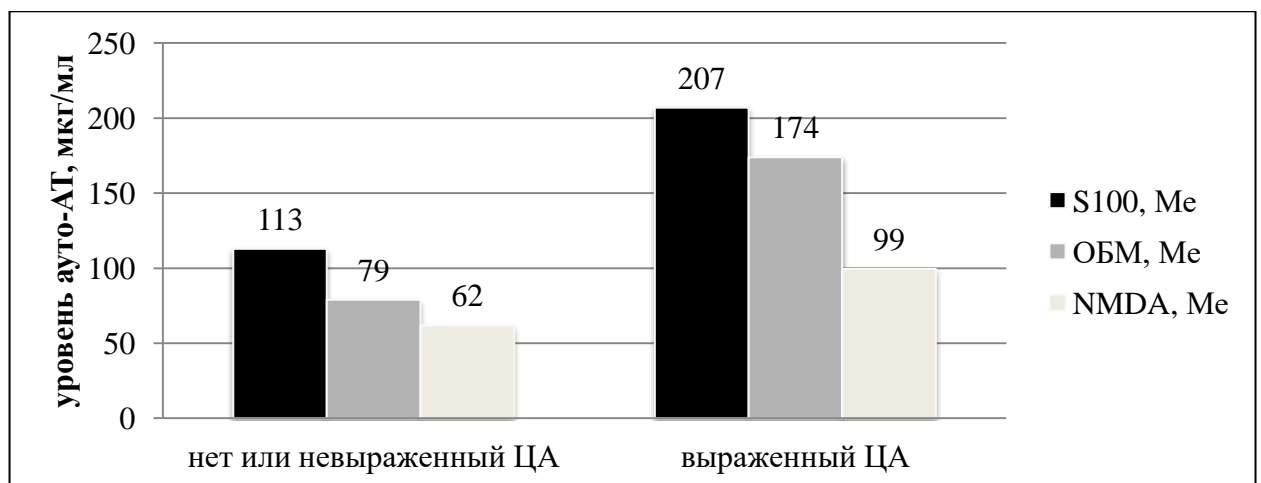




Рисунок 10 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ в 1-2 сутки от дебюта САК и церебрального ангиоспазма

При анализе зависимостей уровней ауто-Ат к белку S100 и инструментальных данных (ультрасонологических и нейровизуализационных) с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена установлены связи (рисунок 11):

- между максимальными линейными скоростями кровотока (по данным ТКДС) и уровнем ауто-АТ к белку S100 ( $r=0,23$ ;  $p<0,05$ );
- между средним значением индекса Линдегарда и уровнем ауто-АТ к белку S100 ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ).

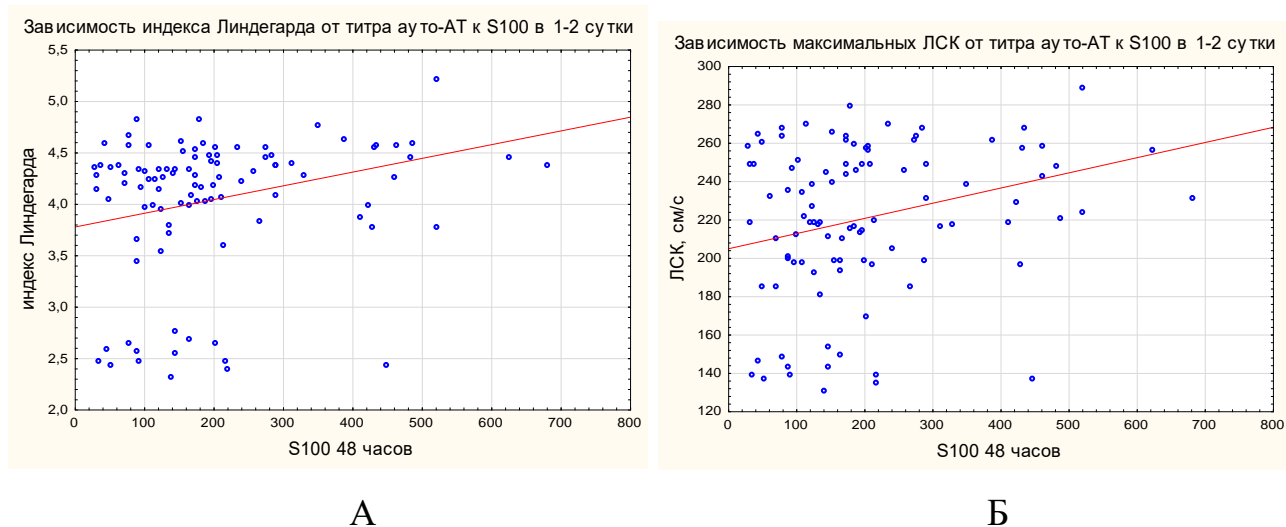
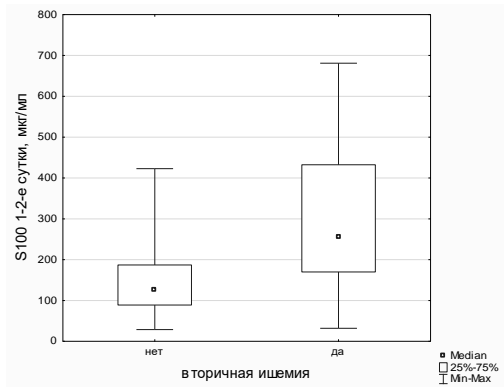
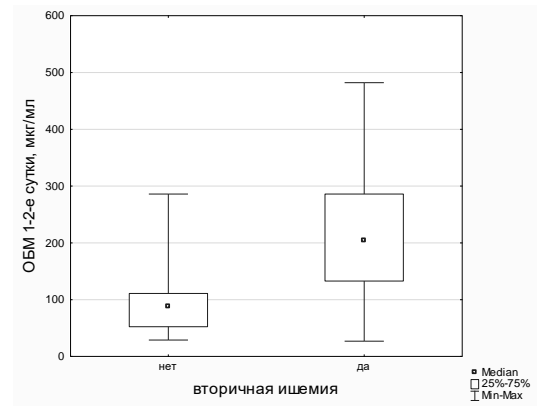


Рисунок 11 – Корреляционная связь ультразвуковых параметров и уровней ауто-АТ к белку S100. А – с индексом Линдегарда; Б – с максимальными значениями ЛСК

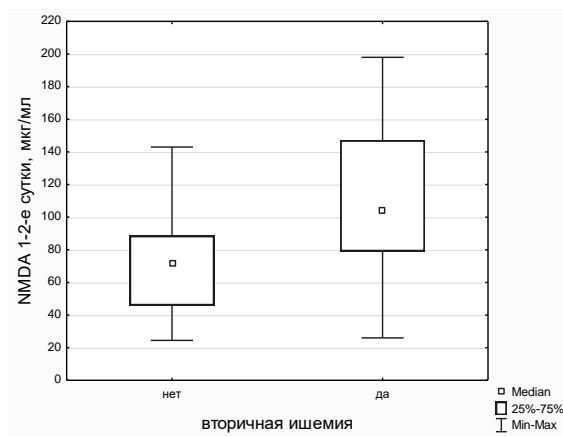
Вторичные (отсроченные) ишемические изменения на фоне церебрального ангиоспазма являются одной из основных причин смерти и стойкой утраты трудоспособности при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Проведенный анализ зависимости титра ауто-АТ в первые - вторые сутки от дебюта заболевания и наличия отсроченной ишемии показал статистически значимую связь между исследуемыми параметрами (рисунок 12)



А



Б



В

Рисунок 12 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ от наличия/отсутствия вторичной (отсроченной) ишемии. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

Медиана ауто-АТ к S100 у пациентов без отсроченной ишемии составила 127 мкг/мл (ИКР 89-187), а в группе пациентов с вторичным ишемическим повреждением головного мозга – 254,5 мкг/мл (ИКР 170-432); медиана ауто-АТ к ОБМ: 88 мкг/мл (ИКР 52,5-111) и 204 мкг/мл (ИКР 133-286); медиана ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A): 71,95 мкг/мл (ИКР 46-88,5) и 104 мкг/мл (ИКР 79,15-147), соответственно. Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни). Результаты сравнения групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ в 1-2 сутки от дебюта САК от формирования вторичных (отсроченных) ишемических очагов

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Вторичные ишемические изменения		p,(U-критерий Манна-Уитни)
	выявлена n=38	не выявлена n=62	
ОБМ	204,0 (ИКР 133,0-286,0)	88,0 (ИКР 52,5-111,0)	0, 00001*
белок S-100	254,5 (ИКР 170,0-432,0)	127,0 (ИКР 89,0-187,0)	0, 00001*
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	104,0 (ИКР 79,2-147,0)	71,9 (ИКР 46,0-88,5)	0, 00001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Резюмируя вышеизложенное, в ходе нашего исследования выявлено, что повышение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам регистрируется уже в первые 48 часов от дебюта заболевания. Выявлена статистически значимая зависимость между уровнем ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и тяжестью состояния пациентов при поступлении, оцененной по клиническим и инструментальным шкалам, данным ультразвуковых исследований, а также прогностическая значимость этих показателей для формирования вторичных ишемических изменений головного мозга на фоне развившегося церебрального ангиоспазма.

### 3.3 Характеристика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам на 4-5-е сутки субарахноидального кровоизлияния

При оценке уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам на 4-5 сутки от дебюта аневризматического САК медиана уровня ауто-АТ к белку S100 составила 249 мкг/мл (ИКР 164-356); к ОБМ – 146 мкг/мл (ИКР 99-22,5); к рецепторам NMDA GluNR2A – 90 мкг/мл с ИКР от 58,5 до 110,5.

Наибольшее значение медианы уровня ауто-АТ определено к белку S100, наименьшее к NMDA GluNR2A. Наблюдаемые различия уровней ауто-АТ в зависимости от тяжести САК по Hunt-Hess (рисунок 13) были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

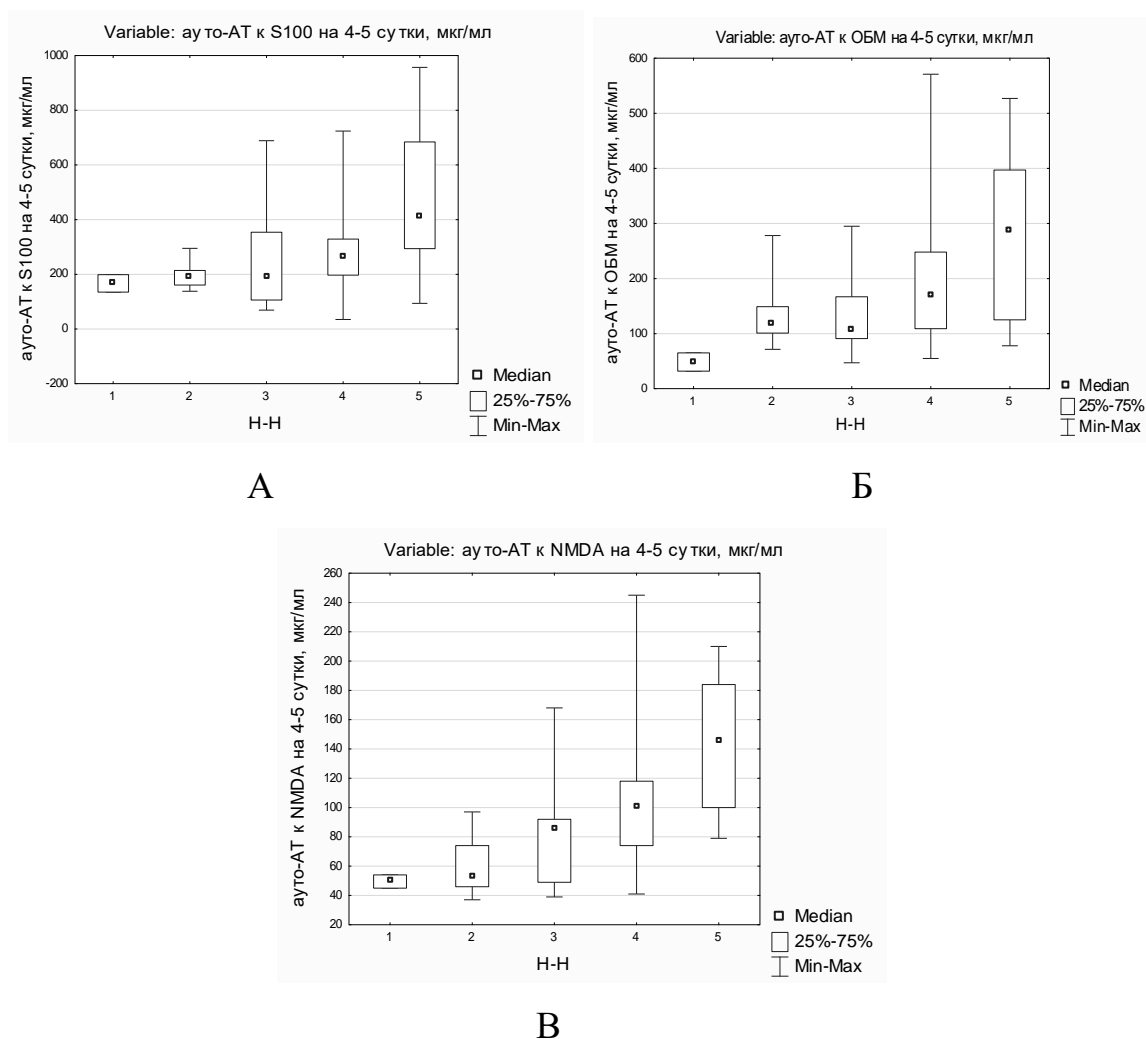


Рисунок 13 – Зависимость уровня нейроспецифических белков на 4-5 сутки от дебюта САК от тяжести САК по Hunt-Hess. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

Медиана ауто-АТ к S100 при Hunt-Hess I составила 167  $\mu\text{кг/мл}$  (ИКР 135-199); при Hunt-Hess II – 192  $\mu\text{кг/мл}$  (ИКР 161-214); при Hunt-Hess III – 189  $\mu\text{кг/мл}$  (ИКР 106-354); при Hunt-Hess IV – 264  $\mu\text{кг/мл}$  (ИКР 197-329); при Hunt-Hess V – 408  $\mu\text{кг/мл}$  (ИКР 294-684). Наблюдаемые различия статистически значимы ( $p = 0,0059$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96) = 14,47184$ ).

Медиана ауто-АТ к ОБМ при Hunt-Hess I равнялась 48,5 мкг/мл (ИКР 32-65); при Hunt-Hess II – 119 мкг/мл (ИКР 101-149); при Hunt-Hess III – 106 мкг/мл (ИКР 91-167); при Hunt-Hess IV – 168 мкг/мл (ИКР 109-248); при Hunt-Hess V – 286 мкг/мл (ИКР 125-397). Наблюдаемые различия были статистически значимыми ( $p=0,0007$ , Критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=19,51466$ ).

Медиана уровня ауто-АТ к рецепторам NMDA при Hunt-Hess I составила 49,5 мкг/мл (ИКР 45-54); при Hunt-Hess II – 53 мкг/мл (ИКР 46-74); при Hunt-Hess III – 85 мкг/мл (ИКР 49-92); при Hunt-Hess IV – 100 мкг/мл (ИКР 74-118); при Hunt-Hess V – 145 мкг/мл (ИКР 100-184). Наблюдаемые различия статистически значимы ( $p=0,0001$ , Критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=25,9062$ ).

Зависимость уровней ауто-АТ к НСБ на 4-5-е сутки от дебюта САК от его тяжести по шкале Hunt-Hess представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Зависимость уровня ауто-АТ к нейроспецифическим белкам на 4-5-е сутки от тяжести САК по Hunt-Hess

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Оценка по Шкале Hunt-Hess					P, Критерий Краскела-Уолиса
	I (n=2)	II (n=12)	III (n=29)	IV (n=46)	V (n=11)	
S100	167,0 (135-199)	192,0 (161-214)	189,0 (106-354)	264,0 (197-329)	408,0 (294-684)	0,0059*
ОБМ	48,5 (32-65)	119,0 (101-149)	106,0 (91-167)	168,0 (109-248)	286,0 (125-397)	0,0007*
NMDA (GluNR2 A)	49,5 (45-54)	53,0 (46-74)	85,0 (49-92)	100,0 (74-118)	145,0 (100-184)	0,0001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

При сопоставлении уровней ауто-АТ к НСБ и тяжести сак по Fisher (как и при обработке результатов, полученных в первые 48 часов от дебюта САК), статистически значимых различий не выявлено, однако при наличии ВМГ,

разброс значений и их медианы были выше, чем у пациентов без ВМГ (таблица 14). Парные сравнения групп с помощью критерия Манна-Уитни позволили установить статистически значимые различия уровней ауто-АТ к белку S100 и ОБМ при наличии или отсутствии ВМГ ( $p=0,0020$  и  $p=0,0280$ , соответственно).

Таблица 14 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ на 4-5 сутки от наличия или отсутствия ВМГ

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Наличие ВМГ		p,(U-критерий Манна-Уитни)
	выявлена n=36	не выявлена n=64	
ОБМ	183 (106-289)	125 (89-193)	0,0280*
белок S-100	314 (193-521)	202 (143-295)	0,0020*
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	96 (69-149)	85 (54-109)	0,1176

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

В случае с САК, осложненном ВЖК статистический анализ не показал значимых зависимостей уровней ауто-АТ к НСБ (таблица 15).

Таблица 15 – Зависимость уровней ауто-АТ к НСБ на 4-5 сутки и тяжести ВЖК по Graeb

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Тяжесть ВЖК по Graeb			p,(U-критерий Манна-Уитни)
	легкая (1-2 балла) n=21	Средняя (3-6 баллов) n=11	Тяжелая (7-10 баллов) n=6	
ОБМ	153 (89-289)	125 (99-254)	203 (146-249)	0,3510
белок S-100	201 (72-258)	165 (121-276)	194 (113-351)	0,5005
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	97 (63-124)	86 (59-118)	109 (87-117)	0,2729

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

Для оценки возможности влияния уровней ауто-АТ к НСБ на исход САК использован дискриминантный анализ, который также показал, что уровень ауто-АТ к НСБ является статистически значимым ( $p < 0,05$ ) предиктором исхода заболевания по модифицированной шкале Ренкина (mRS). Более высокие уровни ауто-АТ к ОБМ ( $p = 0,0002$ ) и NMDA-рецепторам ( $p = 0,0118$ ) ассоциированы с худшим исходом САК.

При анализе ближайших результатов лечения по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE) и сопоставлении их с уровнями ауто-АТ к НСБ установлено (с использованием дискриминантного анализа), что предиктором благоприятного исхода является низкий уровень ауто-АТ к ОБМ ( $p = 0,00007$ ).

Таким образом, в отличие от данных, полученных при первичном заборе крови, уровни ауто-АТ к двум из трех нейроспецифических белков являлись статистически значимыми предикторами функционального исхода заболевания.

При сравнении уровней ауто-АТ к S100 в зависимости от наличия или отсутствия выраженного церебрального ангиоспазма: медиана ауто-АТ к S100 у пациентов без ангиоспазма составила 176 мкг/мл (ИКР 105-246), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 335 мкг/мл (ИКР 251-517), различия показателей были статистически значимы ( $p = 0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Медиана ауто-АТ к ОБМ у пациентов без ангиоспазма составила 102 мкг/мл (ИКР 85-43), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 207 мкг/мл (ИКР 158-298), различия показателей статистически значимы ( $p = 0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Медиана ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A) у пациентов без ангиоспазма составила 74 мкг/мл (ИКР 49-94), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 107 мкг/мл (ИКР 86-152), различия показателей статистически значимы ( $p = 0,0001$ , критерий Манна-Уитни). Результаты сравнения группы представлены на рисунке 14.

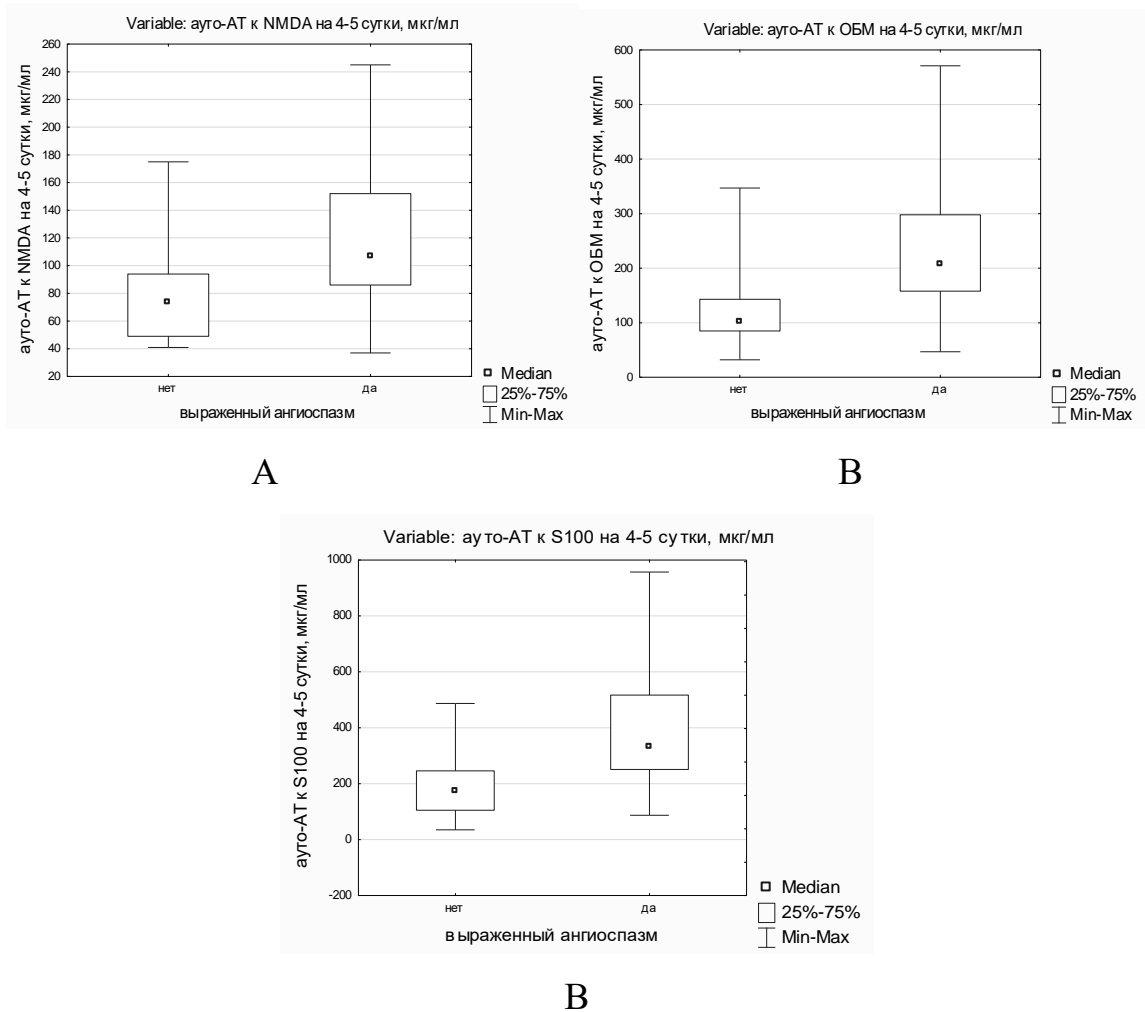


Рисунок 14 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ в 1-2 сутки САК и церебрального ангиоспазма. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

При анализе зависимостей уровней ауто-Ат к белку S100 и инструментальных данных (ультрасонологических и нейровизуализационных) установлена корреляционная связь:

- между максимальными линейными скоростями кровотока (по данным ТКДС) и уровнем ауто-АТ к S100 ( $r=0,23$ ;  $p<0,05$ );
- между средним значением индекса Линдегарда и уровнем ауто-АТ к S100 ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ).

Связь между параметрами оценена с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена.



Проведенный анализ зависимости титра ауто-АТ на 4-5-е сутки от дебюта заболевания и наличия отсроченной ишемии показал наличие статистически значимой связи между исследуемыми параметрами (рисунок 15).

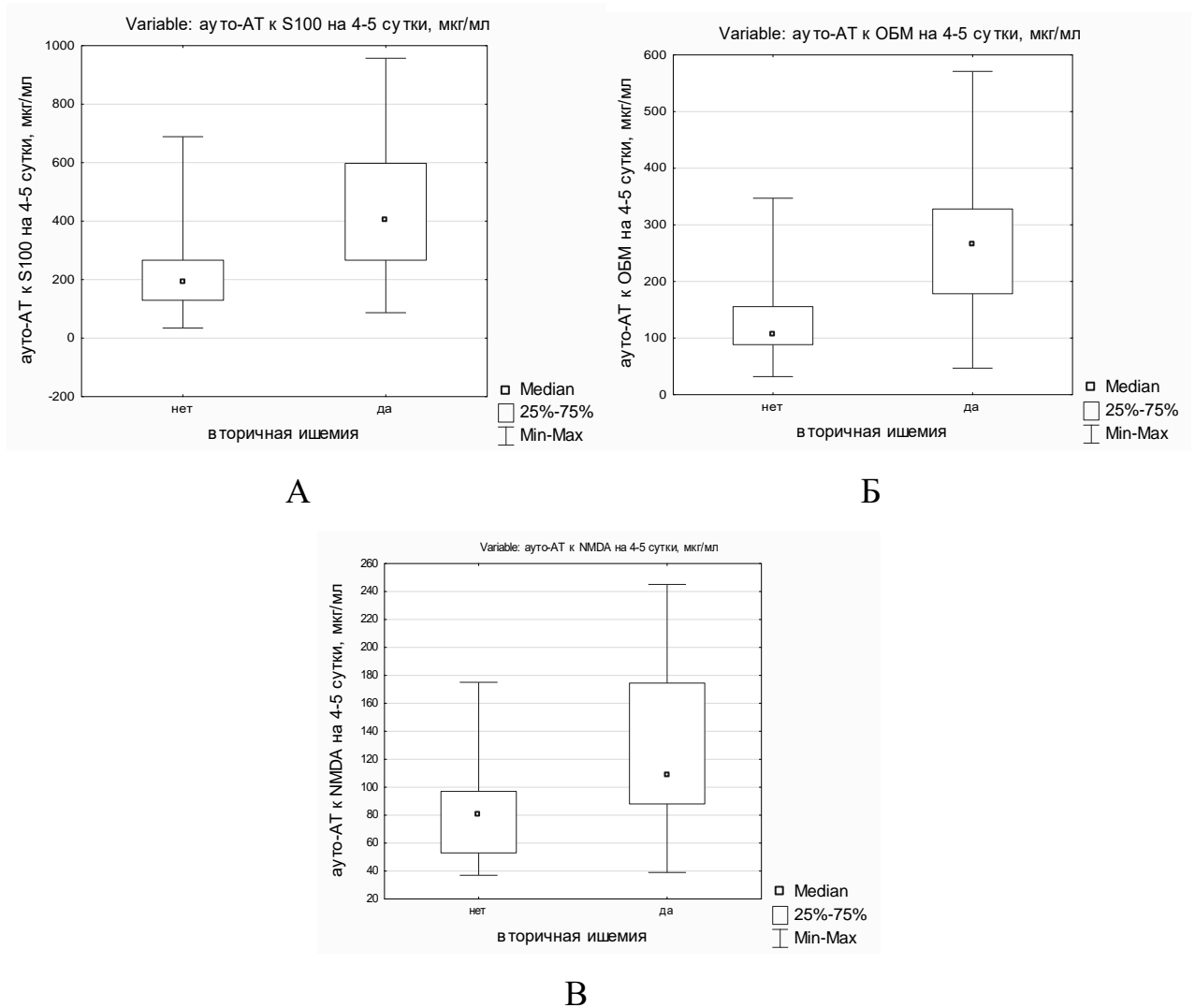


Рисунок 15 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ от наличия/отсутствия вторичной (отсроченной ишемии). А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

Медиана ауто-АТ к S100 у пациентов без осложненного церебрального ангиоспазма составила 194 мкг/мл (ИКР 129,5-266,5), а в группе пациентов с вторичным ишемическим повреждением головного мозга – 401,5 мкг/мл (ИКР 266,5-598); медиана ауто-АТ к ОБМ: 107,5 мкг/мл (ИКР 88,5-155,5) и 266 мкг/мл (ИКР 178,5-328); медиана ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A): 81

мкг/мл (ИКР 53-97) и 109 мкг/мл (ИКР 88-174,5), соответственно. Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни). Результаты сравнения групп представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ (на 4-5 сутки от дебюта САК) от формирования вторичных (отсроченных) ишемических очагов

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Вторичные ишемические изменения		p,(U-критерий Манна-Уитни)
	выявлена n=38	не выявлена n=62	
ОБМ	266,0 (ИКР 178,5-328)	107,5 (ИКР 88,5-155,5)	0, 00001*
белок S-100	401,5 (ИКР 266,5-598)	194,0 (ИКР 129,5-266,5)	0, 00001*
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	109,0 (ИКР 88-174,5)	81,0 (ИКР 53-97)	0, 00002*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, при определении в динамике отмечено увеличение уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам на 4-5 сутки в сравнении с данными, полученными при первом определении. При этом сохраняются все закономерности, выявленные при первом заборе крови у пациентов, но определены более высокие значения медиан уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в сравнении с аналогичными показателями при поступлении.

### 3.4 Характеристика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам на 7-8-е сутки субарахноидального кровоизлияния

При оценке уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам на 7-8 сутки от дебюта САК медиана уровня ауто-АТ к белку S100 составила 263,5 мкг/мл с ИКР

от 182,5 до 420,5; к ОБМ – 185 мкг/мл с ИКР от 128 до 270,5; к рецепторам NMDA GluNR2A – 100 мкг/мл с ИКР от 74,5 до 135.

Также как и при первых двух измерениях уровней ауто-АТ, наибольшее значение медианы уровня ауто-АТ определено по белку S100, наименьшее по NMDA GluNR2A. Наблюдаемые различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Показатели НСБ на 7-8-е сутки от дебюта САК в зависимости от степени тяжести по Hunt-Hess представлены на рисунке 16.

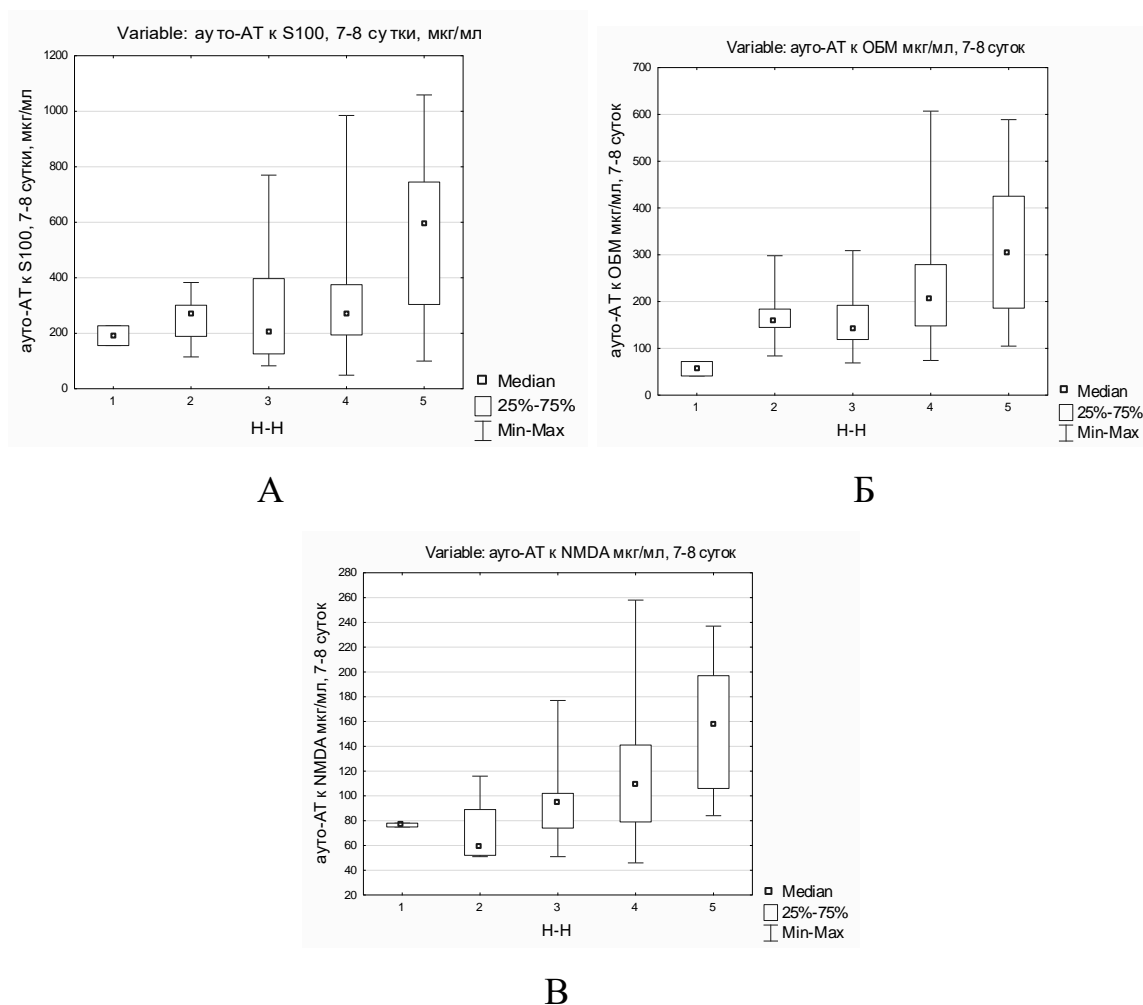


Рисунок 16 – Зависимость уровня нейроспецифических белков на 7-8 сутки от тяжести САК по Hunt-Hess. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

Медиана ауто-АТ к S100 при Hunt-Hess I составила 191,5 мкг/мл (156-227); при Hunt-Hess II – 269 мкг/мл (189-301); при Hunt-Hess III – 201 мкг/мл (126-397); при Hunt-Hess IV – 267 мкг/мл (194-375); при Hunt-Hess V – 591 мкг/мл (304-345).

Наблюдаемые различия были статистически значимыми ( $p=0,0153$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=12,40155$ ).

Медиана ауто-АТ к ОБМ при Hunt-Hess I составила 56,5 мкг/мл (41-72); при Hunt-Hess II – 157 мкг/мл (145-184); при Hunt-Hess III – 142 мкг/мл (119-192); при Hunt-Hess IV – 203 мкг/мл (148-279); при Hunt-Hess V – 305 мкг/мл (186-425). Наблюдаемые различия были статистически значимыми ( $p=0,0002$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=22,21811$ ).

Медиана к рецепторам NMDA GluNR2A при Hunt-Hess I составила 76,5 мкг/мл (75-78); при Hunt-Hess II – 59 мкг/мл (52-89); при Hunt-Hess III – 94 мкг/мл (74-102); при Hunt-Hess IV – 109 мкг/мл (79-141); при Hunt-Hess V – 157 мкг/мл (106-197). Наблюдаемые различия (таблица 17) были статистически значимыми ( $p=0,0004$ , критерий Краскела-Уолиса –  $H(4;96)=20,47646$ ).

Таблица 17 – Зависимость уровня ауто-АТ к нейроспецифическим белкам на 7-8-е сутки от тяжести САК по Hunt-Hess

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Оценка по Шкале Hunt-Hess					P, Критерий Краскела-Уолиса
	I (n=2)	II (n=12)	III (n=29)	IV (n=46)	V (n=11)	
S100	191,5 (156-227)	269,0 (189-301)	201,0 (126-397)	267,0 (194-375)	591,0 (304-345)	0,0146*
ОБМ	56,5 (41-72)	157,0 (145-184)	142,0 (119-192)	203,0 (148-279)	305,0 (186-425)	0,0002*
NMDA (GluNR2A)	76,5 (75-78)	59,0 (52-89)	94,0 (74-102)	109,0 (79-141)	157,0 (106-197)	0,0004*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

При сопоставлении уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и тяжести САК по Fisher, (как и при обработке результатов, полученных в первые 48 часов и на 4-5-е сутки от дебюта САК) статистически значимых различий не

выявлено, но при наличии внутримозговой гематомы (ВМГ), разброс значений и их медианы были выше, чем в у пациентов, без ВМГ. Значения индивидуальных квартильных размахов НСБ при поступлении и их медианы представлены в таблице 18. Парные сравнения групп (с применением критерия Манна-Уитни) позволили установить статистически значимое различие уровней ауто-АТ к белку S100 в зависимости от наличия или отсутствия ВМГ ( $p=0,0052$ ).

Таблица 18 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ (на 7-8-е сутки от дебюта САК) от наличия или отсутствия ВМГ

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Наличие ВМГ		p,(U-критерий Манна-Уитни)
	Выявлена n=36	Не выявлена n=64	
ОБМ	202 (136-309)	176 (127-247)	0,0676
белок S-100	302 (214-617)	227 (160-354)	0,0052*
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	112 (78-162)	96 (74-116)	0,0773

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

В случае с САК, осложненном ВЖК статистический анализ не показал значимых зависимостей уровней ауто-АТ к НСБ (таблица 19).

Таблица 19 – Зависимость уровней ауто-АТ к НСБ на 7-8-сутки и тяжести ВЖК по Graeb

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Тяжесть ВЖК по Graeb			p,(U-критерий Манна-Уитни)
	легкая (1-2 балла) n=21	средняя (3-6 баллов) n=11	тяжелая (7-10 баллов) n=6	
ОБМ	183(124-315)	186(138-296)	211(195-286)	0,2934
белок S-100	260(109-428)	302(194-489)	269(216-596)	0,5164
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	97(76-136)	109(78-145)	115(91-147)	0,2029

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

Для оценки возможности влияния уровней ауто-АТ к НСБ на исход САК использован дискриминантный анализ, который также показал, что уровень ауто-АТ к НСБ является статистически значимым ( $p < 0,05$ ) предиктором исхода заболевания по модифицированной шкале Ренкина (mRS). Более высокие уровни ауто-АТ к ОБМ ( $p = 0,0001$ ) и NMDA-рецепторам ( $p = 0,0224$ ) ассоциированы с худшим исходом САК.

При анализе исходов по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE) и сопоставлении их с уровнями ауто-АТ к НСБ установлено (с использованием дискриминантного анализа), что предиктором благоприятного исхода является низкий уровень ауто-АТ к ОБМ ( $p = 0,00004$ ).

При сравнении уровней ауто-АТ к S100 в зависимости от наличия или отсутствия выраженного церебрального ангиоспазма получены следующие данные: медиана ауто-АТ к S100 у пациентов без ангиоспазма составила 189 мкг/мл (ИКР 109-242), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 397 мкг/мл (ИКР 301-575), различия показателей были статистически значимы ( $p = 0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Медиана ауто-АТ к ОБМ у пациентов без ангиоспазма составила 142 мкг/мл (ИКР 103-184), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 267 мкг/мл (ИКР 187-326), различия показателей статистически значимы ( $p = 0,0001$ , критерий Манна-Уитни).

Медиана ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A) у пациентов без ангиоспазма составила 81 мкг/мл (ИКР 62-102), а в группе пациентов с выраженным спазмом – 118 мкг/мл (ИКР 99-168), различия показателей статистически значимы ( $p = 0,0006$ , критерий Манна-Уитни). Результаты сравнения группы представлены на рисунке 17.

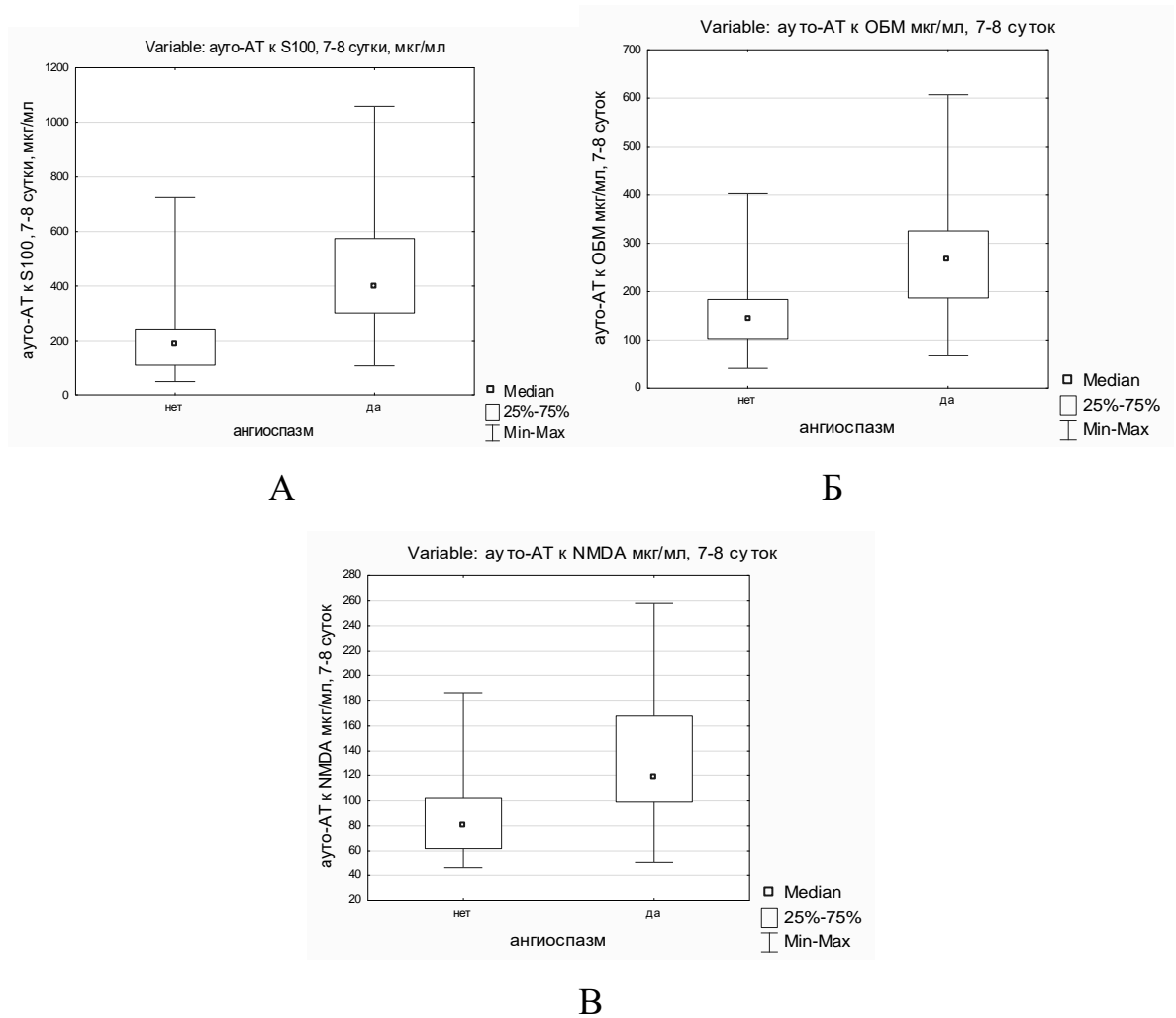


Рисунок 17 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ на 7-8 сутки и церебрального ангиоспазма. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

При анализе зависимостей уровней ауто-АТ к НСБ и инструментальных данных (ультрасонологических) корреляционных связей не установлено.

Проведенный анализ зависимости титра ауто-АТ на 7-8-е сутки от дебюта заболевания и наличия отсроченной ишемии показал наличие статистически значимой связи между исследуемыми параметрами (рисунок 18).

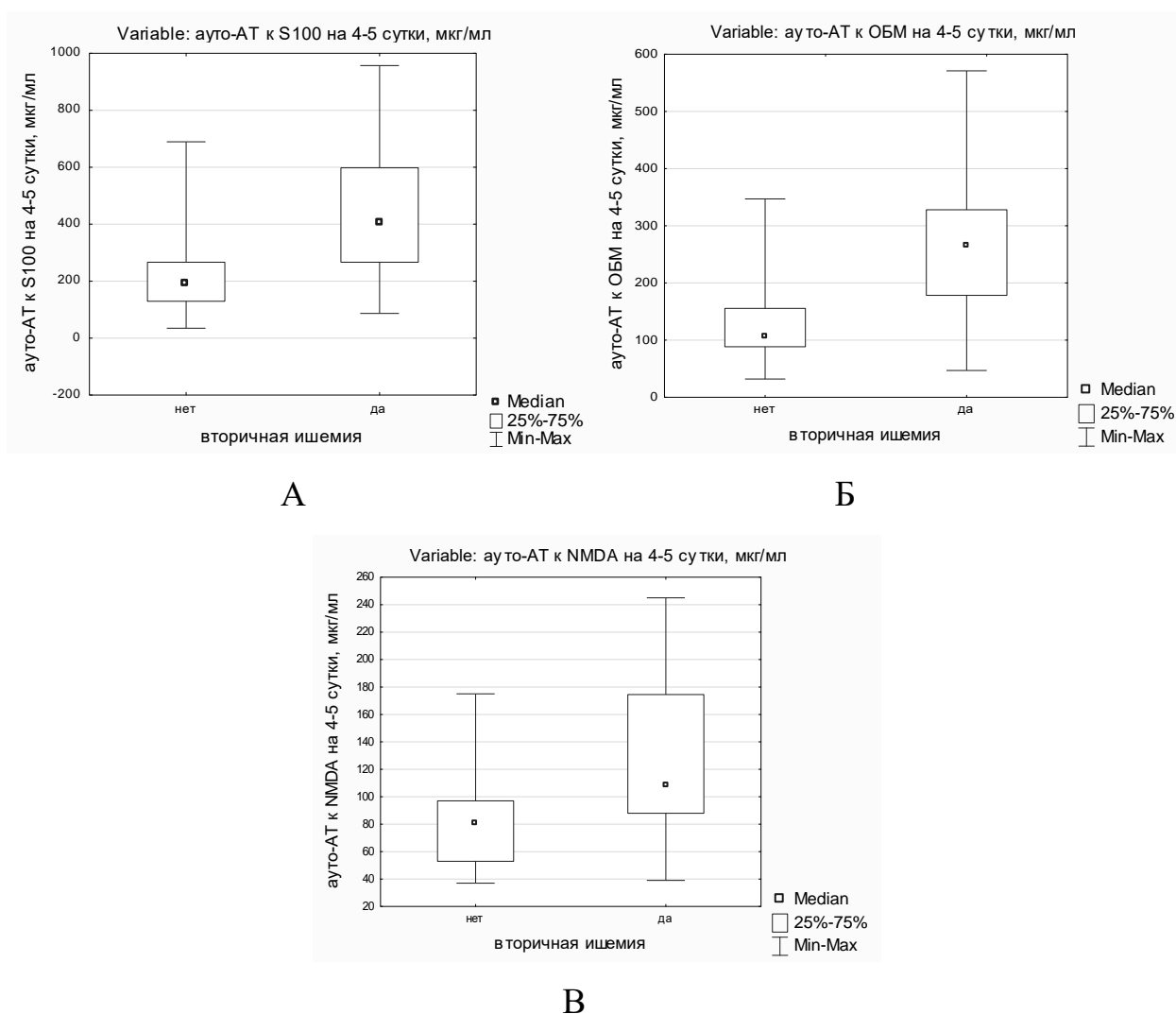


Рисунок 18 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ от наличия/отсутствия вторичной (отсроченной) ишемии. А – ауто-АТ к белку S-100; Б – ауто-АТ к ОБМ; В – ауто-АТ к NMDA GluNR2A рецепторам

Медиана ауто-АТ к S100 у пациентов без осложненного церебрального ангиоспазма составила 194 мкг/мл (ИКР 129,5-266,5), а в группе пациентов с вторичным ишемическим повреждением головного мозга – 401,5 мкг/мл (ИКР 266,5-598); медиана ауто-АТ к ОБМ: 147 мкг/мл (ИКР 115,5-180) и 297 мкг/мл (ИКР 214,5-375,5); медиана ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A): 91,5 мкг/мл (ИКР 67-108,5) и 138 мкг/мл (ИКР 99-191,5), соответственно. Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ , критерий Манна-Уитни). Результаты сравнения групп представлены в таблице 20.



Таблица 20 – Зависимость уровня ауто-АТ к НСБ (на 7-8 сутки от дебюта САК) от формирования вторичных (отсроченных) ишемических очагов

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Вторичные ишемические изменения		p,(U-критерий Манна-Уитни)
	выявлена n=38	не выявлена n=62	
ОБМ	297,0 (ИКР 214,5-375,5)	147,0 (ИКР 115,5-18,0)	0, 00001*
белок S-100	401,5 (ИКР 266,5-598,0)	194,0 (ИКР 129,5-266,5)	0, 00001*
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	138,0 (ИКР 99,0-191,5)	91,5 (ИКР 67,0-108,5)	0, 00001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При определении уровней ауто-АТ в динамике отмечено продолжение их увеличения на 7-8 сутки в сравнении с данными, полученными как при первом, так и при повторном определении, хотя в количественном отношении прирост медиан уровней ауто-АТ к НСБ не был таким высоким, как между первым и вторым измерениями. Отмечено сохранение всех закономерностей, выявленных при проведении статистического анализа с сыворотками, взятыми в первые 48 часов и на 4-5 сутки от дебюта заболевания.

### 3.5 Динамика уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам при субарахноидальном кровоизлиянии

При определении уровне аутоантител к НСБ в плазме крови пациентов с САК в динамике на 1-2, 4-5-е и 7-8-е сутки получены следующие данные: максимальное значение отмечено к белку S100 (271,5 мкг/мл (ИКР 187,5 – 424,5)) на 7-8-е сутки, минимальная Me к рецепторам NMDA GluNR2A – 77,9 мкг/мл (ИКР 47,6 – 102,0). Динамика уровней ауто-АТ показана на рисунке 19 и таблице 21.

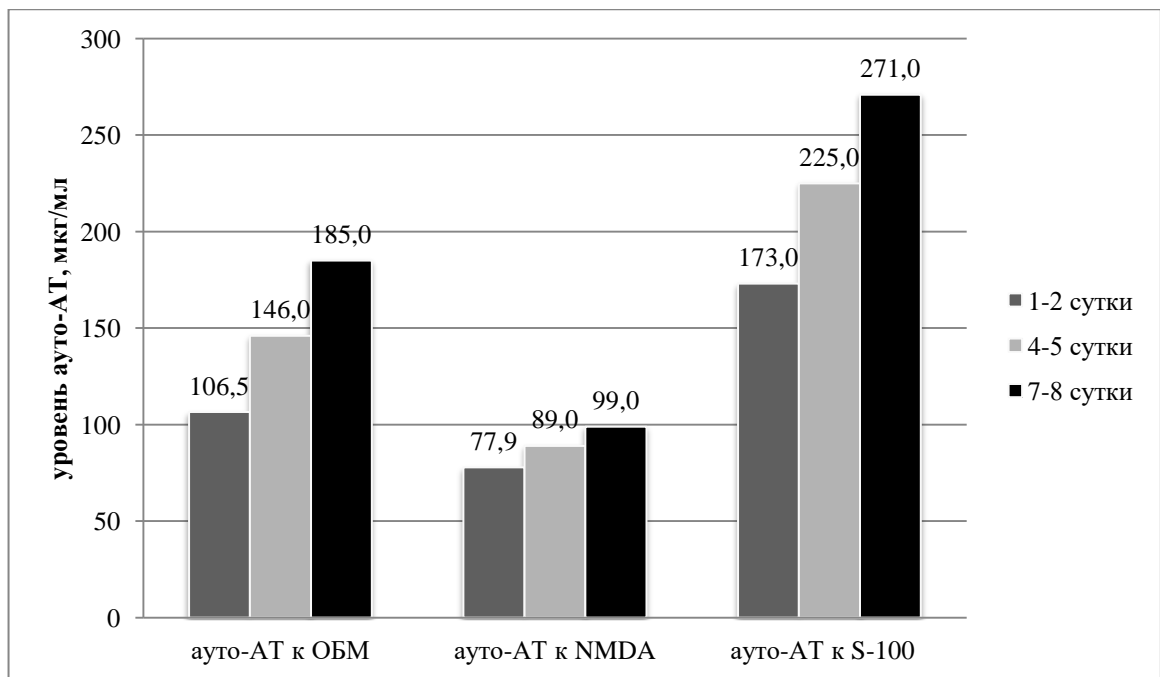


Рисунок 19 – Динамика уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам (Me, мкг/мл)

Таблица 21 – Динамика уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам

ауто-АТ к НСБ	1-2 сутки	4-5 суки	7-8 сутки
1	2	3	4
белок S-100, Me, мкг/мл (ИКР)	173,0 (102,0-268,0)	249,0 (164,0-356,0)	263,5 (182,5-420,5)
ОБМ, Me, мкг/мл (ИКР)	106,5 (68,5-175,0)	146,0 (99,0-22,5)	185,0 (128,0-270,5)

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4
N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A), Me, мкг/мл (ИКР)	77,9 (47,7-102,0)	90,0 (58,5-110,5)	100,0 (74,5-135,0)

При сравнении уровней ауто-АТ к S100 у пациентов на 4-5 сутки и при поступлении, исходная медиана уровня ауто-АТ составляла 173,0 мкг/мл (ИКР 68,5-175,0), в то время как на 4-5 сутки, она равнялась 255,0 мкг/мл (ИКР 170,5-401,5). Наблюдаемое явление повышения уровня ауто-АТ к S100 оценено, с применением критерия Вилкоксона, как статистически значимое ( $p=0,0001$ ). Аналогичный результат получен при сравнении медиан уровней ауто-АТ к белку S100 на 4-5 сутки и на 7-8-е сутки, и медиан уровней ауто-АТ при поступлении и на 7-8-е сутки. Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Уровни ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в динамике  
(часть 1)

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Уровень АТ в 1-2 сутки (Me (ИКР)), мкг/мл	Уровень АТ на 4-5 сутки (Me (ИКР)), мкг/мл	p, критерий Вилкоксона
ауто-АТ к ОБМ	106,5 (68,5-175,0)	146,0 (100,0-225,5)	0,0001*
ауто-АТ к белку S-100	173,0 (68,5-175,0)	255,0 (170,5-401,5)	0,0001*
ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	77,9 (47,65-102,0)	89,0 (58,5-110,5)	0,0001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

При анализе уровней ауто-АТ к ОБМ у пациентов на 4-5 сутки и в первые 48 часов, исходная медиана ауто-АТ составила 106,5 мкг/мл (ИКР 68,5-175), а к 4-5 суткам, она равнялась 146,0 мкг/мл (ИКР 100-225,5). По критерию Вилкоксона наблюдаемое повышение уровня ауто-АТ к ОБМ оценено как статистически

значимое ( $p=0,0001$ ). При сравнении медиан уровней ауто-АТ к ОБМ на 1-2 сутки и на 7-8-е сутки, и медиан уровней ауто-АТ на 4-5-е и на 7-8-е сутки так же оценены, как значимые. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Уровни ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в динамике  
(часть 2)

Уровень ауто-АТ к НСБ, мкг/мл	Уровень АТ на 4-5 сутки (Ме (ИКР)), мкг/мл	Уровень АТ на 7-8 сутки (Ме (ИКР)), мкг/мл	р, критерий Вилкоксона
ауто-АТ к ОБМ	106,5 (68,5-175,0)	185,0 (128,0- 270,5);	0,0001*
ауто-АТ к белку S-100	173,0 (68,5-175,0)	271,5 (187,5-424,5)	0,0001*
ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	77,9 (47,7-102,0)	99,0 (74,5-135,0).	0,0001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

Аналогичные статистически значимые данные получены при анализе уровней ауто-АТ к N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A) в динамике (таблица 24).

Таким образом, показан статистически значимый прирост в динамике уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам: максимальный прирост и размах уровней отмечен к белку S100, причем субмаксимальных значений данный показатель достигает раньше, к 5-м суткам заболевания. Наименьший прирост и размах значений отмечен к рецепторам NMDA 2A (GluNR2A), однако изменения уровня ауто-АТ являются статистически значимыми. К ОБМ установлен равномерный прирост и размах уровней ауто-АТ, являющийся также статистически значимым.

Таблица 24 – Уровни ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в динамике  
(часть 3)

Ауто-АТ к НСБ	Уровень АТ в 1-2 сутки (Ме (ИКР)), мкг/мл	Уровень АТ на 7-8 сутки (Ме (ИКР)), мкг/мл	p, критерий Вилкоксона
ауто-АТ к ОБМ	106,5 (68,5-175,0)	185,0 (128,0- 270,5)	0,0001*
ауто-АТ к белку S-100	173,0 (68,5-175,0)	271,5 (187,5-424,5)	0,0001*
ауто-АТ к N- Methyl-D-Aspartate 2A (GluNR2A)	77,9 (47,7-102,0)	99,0 (74,5-135,0)	0,0001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Максимальная медиана уровней ауто-АТ ко всем исследуемым НСБ отмечена на 7-8-е сутки от дебюта субарахноидального кровоизлияния, среднее значение получено во всех случаях на 4-5-е сутки, минимальное значение – при поступлении, однако в случае с белком S100 максимальный прирост этого показателя отмечен к 4-5 суткам (с 173 мкг/мл до 255 мкг/мл), в то время как далее, к пятым суткам, прирост уровня АТ составил +16,5 мкг/мл. Все наблюдаемые различия титров ауто-АТ к НСБ зависели от степени тяжести субарахноидального кровоизлияния по шкале Hunt-Hess и были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Для расчета применен критерий Краскела-Уоллиса. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Зависимость уровня ауто-АТ к нейроспецифическим белкам от тяжести САК по Hunt-Hess

Уровень ауто-АТ к НСБ, МКГ/МЛ	Оценка по Шкале Hunt-Hess					p
	I (n=2)	II (n=12)	III (n=29)	IV (n=46)	V (n=11)	
S100 1-2 сутки	114,0 (93,0- 135,0)	128,0 (101,0- 146,0)	124,0 (79,0- 197,0)	185,0 (146,0- 234,0)	351,0 (167,0- 521,0)	0,0078*
S100 4-5 сутки	167,0 (135,0- 199,0)	192,0 (161,0- 214,0)	189,0 (106,0- 354,0)	264,0 (197,0- 329,0)	408,0 (294,0- 684,0)	0,0059*
S100 7-8 сутки	191,5 (156,0- 227,0)	269,0 (189,0- 301,0)	201,0 (126,0- 397,0)	267,0 (194,0- 375,0)	591,0 (304,0- 345,0)	0,0146*
ОБМ 1-2 сутки	36,5 (29,0- 44,0)	96,0 (84,0- 113,0)	79,0 (52,0- 115,0)	121,0 (89,0- 198,0)	204,0 (98,0- 357,0)	0,0003*
ОБМ 4-5 сутки	48,5 (32,0- 65,0)	119,0 (101,0- 149,0)	106,0 (91,0- 167,0)	168,0 (109,0- 248,0)	286,0 (125,0- 397,0)	0,0007*
ОБМ 7-8 сутки	56,5 (41,0- 72,0)	157,0 (145,0- 184,0)	142,0 (119,0- 192,0)	203,0 (148,0- 279,0)	305,0 (186,0- 425,0)	0,0002*
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки	36,4 (31,5- 41,2)	45,0 (39,4- 60,3)	75,0 (48,0- 83,0)	92,0 (62,0- 107,2)	138,0 (88,0- 152,0)	0,0001*
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки	49,5 (45,0- 54,0)	53,0 (46,0- 74,0)	85,0 (49,0- 92,0)	100,0 (74,0- 118,0)	145,0 (100,0- 184,0)	0,0001*
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки	76,5 (75,0- 78,0)	59,0 (52,0- 89,0)	94,0 (74,0- 102,0)	109,0 (79,0- 141,0)	157,0 (106,0- 197,0)	0,0004*

Примечани: \* – отличия между группами статистически значимы (p<0,05)

Наибольшие значения уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам отмечены у пациентов с тяжелым САК (Hunt-Hess 5), в то время как минимальные значения у пациентов с оценкой по Hunt-Hess 1.

В качестве одного из предикторов клинического течения САК рассмотрены абсолютные разницы между титрами ауто-АТ к каждому из НСБ, которые также были проанализированы статистически.

Медиана разницы между уровнем ауто-АТ к ОБМ на 7-8 и 1-2-е сутки при тяжести субарахноидального кровоизлияния I степени по шкале Hunt-Hess имела наименьшее значение (41,5 мкг/мл ИКР от 26 до 57) и наибольшее – при Hunt-Hess V степени (290,0 мкг/мл ИКР от 171 до 410), полученные данные статистически значимы (Kruskal-Wallis test:  $H(4, N=96) = 22,21811$   $p = 0,0002$ ) (рисунок 20).

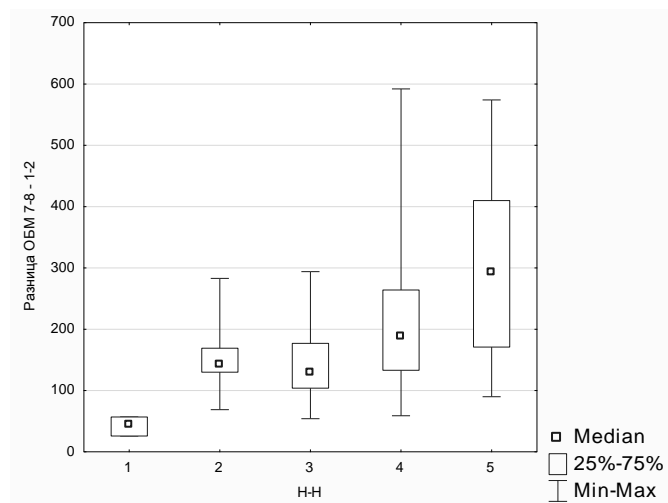


Рисунок 20 – Зависимость разницы между уровнями ауто-АТ к ОБМ на 7-8 и 1-2-е сутки и тяжестью САК по Hunt-Hess

Медиана разницы уровней ауто-АТ к S100 между 4-5 и 1-2 сутками связана с наличием внутримозговой гематомы (при САК, осложненном ВМГ). Максимальная медиана разницы уровней ауто-АТ отмечена у пациентов с САК, осложненным внутримозговым кровоизлиянием (90 (ИКР 46-163), в то же время у пациентов без ВМГ – минимальная (61 (ИКР 28-134). Данные статистически

значимы ( $p=0,0421$ , критерий Манна-Уитни). Сравнение медиан разницы уровней ауто-АТ к S100 между 4-5 и 1-2-ми сутками представлена на рисунке 21.

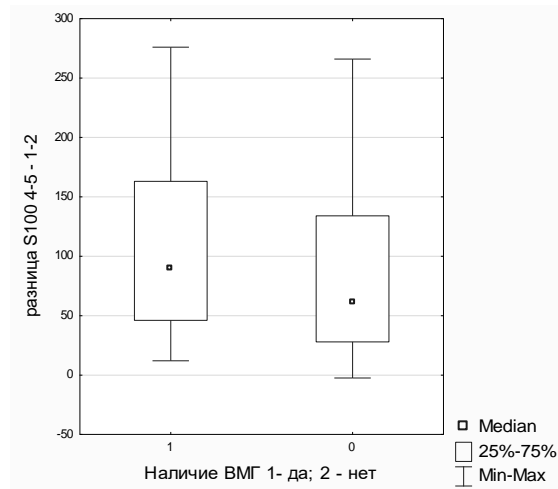


Рисунок 21 – Сравнение медиан разницы уровней ауто-АТ к S100 между 4-5 и 1-2-ми сутками в зависимости от наличия или отсутствия ВМГ

Таким образом, уровни ауто-АТ (в различной степени) как изолированно, так и в динамике являются самостоятельными предикторами течения и исходов заболевания, имеющими статистическую связь с клиническими и инструментальными шкалами, используемыми для стратификации рисков САК. Помимо абсолютных значений НСБ показано, что и относительные характеристики (в виде разницы между уровнями ауто-АТ к НСБ в динамике) могут использоваться для прогнозирования течения и его исходов.



## ГЛАВА 4. НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

### 4.1 Нейроиммунные маркеры и их роль в прогнозировании течения и исходов субарахноидального кровоизлияния

Особенностью субарахноидального кровоизлияния, отличающей его от других острых нарушений мозгового кровообращения, является развитие на 5-7-е сутки церебрального ангиоспазма (варьирующего по степени тяжести и клиническим проявлениям) и, достаточно часто, вторичных (отстроченных) ишемических изменений головного мозга. Основными точками в выполнении исследования были определены поиски взаимосвязи между уровнем ауто-АТ к НСБ и уже зарекомендовавшими себя в клинической практике клиническими и инструментальными предикторами исходов САК.

Согласно клинической классификации тяжести САК по Hunt-Hess получены следующие данные: I степень определена у 2-х пациентов, II – 12, III – 29, IV – 46, V – 11. С учетом прогностической ценности шкалы пациенты были распределены по степени тяжести состояния на 2 подгруппы: первую (подгруппа 2.1) составили пациенты со степенью тяжести САК по Hunt-Hess от 1 до 3 степени, а вторую (подгруппа 2.2), соответственно 4 – 5 степени.

В подгруппу 2.1 вошли 43 пациента (средний возраст  $51,07 \pm 12,75$ ), в подгруппу 2.2 – 57 пациентов (средний возраст –  $47,52 \pm 14,88$ ). Сравнение подгрупп по тяжести заболевания и возрасту показаны как статистически значимые ( $p=0,001$ , t-критерий Стьюдента).

Сравнение медиан уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в зависимости от тяжести САК представлено на рисунке 22.

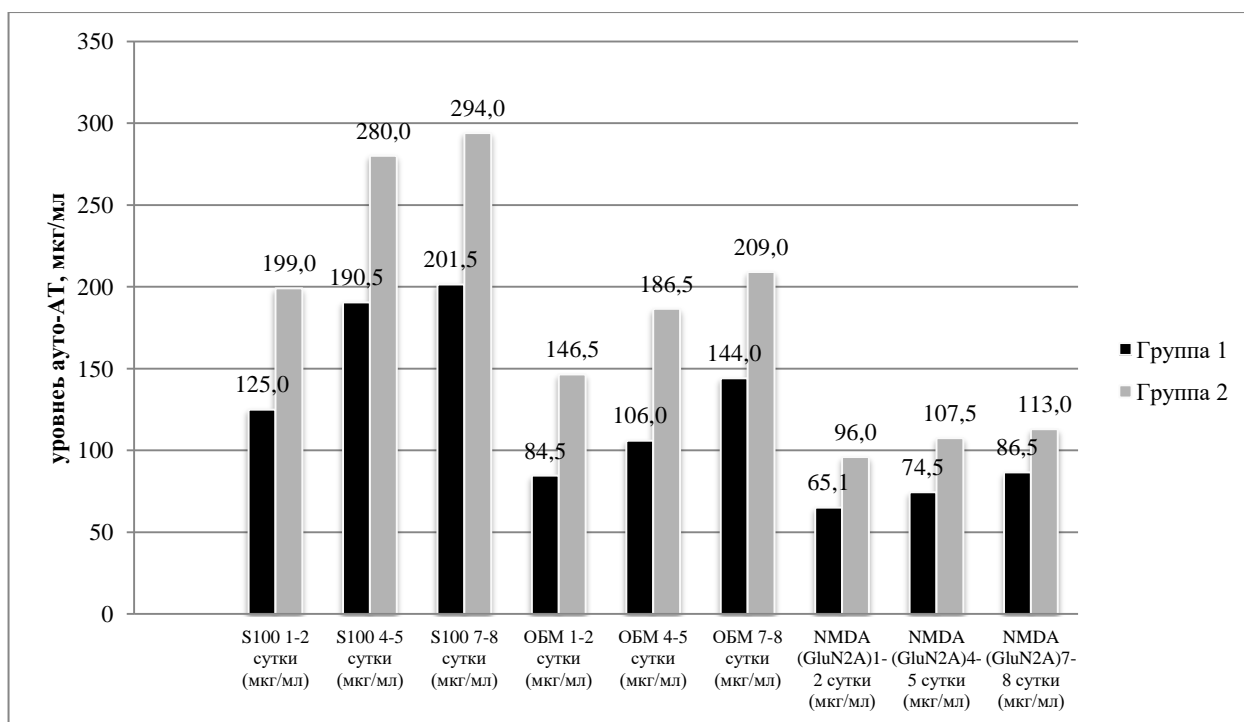


Рисунок 22 – Сравнение медиан уровней ауто-АТ к НСБ в зависимости от тяжести САК

Наибольшие значения медианы уровня ауто-АТ верифицировано в группе с более тяжелым течением САК по Hunt-Hess к белку S100 (294,0 мкг/мл ИКР 210,5-453,0) на 7-8 сутки от дебюта заболевания. Наименьшее значение в группе с легким течением САК по ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) в первые 2-е суток от дебюта заболевания (65,1 мкг/мл (ИКР 41,0-82,0)). Таким образом, показана статистически значимая связь тяжести клинического течения, вида ауто-АТ и времени их определения (таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение медиан уровней НСБ и клинической тяжести САК

НСБ	Подгруппа 2.1 (n=43)	Подгруппа 2.2 (n=57)	p,(U test Mann-Whitney)
1	2	3	4
S100 1-2 сутки (мкг/мл)	125,0 (89,0-174,0)	199,0 (150,0-275,0)	0,000491*
S100 4-5 сутки (мкг/мл)	190,5 (137,5-291,0)	280,0 (204,0-402,0)	0,005572*

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4
S100 7-8 сутки (мкг/мл)	201,5 (146,5-362,5)	294,0 (210,5-453,0)	0,024574*
S100, среднее	172,3	257,7	
ОБМ 1-2 сутки (мкг/мл)	84,5(50,5-114,5)	146,5 (95,5-250,0)	0,000071*
ОБМ 4-5 сутки (мкг/мл)	106,0(90,0-167,0)	186,5(116,5-297,0)	0,000188*
ОБМ 7-8 сутки (мкг/мл)	144,0(110,5-188,0)	209,0(167,0-320,5)	0,000059*
ОБМ, среднее	111,5	180,7	
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки (мкг/мл)	65,1(41,0-82,0)	96,0(68,5-128,8)	0,000021*
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки (мкг/мл)	74,5(48,0-91,5)	107,5(77,5-147,0)	0,000020*
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки (мкг/мл)	86,5(59,0-101,5)	113,0(83,5-159,5)	0,000188*
NMDA (GluNR2A), среднее	75,4	105,5	

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Далее выполнен анализ зависимости динамики уровней ауто-АТ к НСБ и полученных в ходе исследования клинико-инструментальных данных. Установлена корреляционная связь (методика ранговой корреляции Кендалла) между уровнями ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и:

- тяжестью субарахноидального кровоизлияния по шкале Hunt-Hess: максимальные значения ( $r=0,3940$ , при  $p < 0,05$ ) между ауто-АТ к NMDA (GluNR2A) на 4-5-е сутки (рисунок 23);
- с исходом лечения по модифицированной шкале Рэнкина, достигая максимума между уровнем ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки ( $r=0,2928$ ,  $p < 0,05$ ); статистически значимая умеренной силы корреляция определена между ауто-АТ к ОБМ и S100 на всех этапах наблюдения.
- с тяжестью церебрального ангиоспазма по классификации В.В. Крылова:  $\max r=0,53$ ,  $p < 0,05$ , ауто-АТ к S100 на 7-8 сутки от дебюта САК.

- частотой возникновения церебрального ангиоспазма, достигая максимума между уровнем ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки ( $r=0,5126$ ,  $p<0,05$ );
- с наличием вторичных ишемических изменений: умеренная корреляционная связь с уровнем ауто-АТ к НСБ (max  $r=0,4703$ ,  $p<0,05$ , ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки);

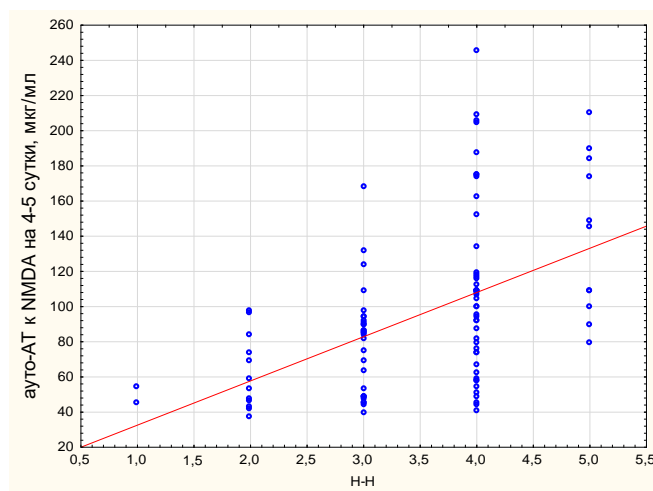


Рисунок 23 – Корреляция между титром ауто-АТ к NMDA (GluNR2A) на 4-5-е сутки и тяжестью САК по Hunt-Hess

При анализе исходов лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием проанализированы следующие данные:

- оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS);
- оценка по расширенной шкале исходов Глазго.

В зависимости от оценки по mRS пациенты были распределены на 2 подгруппы: с благоприятным исходом – mRS от 0 до 2 баллов (подгруппа 3.1,  $n=69$ ) и неблагоприятным – mRS от 3 до 6 баллов (подгруппа 3.2,  $n=31$ ).

Проведенный статистический анализ показал, что от уровня ауто-АТ к НСБ зависел исход заболевания по mRS: медиана уровня ауто-АТ к белку S100 достигала максимальных значений (таблица 27) на 4-5 сутки у пациентов с неблагоприятным исходом, тогда как минимальные значения отмечены на 1-2 сутки у пациентов с благоприятным прогнозом. Приведенные различия уровней

ауто-АТ к НСБ в зависимости от прогноза заболевания статистически значимы ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна-Уитни). Анализ динамики ауто-АТ к рецепторам NMDA статистически значимых различий не выявил.

Таблица 27 – Сравнение медиан уровней НСБ в зависимости от исхода лечения по модифицированной шкале Рэнкина

НСБ (мкг/мл)	Подгруппа 3.1 (n=69)	Подгруппа 3.2 (n=31)	p (U test Mann-Whitney)
S100 1-2 сутки	153 (101-205)	204 (108-429)	0,0424*
S100 4-5 сутки	214 (161-301)	297 (178-598)	0,0496*
S100 7-8 сутки	247 (187-364)	302 (168-575)	0,0740
ОБМ 1-2 сутки	98 (68-149)	156 (79-294)	0,0129*
ОБМ 4-5 сутки	128 (98-187)	203 (106-348)	0,0080*
ОБМ 7-8 сутки	174 (127-206)	248 (136-394)	0,0050*
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки	76 (51-100)	89 (47-116)	0,5731
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки	89 (58-109)	92 (59-132)	0,4685
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки	98 (74-124)	101 (78-146)	0,3010

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Показано, что более высокие уровни ауто-АТ к белку S100 и ОБМ как единовременно, так и в динамике обуславливают худший прогноз течения субарахноидального кровоизлияния, тогда как низкий уровень ауто-АТ к ОБМ и S100 являются прогностически благоприятными маркерами.

В зависимости от оценки по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE) пациенты были распределены на 2 подгруппы: с благоприятным исходом – GOSE 6-8 баллов (подгруппа 4.1, n=68) и неблагоприятным 1-5 баллов (подгруппа 4.2, n=32).

Проведенный статистический анализ установил, что от уровня ауто-АТ к ОБМ зависел исход заболевания по GOSE: более высокая медиана уровня ауто-АТ к ОБМ (таблица 28) у пациентов с неблагоприятным исходом, тогда как

минимальные значения отмечены у пациентов с благоприятным исходом. Приведенные различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна-Уитни). Анализ динамики ауто-АТ к рецепторам NMDA и белку S100 в зависимости от исходов лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием статистически значимых различий не показал.

Таблица 28 – Сравнение медиан уровней НСБ в зависимости от исхода лечения по расширенной шкале исходов Глазго

НСБ (мкг/мл)	Подгруппа 4.1 (n=68)	Подгруппа 4.2 (n=32)	p,(U test Mann- Whitney)
S100 1-2 сутки	155,0 (97,0-211,5)	195,5 (110,5-370,0)	0,1387
S100 4-5 сутки	217,5 (164,0-302,0)	263,5 (166,0-476,0)	0,2122
S100 7-8 сутки	255,5 (187,5-369,5)	285,0 (164,0-533,0)	0,2940
ОБМ 1-2 сутки	98,0 (67,5-155,5)	147,5 (82,0-273,0)	0,0488*
ОБМ 4-5 сутки	128,5 (96,5-192,5)	185,0 (106,5-302,0)	0,0310*
ОБМ 7-8 сутки	175,0 (126,5-228,0)	214,5 (139,0-366,0)	0,0172*
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки	77,4 (49,5-101,5)	85,0 (49,0-104,0)	0,57
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки	89,0 (58,5-114,0)	92,0 (56,5-109,0)	0,6889
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки	99,5 (74,5-130,5)	100,0 (76,0-143,0)	0,5239

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, показана связь уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам не только с исходной тяжестью состояния пациентов, но и с исходами лечения по модифицированной шкале Рэнкина и расширенной шкале исходов Глазго: значения уровней ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки от дебюта сосудистой катастрофы статистически значимо ассоциированы с исходом лечения и могут использоваться для прогнозирования исходов лечения пациентов с САК.

Для оценки возможности влияния уровней ауто-АТ к НСБ на исход САК использовался дискриминантный анализ, который показал, что уровень ауто-АТ к

ОБМ на 7-8 сутки ( $p=0,0001$ ) и к рецепторам NMDA ( $p=0,0126$ ) является статистически значимыми предикторами исхода заболевания по модифицированной шкале Ренкина (mRS).

Также дискриминантный анализ показал, что уровень ауто-АТ к ОБМ на 7-8 сутки является маркером исхода лечения по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE).

Значения уровней ауто-АТ к белку S100 являются прогностическими предикторами выраженного ЦА, при этом их высокие значения определяются уже на 4-5 сутки от дебюта заболевания, а симптоматический спазм в этом временном промежутке только начинает развиваться.

#### 4.2 Роль нейроспецифических белков в прогнозировании церебрального ангиоспазма и вторичных ишемических изменений головного мозга

В ходе статистического анализа установлено, что у 51 пациента вследствие осложненного САК верифицирован выраженный церебральный ангиоспазм. Распределение пациентов по классификации церебрального ангиоспазма представлено в таблице 29.

Таблица 29 – Тяжесть церебрального ангиоспазма

Тип ЦА	Число пациентов	М:Ж	Средний возраст
I	42	20:22	48,95±13,69
II	5	4:3	43,14±10,10
III	7	1:4	45,50±13,77
IV	46	25:21	51,76±13,01
Всего	100	50:50	50,42±1,97

Медиана уровня ауто-АТ к S100 имела наивысшее значение на 7-8 сутки, достигая максимума у пациентов с выраженным распространенным церебральным ангиоспазмом – 413 мкг/мл (ИКР от 302,0 до 593,5), тогда как наименьшие

показатели отмечены при заборе крови в первые 48 часов с минимальными значениями у пациентов с невыраженным нераспространенным ЦА – 105 мкг/мл (ИКР от 78,0 до 169,5). Наблюдаемые различия статистически значимы (критерий Краскела-Уоллиса:  $H(4, N=96) = 31,16719, p=0,0001$ ).

В таблице 30 представлены показатели уровней аутоантител к белку S100 в зависимости от тяжести церебрального ангиоспазма.

Таблица 30 – Зависимость уровней аутоантител к S100 от тяжести церебрального ангиоспазма

НСБ (мкг/мл)	Тяжесть церебрального ангиоспазма				P
	I	II	III	IV	
S100 1-2 сутки	105,0 (78,0- 169,5)	164,0 (108,0- 213,0)	185,0 (173,0- 274,0)	208,5 (149,5- 426,0)	0,0001*
S100 4-5 сутки	167,5 (99,5-232)	199 (124-286)	251 (206-347)	344 (255- 559,5)	0,0001*
S100 7-8 сутки	188,5 (106,0- 240,5)	214,0 (131,0- 257,0)	278,0 (201,0- 365,0)	413,0 (302,0- 593,5)	0,0001*
Разница уровней АТ к S100 4-5 – 1-2 сутки	40,0 (16,5- 71,5)	41,0 (28,0- 73,0)	78,0 (73,0- 140,0)	134,0 (55,5- 179,0)	0,0001*
Разница уровней АТ к S100 7-8 – 4-5 сутки	7,5 (2,5- 21,5)	7,0 (-25,0- 12,0)	18,0 (9,0- 27,0)	29,5 (15,0- 82,0)	0,0010*
Разница уровней АТ к S100 7-8 – 1-2 сутки	49,0 (28,5- 86,0)	44,0 (40,0- 92,0)	105,0 (91,0- 169,0)	174,5 (112,0- 257,0)	0,0001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )



Медианы разницы между уровнями ауто-АТ к S100 (рисунок 24) имели наивысшее значение при сравнении показателей на 7-8 и 1-2-е сутки, достигая максимума у пациентов с выраженным распространенным церебральным ангиоспазмом 174,5 мкг/мл (ИКР от 112 до 257), тогда как минимальное значение отмечено при сравнении показателей на 4-5 и 7-8-е сутки, с минимальными значениями у пациентов с невыраженным распространенным ЦА – 7 мкг/мл (ИКР от -25 до 12). Все наблюдаемые различия статистически значимы (критерий Краскела-Уоллиса:  $H(3, N=96) = 31,16719$   $p=0,0010$ ).

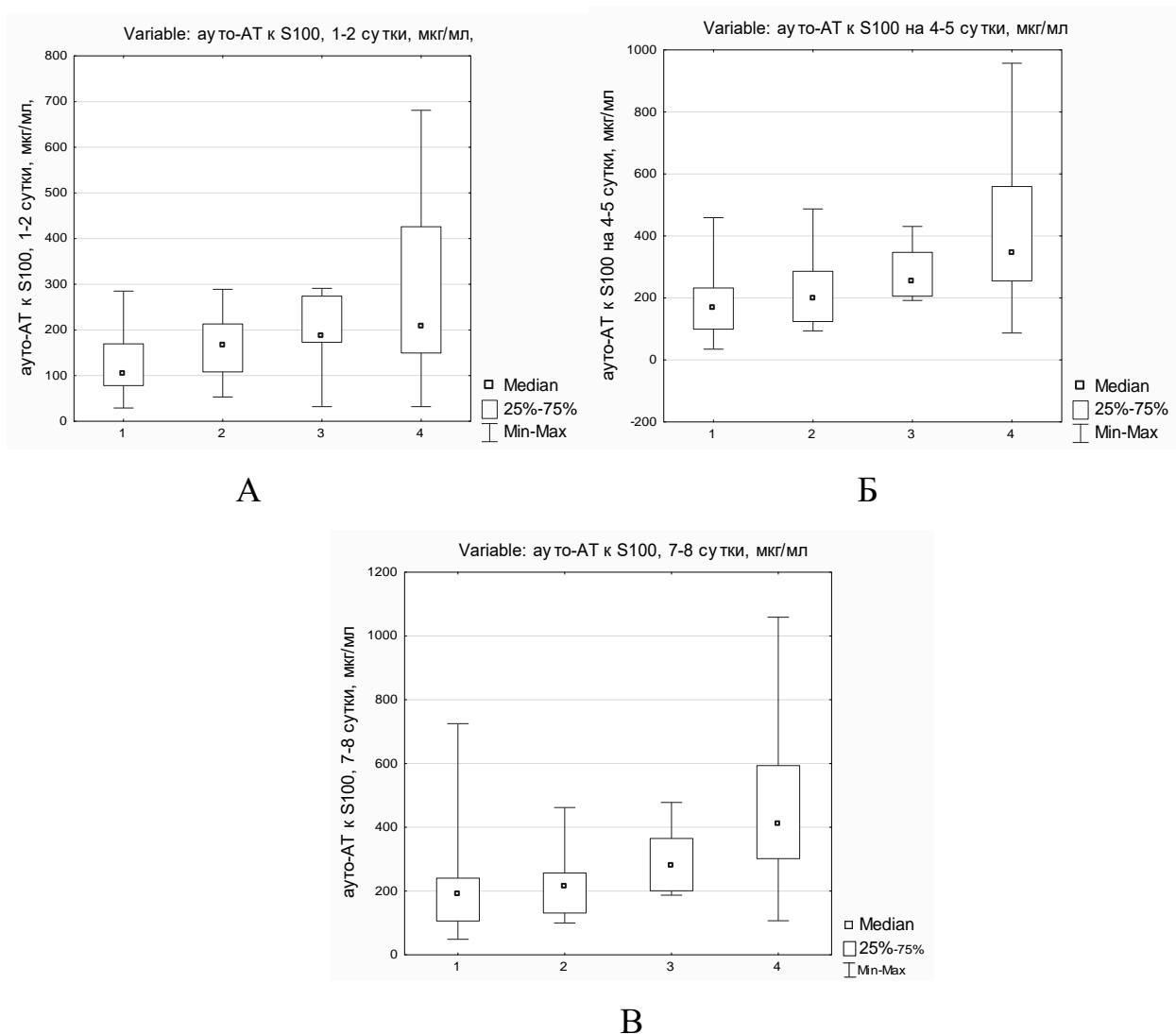


Рисунок 24 – Зависимость уровней ауто-АТ к S100 от тяжести церебрального ангиоспазма. А – на 1-2 сутки от дебюта САК; Б - на 4-5 сутки от дебюта САК; В - на 7-8 сутки от дебюта САК;

Сравнение медиан уровней ауто-АТ в зависимости от степени тяжести церебрального ангиоспазма представлено на рисунке 25.

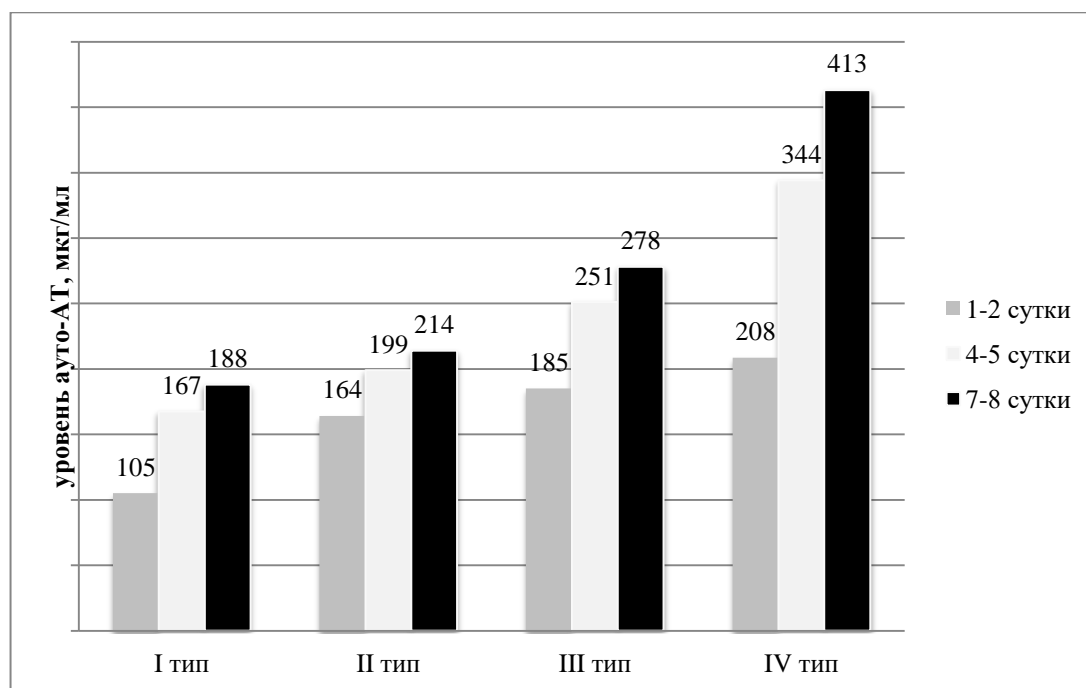


Рисунок 25 – Динамика медианы уровней ауто-АТ к S100 в зависимости от выраженности ЦА

Медианы уровней ауто-АТ к ОБМ также, как и в случае с S100, имели наивысшее значение на 7-8 сутки, достигая максимума у пациентов с IV типом церебральным ангиоспазма и составила 267 мкг/мл (ИКР от 189 до 336,5), тогда как минимальное значение отмечено при заборе крови в первые 48 часов (таблица 33) с наименьшими показателями у пациентов с I типом ЦА – 75 мкг/мл (ИКР от 47,5 до 99,5). Наблюдаемые различия уровней ауто-АТ к белку ОБМ в зависимости от степени тяжести ЦА статистически значимы (критерий Краскела-Уоллиса:  $H(4, N=96)=43,3473$ ,  $p=0,0001$ ).

Медианы разницы между уровнями ауто-АТ к ОБМ (рисунок 26) имели наивысшее значение при сравнении показателей на 7-8 и 1-2-е сутки, достигая максимума у пациентов с IV типом церебрального ангиоспазма - 252 мкг/мл (ИКР от 174,5 до 321,5). Приведенные различия уровней ауто-АТ к белку S100 (таблица

31) в зависимости от степени тяжести ЦА, статистически значимы (критерий Краскела-Уоллиса:  $H(4, N=96)=43,34$ ,  $p=0,0001$ ).

Таблица 31 – Зависимость уровней ауто-АТ к ОБМ от тяжести церебрального ангиоспазма

НСБ	Тяжесть церебрального ангиоспазма				Р
	I	II	III	IV	
Ауто-АТ ОБМ 1-2 сутки (мкг/мл)	75,0 (47,5-99,5)	94,0 (47,0-115,0)	174,0 (101,0-187,0)	171,0 (115,5-267,5)	0,0001*
Ауто-АТ ОБМ 4-5 сутки (мкг/мл)	101,5 (86,5-144,5)	129,0 (76,0-139,0)	207,0 (128,0-211,0)	215,0 (160,0-298,0)	0,0001*
Ауто-АТ ОБМ 7-8 сутки (мкг/мл)	142,5 (107,5-183,0)	148,0 (99,0-186,0)	248,0 (174,0-279,0)	267,0 (189,5-336,5)	0,0001*
Разница уровней ауто- АТ к ОБМ 4-5 – 1-2 сутки (мкг/мл)	30,5 (19,5-41,0)	27,0 (21,0-35,0)	33,0 (27,0-39,0)	38,0 (26,5-51,0)	0,2025
Разница уровней ауто- АТ к ОБМ 7-8 – 4-5 сутки (мкг/мл)	34,0 (16,5-45,5)	23,0 (9,0-47,0)	37,0 (15,0-46,0)	36,5 (21,0-52,0)	0,5125
Разница уровней ауто- АТ к ОБМ 7-8 – 1-2 сутки (мкг/мл)	127,0 (92,5-168,0)	133,0 (84,0-171,0)	233,0 (159,0-264,0)	252,0 (174,5-321,5)	0,0001*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ )

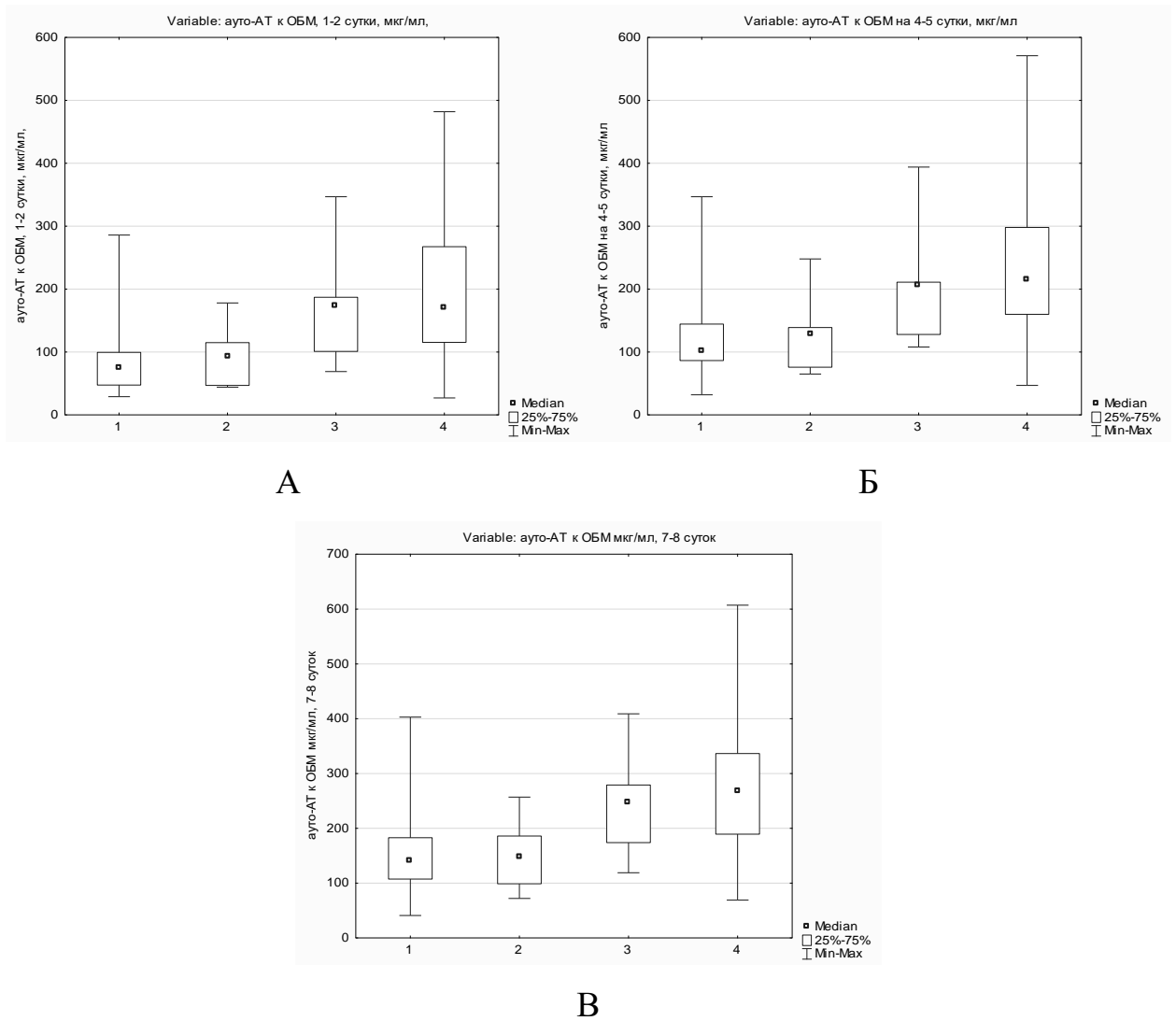


Рисунок 26 – Зависимость уровней ауто-АТ к ОБМ от тяжести церебрального ангиоспазма. А – на 1-2 сутки от дебюта САК; Б - на 4-5 сутки от дебюта САК; В - на 7-8 сутки от дебюта САК;

Сравнение медиан уровней ауто-АТ в динамике в зависимости от степени тяжести церебрального ангиоспазма представлено на рисунке 27.

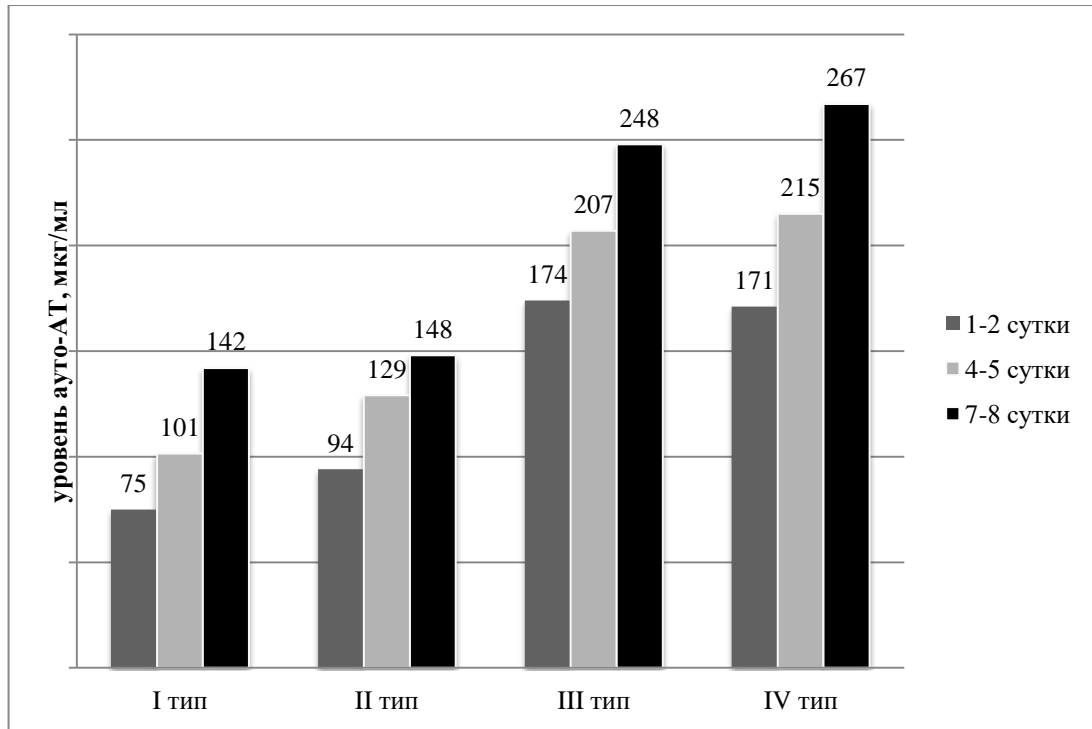


Рисунок 27 – Динамика медианы уровней ауто-АТ к ОБМ в зависимости от выраженности ЦА

Наивысшие значения ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) зарегистрированы на 7-8 сутки, достигая максимума у пациентов с выраженным распространенным ЦА (120,0 мкг/мл (ИКР от 99,0 до 172,5), тогда как минимальное значение отмечено при заборе крови в первые двое суток с минимальными значениями у пациентов с невыраженным нераспространенным ЦА – 61,2 мкг/мл (ИКР от 44,0 до 77,7). Наблюдаемые различия уровней ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) в зависимости от степени тяжести ЦА статистически значимы (критерий Краскела-Уоллиса:  $H(4, N=96)=20,842, p=0,0001$ ).

В таблице 32 представлена зависимость уровней аутоантител к NMDA(GluNR2A)-рецепторам в зависимости от тяжести церебрального ангиоспазма.

Таблица 32 – Зависимость уровней ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) в динамике от тяжести церебрального ангиоспазма

НСБ	Тяжесть церебрального ангиоспазма				P
	I	II	III	IV	
Ауто-АТ к NMDA 1-2 сутки (мкг/мл)	61,2 (44,0-77,7)	76,0 (39,0-86,0)	91,0 (76,3-126,0)	99,7 (77,9-134,8)	0,0002*
Ауто-АТ к NMDA 4-5 сутки (мкг/мл)	74,0 (50,0-93,0)	89,0 (45,0-94,0)	95,0 (84,0-134,0)	108,0 (87,5-157,0)	0,0004*
Ауто-АТ к NMDA 7-8 сутки (мкг/мл)	80,0 (60,5-104,0)	94,0 (69,0-101,0)	106,0 (91,0-141,0)	120,0 (99,0-172,5)	0,0001*
Разница уровней ауто-АТ к NMDA 4-5 – 1-2 сутки (мкг/мл)	8,5 (6,0-13,0)	8,0 (6,0-13,5)	8,0 (7,7-23,)	9,3 (7,0-14,0)	0,9213
Разница уровней ауто-АТ к NMDA 7-8 – 4-5 сутки (мкг/мл)	9,0 (5,0-15,0)	9,0 (7,0-19,0)	9,0 (7,0-11,0)	13,0 (6,5-17,5)	0,4191
Разница уровней ауто-АТ к NMDA 7-8 – 1-2 сутки (мкг/мл)	20,5 (11,3-27,8)	20,0 (11,0-33,0)	15,0 (15,0-32,0)	24,0 (13,5-32,3)	0,5348

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Медианы разницы уровней ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) имели наивысшее значение при сравнении показателей на 7-8 и 1-2-е сутки (рисунок 28), достигая максимума у пациентов с IV типом церебрального ангиоспазма - 24 мкг/мл (ИКР от 13,5 до 32,3). Однако, представленные различия статистически незначимы (критерий Краскела-Уоллиса:  $H(4, N=96)=2,1853$ ,  $p=0,5348$ ).

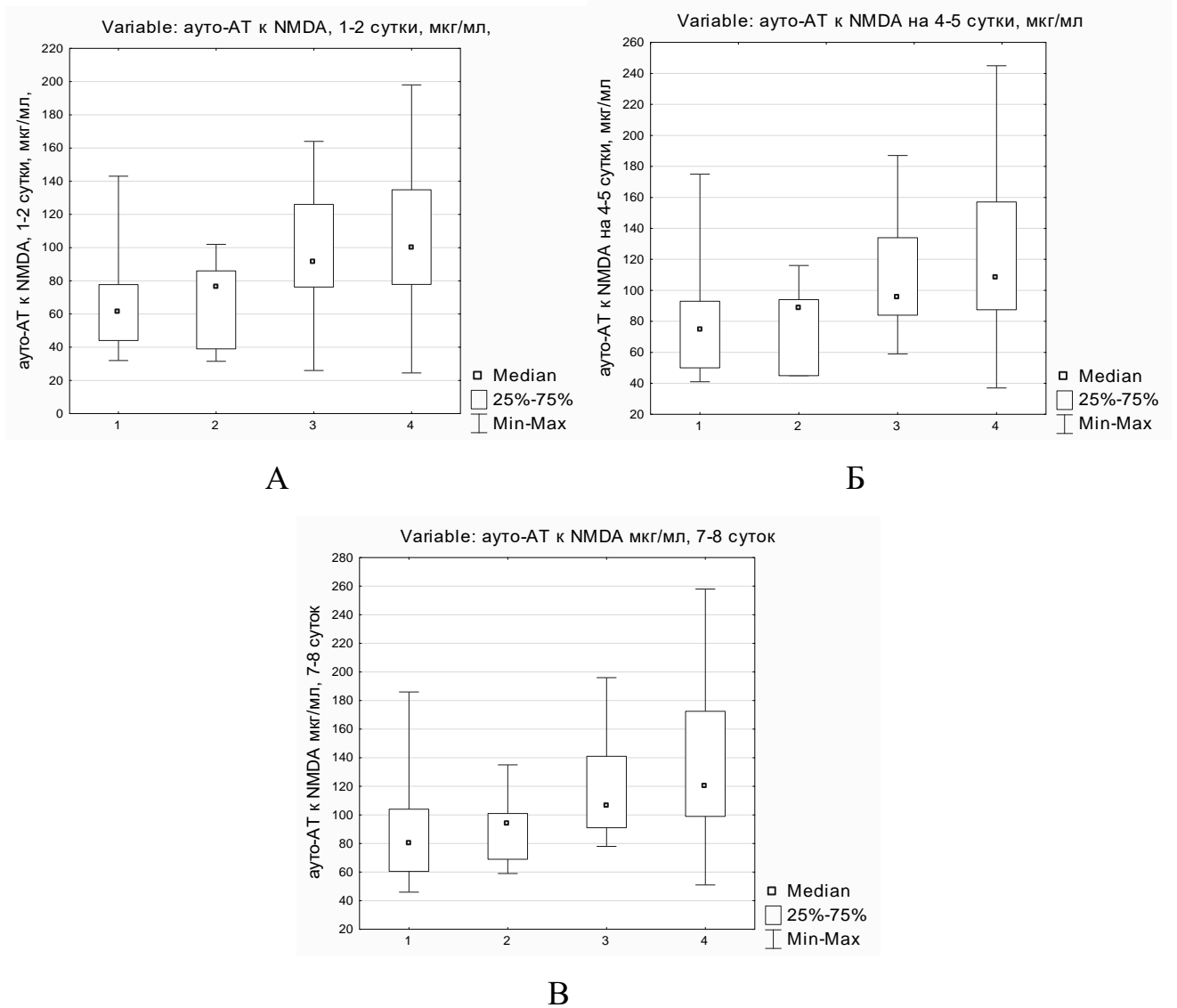


Рисунок 28 – Зависимость уровней ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) от тяжести церебрального ангиоспазма. А – на 1-2 сутки от дебюта САК; Б - на 4-5 сутки от дебюта САК; В - на 7-8 сутки от дебюта САК;

Сравнение медиан уровней ауто-АТ к NMDA (GluNR2A) в динамике в зависимости от степени тяжести церебрального ангиоспазма представлено на рисунке 29.

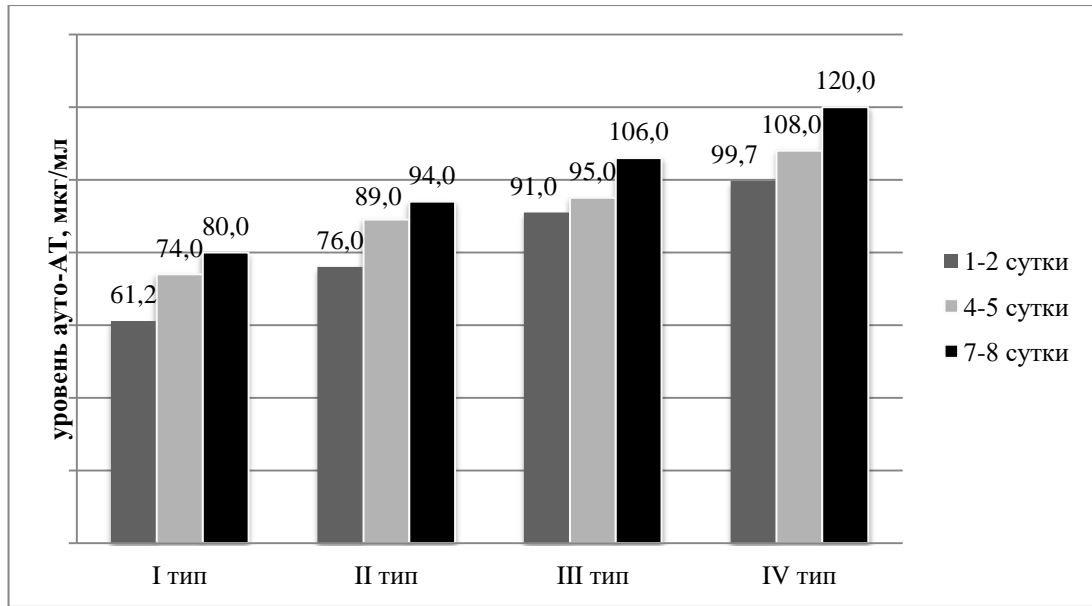


Рисунок 29 – Динамика медианы уровней ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) в зависимости от выраженности ЦА

Суммируя полученные данные, выделены 2 подгруппы пациентов: первая – с невыраженным (подгруппа 5.1, n=49), вторая – с выраженным (подгруппа 5.2, n=51) ангиоспазмом. Парные сравнения подгрупп с помощью критерия Манна-Уитни позволили установить статистически значимые различия уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в зависимости от выраженности церебрального ангиоспазма. Медиана уровня ауто-АТ ко всем НСБ выше, чем аналогичный показатель в группе пациентов с невыраженным ЦА (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение медиан уровней ауто-АТ к НСБ в зависимости от выраженности церебрального ангиоспазма

НСБ (мкг/мл)	Подгруппа 5.1 (n=49)	Подгруппа 5.2 (n=51)	p,(U test Mann-Whitney)
1	2	3	4
S100 1-2 сутки	113 (78-174)	207 (153-389)	0,0001*
S100 4-5 сутки	176 (105-246)	335 (251-517)	0,0001*
S100 7-8 сутки	189 (109-242)	397 (301-575)	0,0001*
S100, среднее	159,3	313	



Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
ОБМ 1-2 сутки	79 (47-102)	174 (114-267)	0,0001*
ОБМ 4-5 сутки	102 (85-143)	207 (158-298)	0,0001*
ОБМ 7-8 сутки	142 (103-184)	267 (187-326)	0,0001*
ОБМ, среднее	107,7	216	
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки	62 (43-83)	99 (77-132)	0,0001*
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки	74 (49-94)	107 (86-152)	0,0002*
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки	81 (62-102)	118 (99-168)	0,0006*
NMDA (GluNR2A), среднее	72,3	108,13	

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке разницы между уровнями ауто-АТ к нейроспецифическим белкам (таблица 34) установлена статистически значимая зависимость между уровнями ауто-АТ к белку S100 на 4-5 – 1-2 сутки, 7-8 – 4-5 сутки, 7-8 – 1-2 сутки и к ОБМ на 4-5 – 1-2 сутки, 7-8 – 4-5 сутки, 7-8 – 1-2 сутки с выраженностью церебрального ангиоспазма. Различия уровней ауто-АТ к ОБМ и S100 в зависимости от степени тяжести ЦА статистически значимы ( $p < 0,05$ ; U-тест Манна-Уитни). Определенные различия уровней ауто-АТ к рецепторам NMDA (GluNR2A) в зависимости от степени тяжести ЦА были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ; U-тест Манна-Уитни).

Таблица 34 – Сравнение разницы уровней ауто-АТ к НСБ в динамике в зависимости от выраженности церебрального ангиоспазма

Разница уровней аутоантител к НСБ (мкг/мл)	Подгруппа 5.1 (n=49)	Подгруппа 5.2 (n=51)	p,(U test Mann-Whitney)
Разница уровней ауто-АТ к S100 4-5 – 1-2 сутки	40 (17-73)	134 (56-164)	0,0001*
Разница уровней ауто-АТ к S100 7-8 – 4-5 сутки	7 (2-21)	28 (15-79)	0,0001*
Разница уровней ауто-АТ к S100 7-8 – 1-2 сутки	47 (31-90)	169 (105-245)	0,0001*
Разница уровней ауто-АТ к ОБМ 4-5 – 1-2 сутки	30 (20-40)	37 (27-50)	0,0390*
Разница уровней ауто-АТ к ОБМ 7-8 – 4-5 сутки	28 (15-143)	37 (20-51)	0,1750
Разница уровней ауто-АТ к ОБМ 7-8 – 1-2 сутки	127 (88-169)	252 (172-311)	0,0001*
Разница уровней ауто-АТ к NMDA 4-5 – 1-2 сутки	8 (6-13)	9 (7-15)	0,5301
Разница уровней ауто-АТ к NMDA 7-8 – 4-5 сутки	9 (5-15)	12 (7-17)	0,1457
Разница уровней ауто-АТ к NMDA 7-8 – 1-2 сутки	20 (11-28,6)	24 (14,7-32)	0,1426

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Наиболее грозным осложнением церебрального ангиоспазма являются вторичные (отсроченные) ишемические изменения. Проведенный анализ выявил зависимость уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам от наличия или

отсутствия вторичных ишемических изменений. В подгруппу 6.1 вошли 62 пациента без вторичной ишемии головного мозга и, соответственно, 38 пациентов со сформированными ишемическими очагами (подгруппа 6.2).

Медиана уровня ауто-АТ к НСБ достигала максимальных значений к белку S100 (на 7-8-е сутки) у пациентов с вторичными ишемическими проявлениями, а минимальная медиана у пациентов без вторичных ишемических изменений по ауто-АТ к рецепторам NMDA. Значения медиан уровней ауто-АТ к НСБ приведены в таблице 35. Наблюдаемые различия уровней ауто-АТ к НСБ в зависимости от наличия вторичных ишемических изменений статистически значимы ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 35 – Сравнение медиан уровней НСБ в зависимости от наличия отсроченной ишемии головного мозга

НСБ (мкг/мл)	Подгруппа 6.1 (n=62)	Подгруппа 6.2 (n=38)	p,(U test Mann-Whitney)
S100 1-2 сутки	127,0 (89,0-187,0)	254,0 (170,0-432,5)	0,0001*
S100 4-5 сутки	194,5 (129,5-266,5)	401,5 (266,5-598,0)	0,0001*
S100 7-8 сутки	203,5 (128,5-271,5)	424,5 (303,0-606,5)	0,0001*
ОБМ 1 -2 сутки	88,0 (52,5-111,0)	204,0 (133,0-286,0)	0,0001*
ОБМ 4-5 сутки	107,5 (88,5-155,5)	266,0 (178,5-328,0)	0,0001*
ОБМ 7-8 сутки	147,0 (115,5- 188,0)	297,0 (214,5-375,5)	0,0001*
NMDA (GluNR2A) 1-2 сутки	71,9 (46,0-88,5)	104,0 (79,2-147,0)	0,0001*
NMDA (GluNR2A) 4-5 сутки	81,0 (53,0-97,0)	109,0 (88,0-174,5)	0,0002*
NMDA (GluNR2A) 7-8 сутки	91,5 (67,0-108,5)	138,0 (99,0-191,5)	0,0006*

Примечание: \* – отличия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, установлено, что повышение уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белками у пациентов с тяжелым церебральным ангиоспазмом связано с формированием очагов отстроченной ишемии и нарушением структуры гематоэнцефалического барьера.

В ходе исследования статистически подтверждено изменение уровней ауто-АТ в динамике и установлено, что максимальные их значения определяются на 7-8 сутки. Полученные данные согласуются с типичным клиническим течением заболевания (максимальный ЦА формируется к 7-8 суткам от дебюта САК).

В свою очередь, более низкие показатели титров ауто-АТ к НСБ объясняются отсутствием макроскопических ишемических повреждений головного мозга на фоне менее выраженного церебрального ангиоспазма (или его отсутствия).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние является патологией, которая подвержена значительным колебаниям показателей заболеваемости и смертности в различных странах и континентах. Наиболее распространенными его симптомами являются головная боль, обычно описываемая как очень сильная «кинжальная», тошнота и рвота. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, выполненная в ближайшие часы после сосудистой катастрофы, имеет чувствительность, близкую к 100%. Ввиду наличия высокоспецифичного и чувствительного метода диагностики, важно своевременно и точно классифицировать кровоизлияние. Правильное классифицирование САК имеет важное прогностическое значение, позволяет определить оптимальные сроки и объем оперативного пособия (Крылов В.В. и соавт., 2013; Иванов А.Ю. и соавт., 2020; Bierhaus A. et. al., 2005; Rouanet C. et. al., Silva G.S. et. al., 2019).

Несмотря на значительный прогресс в диагностических и лечебных методах (внедрение и закрепление в клинической практике эндоваскулярных методик, широкие диагностические возможности нейровизуализационных исследований), существуют противоречия относительно идеальных уровней артериального давления для снижения риска повторного разрыва артериальной аневризмы, нет единой стратегии и в использовании антифибринолитической терапии в остром периоде заболевания (Крылов В.В. и соавт., 2013; Рожченко Л.В. и соавт., 2016; Manoel A.L. et. al., 2015). Не решенной остается и проблема церебрального ангиоспазма, являющегося одним из самых грозных осложнений, приводящих к стойкой инвалидизации и высокой смертности (Зубков Ю.Н. и соавт., 1999; Крылов В.В. и соавт., 2013; Белоконь О.С. и соавт., 2016; Mir D. et. al., 2014).

Основными постулатами в лечении субарахноидального кровоизлияния остаются эндоваскулярные методики и/или микрохирургическое выключение аневризмы из кровотока (Крылов В.В. и соавт., 2011). В нашем исследовании всем пациентам выполнено эндоваскулярное вмешательство в объеме окклюзии полости аневризмы микроспиральями с/без применения ассистирующих методик.

Помимо максимально раннего исключения аневризмы из кровотока с целью профилактики повторного разрыва, одно из ключевых значений в лечении пациентов с САК имеет контроль за гидроцефалией, судорожным синдромом и внутричерепным давлением. Однако отсроченная (вторичная) церебральная ишемия является самым серьезным и наиболее трудно поддающимся профилактике и лечению осложнением (Rouanet C. et. al., 2019).

Транскраниальное дуплексное сканирование остается основным неинвазивным методом диагностики церебрального ангиоспазма (Mills J.N. et. al., 2013). Измерение линейных скоростей кровотока и расчет индекса Линдегарда являются достаточно чувствительными диагностическими критериями (Крылов В.В. и соавт., 2011; Newell D. et. al., 1990). Однако, несмотря на высокую чувствительность в выявлении ЦА, методика остается достаточно зависимой от опыта оператора, нестабильности артериального давления пациента, а также анатомических особенностей (выраженность височного ультразвукового окна), поэтому применение лабораторных методов диагностики, основанных на определении как нейроспецифических белков, так и аутоантител к ним, может быть дополнительным критерием, позволяющим в ранние сроки достаточно точно определить показания к более агрессивной тактике ведения пациентов с осложненным церебральным ангиоспазмом аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (например, для применения эндоваскулярных методов лечения ЦА, таких как баллонная или химическая ангиопластика интракраниальных артерий).

Церебральная цифровая субтракционная церебральная ангиография (ЦАГ) остается золотым стандартом диагностики церебрального ангиоспазма. ЦАГ позволяет оценить не только степень стеноза церебральных артерий, но и рассчитать время прохождения контрастного вещества по интракраниальным артериям, используя современные возможности программного обеспечения ангиографических комплексов (Durrant J.C. et. al., 2015; Newell D. et. al., 1990). К недостаткам методики относят лучевую и контрастную нагрузку, риск развития

ятрогенного инсульта или катетер-индуцированной сосудистой травмы, а также относительно высокую стоимость и необходимость опытного оператора (Carlson A.P. et. al., 2009).

В последние годы получили более широкое распространение перфузионные методы компьютерной томографии, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (Durrant J.C. et. al., 2015; Manoel A.L. et. al., 2015). Во время выполнения исследований измеряется региональная перфузия в отличие от диаметра сосуда и скорости потока, что является очень точным методом, позволяющим определять максимально страдающие из-за гипоперфузии зоны головного мозга и, следовательно, дать более точные «координаты» для применения инвазивных методов лечения церебрального ангиоспазма. Однако, применение перфузионных методик, МР-диффузии и ПЭТ-КТ ограничено ввиду их значительно меньшей доступности в многопрофильных стационарах, а также относительными затруднениями в проведении исследований в динамике.

Церебральный ангиоспазм и отсроченные (вторичные) ишемические изменения были описаны в литературе еще в 1951 г. (Ecker A. et. al., 1951). Была выдвинута гипотеза о том, что развитие ЦА происходит под действием спазмогенных агентов, попадающих в субарахноидальное пространство при разрушении излившейся крови, что приводит к нарушению ауторегуляции сосудистой стенки. Ключевым механизмом, по-видимому, является устойчивое сокращение гладкомышечных клеток интракраниальных артерий. Этот процесс приводит к снижению мозгового кровотока и связанному с ним неврологическому дефициту. Ангиографический церебральный ангиоспазм сильно коррелирует с отсроченными ишемическими изменениями. Эта теория подтверждается исследованиями по удалению сгустков крови и санации цистерн (Rahme R. et. al., 2013). Другие современные теории включают раннее мозговое повреждение, нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, микротромбоз, снижение концентрации сосудорасширяющего оксида азота (Rowland M.J. et. al., 2012;

Siasios I. et. al., 2013). В представленном исследовании всем пациентам с выраженным ЦА выполнялась химическая ангиопластика интракраниальных артерий спазмолитическими препаратами (верапамилом и нимодипином). Методика химической ангиопластики у пациентов с выраженным церебральным ангиоспазмом в клинике используется рутинно с 2013 года.

История изучения нейроспецифических маркеров, позволяющих диагностировать поражения головного мозга, насчитывает более двух десятилетий. Тем не менее, идеального НСБ не обнаружено до настоящего времени. Среди биохимических агентов предпочтение отдается определению количества нейроспецифических белков в сыворотке крови человека: S100B, основной белок миелина, мозговой нейротрофический фактор и другие (Краснов А.В. и соавт., 2012; Сэпген А.К. и соавт., 2012; Елифанцева Н.Н. и соавт., 2013; Ералина С.Н. и соавт., 2013; Храпов Ю.В. и соавт., 2013; Кадырова И.А. и соавт., 2015; Усманова Д.Д. и соавт., 2017; Маркелова Е.В. и соавт., 2018; Wunderlich M.T. et. al., 1999; Whiteley W. et. al., 2008). Большинство из приведенных выше веществ являются аутоантигенами, которые, поступая в кровоток, способны стимулировать синтез аутоантител (Храпов Ю.В. и соавт., 2013; Dariusz T. et. al., 2015).

Ввиду вышеизложенного, принято решение при проведении исследования оценить динамику уровней аутоантител к НСБ как иммунологических маркеров, позволяющих оценить степень повреждения структур ЦНС на фоне аневризматического САК.

100 пациентам с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием выполнено определение уровней ауто-АТ к ОБМ, S100 и NMDA GluNR2A в динамике: в первые 48 часов от дебюта субарахноидального кровоизлияния, на 4-5 и 7-8 сутки. Выбор временных интервалов отражает основные этапы течения субарахноидального кровоизлияния: до 48-ми часов – исходные уровни ауто-АТ к нейроспецифическим белкам, 4-6 сутки – «типичное» время дебюта церебрального ангиоспазма, 7-8-е сутки – «пик» церебрального ангиоспазма.



В роли универсального маркера различных повреждений головного мозга в исследовании использован белок S100, который активно применяется в оценке как различных патологических процессов ЦНС, так и церебральных осложнений оперативных пособий на магистральных артериях головы и головном мозге (Сидельников С.Г. и соавт., 2009; Hajducova L. et. al., 2015). Таким образом, являясь нейроглиальным белком, S100 и аутоантитела к нему могут считаться универсальными предикторами осложненного течения субарахноидального кровоизлияния. К положительным свойствам белка S100 необходимо отнести то, что уровень содержания вещества в сыворотке крови не зависит от пола, возраста и умеренной полиорганной недостаточности.

Основной белок миелина, в отличие от S100B, считается маркером изменений в олигодендроцитах: при разрушении миелиновой оболочки из олигодендроцитов происходит увеличение количества ОБМ не только в спинномозговой жидкости, но и в сыворотке крови (Корнева Е.А. и соавт., 2013; Созаева Д.И. и соавт., 2014).

Аутоантитела к NMDA GluNR2A рецепторам в свою очередь, являются маркером основного фактора патогенеза ишемического повреждения головного мозга – глутамат-опосредованной эксайтотоксичности. NMDA-рецепторы являются тропными к нейронам центральной нервной системы, хотя также могут определяться и в олигодендроцитах (Karadottir R. et. al., 2005).

Таким образом, выбор нейроспецифических маркеров обоснован анатомическими (гистологическими) особенностями каждого из них: самый универсальный – белок S100B (и, соответственно, аутоантитела к нему) экспрессируются при повреждении нейроглии, ОБМ – при повреждении олигодендоцитов, а рецепторы NMDA GluNR2A – при вовлечении в патологический процесс нейронов.

Основываясь на современных взглядах на патогенез церебрального ангиоспазма, а также на результатах исследования можно предположить, что каждый из исследуемых нейроспецифических белков может считаться самостоятельным диагностическим критерием. Особенно ценным, при

самостоятельном применении каждого из НСБ, является определение ауто-АТ к NMDA GluNR2A, так как его повышение является предиктором корковой ишемии, которая является осложнением дистального церебрального ангиоспазма, наиболее трудно диагностируемого ввиду минимального диаметра дистальных сегментов артерий головного мозга. До 25% отсроченных ишемических изменений головного мозга возникают при отсутствии верифицированного при выполнении ангиографического исследования ангиоспазма в проксимальных отделах Виллизиева круга.

Одной из ключевых особенностей, связанных с увеличением количества аутоантител в крови пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием является связь их прироста в динамике с продолжающимся повреждением структур ЦНС, что также связано с особенностями патогенеза церебрального ангиоспазма.

Одной из важных особенностей, верифицированных в ходе исследования, явилось повышение уровней ауто-АТ к НСБ у пациентов с САК в первые 48 часов. Можно предположить, что столь быстрая иммунологическая реакция обусловлена тем, что цереброваскулярные болезни, как острые (ОНМК и ТИА), так и хронические (ДЭП), приводят к нарушениям, способствующим изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера и «знакомству» иммунной системы с головным мозгом, являющимся «забарьерным» с точки зрения иммунологии органом. Вероятно, с иммунологическим «знакомством» связано повышение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам, которое регистрируются в первые двое суток от дебюта САК. Учитывая вышеизложенное, установленные различия между уровнем ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и тяжестью пациентов при поступлении, оцененной по клиническим и инструментальным шкалам, объясняются, в значительной степени, преморбидным фоном, о чем свидетельствуют данные, приведенные в работе М.В. Батуриной с соавторами (2018 г.) (Батурина М.В. и соавт., 2018).

При определении уровней ауто-АТ в динамике отмечено продолжение их увеличения на 4-5 и 7-8 сутки от дебюта САК в сравнении с данными,

полученными при первом их определении. При этом важно отметить, что при определении в динамике сохранялись статистически значимые закономерности, выявленные при первом заборе крови между уровнем ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и тяжестью пациентов при поступлении.

Таким образом, полученные нами данные, характеризующие более высокие уровни ауто-АТ к НСБ у пациентов с более высокой степенью тяжести аневризматического САК сопоставимы с результатами Е.А. Сосновского (2014 г.) о повышении уровней НСБ, как характеристике масштаба повреждения вещества головного мозга при черепно-мозговой травме, подтверждающие значение нейроспецифических белков (в частности белка S100) в диагностике и прогнозировании исходов черепно-мозговой травмы (НСБ использованы как дополнительный критерий) (Шанько Ю.Г. и соавт., 2013; Сосновский Е.А., 2014; Rainey T. et. al., 2009; Wolf H. et. al., 2014).

Увеличение уровня аутоантител к белку S100 (в большей степени) и ОБМ, показанное в исследовании, являлось предвестником повреждения головного мозга и возникновения стойкого неврологического дефицита (Ермаков С.В. и соавт., 2018; Abboud T. et. al., 2017).

В исследовании показана связь уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам не только с исходной тяжестью пациентов, но и с исходами лечения по модифицированной шкале Рэнкина и расширенной шкале исходов Глазго: значения ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки от дебюта сосудистой катастрофы статистически значимо ассоциированы с исходом лечения и могут быть использованы для прогнозирования исходов лечения пациентов с САК.

В ряде исследований показана динамика аутоантител по отношению к NMDA-рецепторам, в частности, при острых нарушениях мозгового кровообращения, при острой травме мозга, а также при нейроинфекциях (Скоромец А.А. и соавт., 2009; Gingrich M.D. et. al., 2000; Dambinova S.A. et. al., 2002; Dambinova S.A. et. al., 2003; Dambinova S.A. et. al., 2003). Динамика уровней ауто-АТ при аневризматическом САК, имеющая статистическую связь с

возникновением вторичных ишемических изменений на фоне церебрального ангиоспазма, объясняется схожим патогенетическим механизмом, в основе которого лежит явление глутамат-опосредованной эксайтотоксичности. Следовательно, исследование изменений количества ауто-антител к рецепторам NMDA в сыворотке крови должно помочь в оценке тяжести патологического процесса и в прогнозировании одного из самых тяжелых осложнений САК – церебрального ангиоспазма, а, следовательно, и исхода заболевания.

При всех положительных свойствах белка S100 нельзя не отметить, что он способен высвобождаться из экстрацеребральных локализаций, поэтому его применение в роли маркера нарушений головного мозга несколько ограничено (Сзепген А.К. и соавт., 2012; Храпов Ю.В. и соавт., 2013; Dariusz T. et. al., 2015). В частности, данный пептид способен освобождаться при существенных физических нагрузках, остром повреждении мышечной ткани (Donato R. et. al., 2013), меланоме и сепсис-ассоциированной энцефалопатии (Salama I. et. al., 2008). Но, как показало исследование, при тяжелом течении аневризматического субарахноидального кровоизлияния происходит значительное (в несколько раз выше нормы) повышение значений уровней ауто-антител к S100, которое при экстракраниальных патологических процессах труднодостижимо.

Таким образом, уровни ауто-АТ (в различной степени) как изолировано, так и в динамике являются самостоятельными предикторами течения и исходов заболевания, имеющими статистическую связь с клиническими и инструментальными шкалами, используемыми для стратификации рисков САК. Помимо абсолютных значений НСБ, показано, что и относительные характеристики (в виде разницы между уровнями ауто-АТ к НСБ в динамике) могут использоваться для прогнозирования течения и его исходов.

Очевидно, что повышение уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам у пациентов с тяжелым церебральным ангиоспазмом связано с формированием очагов отсроченной ишемии и нарушением структуры гематоэнцефалического барьера. Изменение уровней ауто-АТ в динамике и достижение максимальных их

значений на 7-8 сутки сопряжено с клиническим течением заболевания (максимальный ЦА формируется к 7-8 суткам от дебюта САК). Более низкие показатели титров ауто-АТ к НСБ объясняются отсутствием макроскопических ишемических повреждений головного мозга на фоне менее выраженного церебрального ангиоспазма.

Таким образом, отталкиваясь от клинической оценки тяжести пациентов, данных инструментальных методов диагностики (нейровизуализационных и ультразвуковых), а также полученных в ходе исследования данных, представляется возможным рассмотреть алгоритм возможного применения определения аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Каждый из исследуемых нейроспецифических белков может являться самостоятельным диагностическим критерием, позволяющим, наряду с ультразвуковыми исследованиями, определять показания к инвазивным методам диагностики и лечения церебрального ангиоспазма.

Арсенал методов диагностики церебрального ангиоспазма состоит из ультразвукового исследования (ТКДС), МСКТ-ангиографии и головного мозга, а также цифровой субтракционной церебральной ангиографии. Последние 2 метода требуют применения контрастного вещества для их выполнения, а каждое исследование сопряжено с лучевой нагрузкой на пациента. При этом стоит отметить, что максимально полно картину церебрального ангиоспазма позволяет раскрыть только ЦАГ. Однако в качестве скрининга применение ЦАГ и МСКТ-ангиографии достаточно ограничено, а использование ультразвуковых методов не всегда возможно (в частности по причине недостаточной выраженности височного окна).

С учетом изложенного выше, применение нейроспецифических белков можно рассматривать как дополнительный скрининговый критерий, позволяющий определять, наряду с ТКДГ, показания к более точным, но и более инвазивным методам диагностики.

В Ставропольской краевой клинической больнице с 2013 года применяется методика селективного внутриартериального введения спазмолитических препаратов (химическая ангиопластика артерий головного мозга), показанием к которой является выраженный церебральный ангиоспазм по данным ТКДС и ЦАГ. Ввиду описанных выше особенностей каждого из диагностических методов, а также доступности определения НСБ и ауто-АТ к ним у пациентов с аневризматическим САК в плазме крови, предлагается следующий алгоритм их использования (рисунок 30).

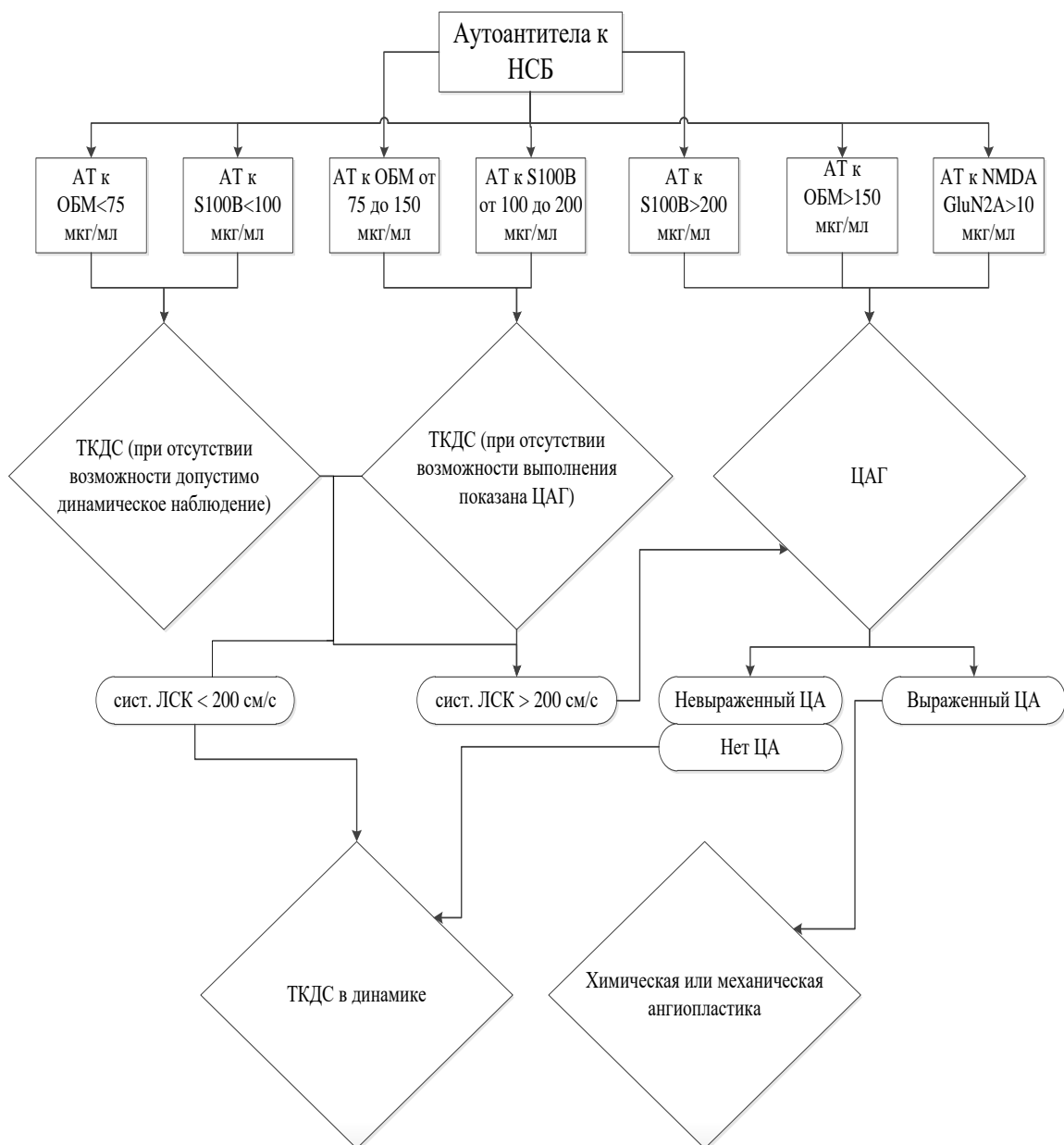


Рисунок 30 – Алгоритм применения нейроспецифических белков у пациентов с аневризматическим САК

При низких уровнях аутоантител к S100B (менее 100 мкг/мл) и к ОБМ (менее 75 мкг/мл), как и при значениях этих маркеров в диапазонах от 100 до 200 мкг/мл и от 75 до 150 мкг/мл соответственно, возможно динамическое наблюдение в объеме транскраниального дуплексного сканирования. Если при низких уровнях ауто-антител отсутствует анатомическая возможность для выполнения ультразвукового контроля, возможно динамическое наблюдение, основываясь на данные неврологического статуса.

При средних значениях уровней ауто-антител к НСБ S100B от 100 до 200 мкг/мл и ОБМ от 75 до 150 мкг/мл и при отсутствии возможности контролировать систолические скорости линейного кровотока – рекомендовано выполнение церебральной ангиографии.

При уровнях аутоантител к S100B выше 200 мкг/мл, к ОБМ выше 150 мкг/мл и любом повышении уровня антител к NMDA GluN2A рекомендуется церебральная ангиография.

При определении значений систолической линейной скорости кровотока во время транскраниального дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выше 200см/с хотя бы в одной из средних мозговых артерий, рекомендуется выполнение церебральной ангиографии с решением вопроса о возможности применения химической или механической (баллонной) ангиопластики.

Следует отметить, что показанием к выполнению мультиспиральной компьютерной томографии - ангиографии или церебральной ангиографии может служить нарушение сознания (ввиду затруднения определения полного неврологического статуса) независимо от уровней ауто-антител к нейроспецифическим белкам. Отсутствие высоких уровней аутоантител при тяжелом нарушении сознания может объясняться нарушениями иммунологического ответа.

С учетом изложенного выше, применение определения ауто-антител к нейроспецифическим белкам у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием является дополнительным диагностическим критерием, позволяющим выявить

показания (особенно при отсутствии возможности выполнения транскраниального дуплексного сканирования) к более инвазивным методам диагностики и интервенционным методам лечения церебрального ангиоспазма.

Применение определения как нейроспецифических белков, так и аутоантител к ним у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, основываясь на данных, полученных в нашем исследовании, позволяет прогнозировать течение и исход заболевания. Помимо этого, использование иммунологических методов диагностики является дополнительным критерием, позволяющим определять показания к инвазивным нейроинтервенционным методам лечения церебрального ангиоспазма.



## ВЫВОДЫ

1. Установлена роль аутоантител к нейроспецифическим белкам в диагностике аневризматического САК, где их уровни имели статистически значимые различия в зависимости от клинической тяжести пациентов с аневризматическим САК. Медиана уровня аутоантител ко всем нейроспецифическим белкам была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) у пациентов с тяжестью САК по шкале Hunt-Hess 5 баллов, в то время как минимальные значения медианы были также статистически значимы ( $p < 0,05$ ) для уровней аутоантител ко всем изучаемым НСБ у пациентов с тяжестью по Hunt-Hess 1 балл.

2. Каждая из групп аутоантител к нейроспецифическим белкам является самостоятельным диагностическим критерием повреждения структур головного мозга, предиктором ишемических изменений, а также маркером неблагоприятного исхода. Значения уровней аутоантител к ОБМ на 4-5 сутки от дебюта сосудистой катастрофы статистически значимо ( $p = 0,0001$ ) ассоциированы с исходом лечения пациентов с САК. Уровень аутоантител к ОБМ на 7-8 сутки ( $p = 0,0001$ ) и к рецепторам NMDA является статистически значимым ( $p = 0,0126$ ) предиктором исхода заболевания по модифицированной шкале Рэнкина и расширенной шкале исходов Глазго.

3. Нарастание уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам к 4-5 суткам от дебюта заболевания является предиктором церебрального ангиоспазма: установлена прямая умеренная корреляционная связь ( $r = 0,6$ ) всех изучаемых нейроиммунологических маркеров с риском развития тяжелого церебрального ангиоспазма. Уровень аутоантител статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше ко всем изучаемым нейроспецифическим маркерам у пациентов с выраженным церебральным ангиоспазмом, чем у пациентов без или с невыраженным ангиоспазмом. Значения уровней аутоантител к белку S100 на 4-5 сутки статистически значимо ( $p = 0,0001$ ) являются прогностическими предикторами

выраженного церебрального ангиоспазма, в то время как клинически значимый церебральный ангиоспазм достигает критических значений только к 7 суткам.

4. Использование алгоритма оценки уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам для диагностики осложнений у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием позволит объективизировать оценку возможных осложнений и определить показания к применению интервенционных методов лечения церебрального ангиоспазма с использованием механической или химической ангиопластики.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано определение уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве доступного скринингового метода в случае невозможности выполнения ТКДС у пациентов с аневризматическим САК (в случае анатомических особенностей строения височного окна)

2. Рекомендовано определение уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам (наряду с методами нейровизуализации) у пациентов с нарушением сознания, которое позволяет в ранние сроки (до формирования очагов вторичной ишемии головного мозга) прогнозировать развитие выраженного церебрального ангиоспазма.

3. Для своевременного принятия решения о необходимости интервенционного лечения церебрального ангиоспазма в качестве дополнительного критерия рекомендуется применять определение уровня аутоантител к белку S100, ОБМ и к NMDA (GluNR2A) рецепторам.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Т. М. Новые диагностические и прогностические биомаркеры ишемических поражений мозга / Т.М. Алексеева, М.П. Топузова, А.Д. Чайковская // Трансляционная медицина. – 2020. – № 7(5). – С. 29-42.
2. Алферова, В. В. Аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом при различном исходе заболевания / В. В. Алферова, А. Б. Гехт, А. Б. Полетаев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 56-60.
3. Базарная, Н. А. Динамика уровня аАТ к глутаматным рецепторам подтипа AMPA (GluR1) и NMDA (NR2A) у детей с хронической посттравматической головной болью после легкой черепно-мозговой травмы / Н. А. Базарная, А. В. Горюнова, Е. Г. Сорокина [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. – Т. 106, № 8. – С. 50-53.
4. Баранов, Е. В. Иммунологический подход к диагностике поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом / Е. В. Баранов, О. В. Парамонова, И. П. Гонтарь // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 155-158.
5. Баранова, О. А. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов / О. А. Баранова, А. В. Чеканов, А. Н. Карнеев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – № 111 (12). – С. 25-31.
6. Батурич, В. А. Динамические изменения титра аутоантител к протеину S-100 в крови пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием / В. А. Батурич, Р. А. Можейко, С. В. Ермаков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 213-214.
7. Батурич, В. А. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных шизофренией / В. А. Батурич, М. В. Батурина, Г. И. Мамцева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 176-178.

8. Батурина, М.В. Клинико-нейроиммунологические корреляции при хронической ишемии мозга / М. В. Батурина, И. Н. Долгова, М. Р. Хыбыртова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, №2. – С. 110-112.
9. Белоконь, О. С. Результаты рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условия стационара / О. С. Белоконь, Р. А. Можейко, А. А. Слетов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 176-178.
10. Болдырев, А. А. Нейрохимия: учеб. пособие для вузов / А. А. Болдырев, Н. Д. Ещенко, В. А. Илюха [и др.]. – М.: Дрофа, 2010. – 398 с.
11. Васильева, И. Г. Оценка иммунобиохимических маркеров у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / И. Г. Васильева, М. В. Глоба, Н. Г. Чопик [и др.] // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2013. – № 2 (18). – С. 69-79.
12. Васильева, И. Н. Содержание низкомолекулярной ДНК в плазме крови и цереброспинальной жидкости у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / И. Н. Васильева, И. А. Вознюк, В. Г. Беспалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 9-2. – С. 51-54.
13. Васильева, И. Н. Фрагменты внеклеточной ДНК для дифференциальной диагностики геморрагических и ишемических инсультов / И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, И. А. Вознюк // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № S3. – С. 191-192.
14. Вознюк, И. А. Динамика госпитальной летальности при инсульте и факторы, повлиявшие на её снижение в странах Евросоюза, Ближнего Востока, в Америке, Канаде, Эфиопии и Китае / И. А. Вознюк, Е. М. Морозова, М. В. Прохорова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 13-20.
15. Вознюк, И. А. Неотложная неврология: ранняя хирургическая профилактика атеротромботического инсульта при стенозах и окклюзиях сонных

артерий (алгоритм принятия решений): Методические рекомендации / И. А. Вознюк, П. В. Чечулов, С. Ш. Забиров [и др.]. – Санкт-Петербург: Фирма "Стикс", 2019. – 48 с.

16. Вознюк, И. А. Ультразвуковая доплерография при острой церебральной ишемии / И. А. Вознюк, А. Ю. Полушин, А. С. Белясник [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 19. – С. 20-25.

17. Гайдар, Б. В. Церебральный вазоспазм (констриктивно-стенотическая артериопатия). Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б. В. Гайдар, В. Б. Семенюта, В. Е. Парфенов [и др.]. – СПб.: Элби, 2008. – С. 134-158.

18. Галиева, Г. Ю. Изменение содержания нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей / Г. Ю. Галиева, Т. В. Попонникова, Т. Ю. Бедарева // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 4. – С. 38-44.

19. Гаппоева, М. У. Экспрессия NMDA нейрецепторов при экспериментальной ишемии / М.У. Гаппоева, Г.А. Изыкенова, О.К. Гранстрем [и др.] // Биохимия. – 2003. – Т. 68(6). – С. 849–856.

20. Герасимова, М. М. Динамика титра аутоантител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших церебральный инсульт / М. М. Герасимова, А. В. Евдокимов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Прил. к журналу. – 2007. – № 20. – С. 43-45.

21. Головина, Н. П. Церебральный инсульт: современный взгляд на проблему / Н. П. Головина, Ю. В. Лавров, В. А. Куташов, И. Э. Сазонов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т. 18, № 5. – С. 56-62.

22. Голосная, Г. С. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, К. А. Маркевич [и др.] // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 1-6.

23. Горощенко, С.А. Разрыв диссекционной аневризмы позвоночной артерии с формированием эпидуральной гематомы шейного отдела позвоночника:

клинический случай / С.А. Горощенко, Л.В. Рожченко, А.Е. Петров [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 58-62.

24. Грудень, М. Л. Оценка состояния гематоэнцефалического барьера и развитие аутоиммунных реакций к белку S100B в системе предгипертония / гипертония / М. Л. Грудень, В. В. Шерстнев // Научный форум. Сибирь. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 89-91.

25. Гудашева, Т. А. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т. А. Гудашева, П. Ю. Поварнина, С. Б. Середенин, А. В. Тарасюк // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 3-13.

26. Дербенева, О. А. Клиническая значимость протеина S100 как маркера острого церебрального повреждения [Электронный ресурс] / О. А. Дербенева // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – Режим доступа: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=955>.

27. Дроздова, И. П. Нейропсихологическая характеристика и оксидантный статус у больных молодого возраста с церебральными пароксизмами: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Дроздова Ирина Петровна. – Пермь, 2011. – 169 с.

28. Елисеев Е. В. Сложности диагностики мозгового инсульта у беременных / Е. В. Елисеев, Д. А. Дорошенко, О. В. Аверков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 3-2. – С. 20-25.

29. Елифанцева, Н. Н. Прогностическое значение белка S100, нейроспецифической енолазы, эндотелина-1 в остром периоде черепно-мозговой травмы / Н. Н. Елифанцева, Т. И. Борщикова, Ю. А. Чурляев [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 3 (50). – С. 85-90.

30. Ералина, С. Н. Мониторинг исследования маркеров, повреждения мозга S100 и нейроспецифической енолазы для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы / С. Н. Ералина, Е. Л. Исмаилов, К. Б. Манкараев // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 5 (2). – С. 21-24.

31. Ермаков, С. В. Уровень аутоантител к белку S-100 – возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения / С. В. Ермаков, Р. А. Можейко, В. А. Батулин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. – № 6. – С. 11-15.

32. Ермаков, С.В. Возможное применение нейроспецифических белков в прогнозировании исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С. Карпов, О. Белоконь [и др.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2019. – Т. 405. – Р. 75.

33. Ермаков, С.В. Выбор способа хирургического лечения пациентов с тяжелым аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / А.П. Корнев, Р.А. Можейко, В.А. Косыгин [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – Т. 10. – С. 286.

34. Ермаков, С.В. Геморрагический инсульт как осложнение аневризматической болезни при милиарных аневризмах артерий головного мозга // О.С. Белоконь, С.В. Ермаков, Р.А. Можейко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова, – 2018. – Т.10. – С. 27.

35. Ермаков, С.В. Динамика титра антител к протеину S-100 в плазме крови пациентов со спонтанным аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / С.В. Ермаков, О.С. Белоконь, В.А. Батулин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2016. – Т. 10(2). – С. 108-110.

36. Ермаков, С.В. Динамические изменения титра аутоантител к протеину S-100 в крови пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием / В.А.Батулин, Р.А. Можейко, С.В. Ермаков [и др.] // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 213-214.

37. Ермаков, С.В. К вопросу о выборе метода хирургического лечения церебрального ангиоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / О.С. Белоконь, С.В. Ермаков, С.М. Карпов



[и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т.15, № 1. – С. 119-120.

38. Ермаков, С.В. К вопросу о применении нейроспецифических белков в прогнозировании течения и исходов аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, Р.А. Можейко, С.М. Карпов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – № 10. – С. 12.

39. Ермаков, С.В. Нейроиммунные предикторы исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С.М. Карпов, В.А. Батулин // Казанский медицинский журнал. – 2020. – № 101 (5). – С. 754–759.

40. Ермаков, С.В. Применение нейроспецифических белков и исход аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С.М. Карпов, Р.А. Можейко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2020. – Т. 11. – С. 205.

41. Ермаков, С.В. Риск разрыва милиарных церебральных аневризм. Опыт работы Ставропольской краевой клинической больницы // С.В. Ермаков, Р.А. Можейко, О.С. Белоконь [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2018. – Т. 10. – С. 82.

42. Ермаков, С.В. Специфические особенности артериальной гипертонии у больных в остром и раннем восстановительном периодах нетравматического субарахноидального кровоизлияния / А.В. Ермакова, Н.В. Булгакова, С.В. Ермаков [и др.] // European Journal Of Biomedical And Life Sciences. – 2016. – Т. 2. – С. 21-25.

43. Жукова, Н. В. Нейроспецифический белок S100B – универсальный биохимический маркер повреждения. Часть I. Общие вопросы (история, генетика, биохимия, физиология) / Н. В. Жукова, В. В. Маврутенков, Г. А. Ушакова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 4 (11). – С. 53-64.

44. Жукова, Н. В. Нейроспецифический белок S100B – универсальный биохимический маркер повреждения. Часть II. Возможности и перспективы клинической лабораторной диагностики / Н. В. Жукова, В. В. Маврутенков, Г. А. Ушакова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1 (12). – С. 35-49.

45. Зозуля, Ю. А. Церебральный вазоспазм после субарахноидальной геморрагии. Молекулярные аспекты эндотелиальной дисфункции / Ю. А. Зозуля, Л. Н. Сенько // Укр. нейрохир. журн. – 2001. – № 1. – С. 3-16.

46. Зубков, Ю. Н. Клиника постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии и ишемии мозга при разрыве внутричерепных аневризм / Ю.Н. Зубков, Н.Е. Иванова, Т.Н. Пирская // Нейрохирургия. – 1999. – №1. – С. 13-18.

47. Иванов, А.Ю. Реканализация и продолженный рост аневризм головного мозга после оперативного лечения / А.Ю. Иванов, А.Е. Петров, В.В. Бобинов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. – № 8(S). – С. 89-90.

48. Иванцов, О.А. Нарушение мозгового кровообращения как медико-социальная проблема / О.А. Иванцов // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 58 (4). – С. 4-9.

49. Кадырова, И. А. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта / И. А. Кадырова, Ф. А. Миндубаева, А. М. Грижибовский // Экология человека. – 2015. – № 10. – С. 55-64.

50. Камчатнов, П. Р. Возможность применения в неврологической практике ишемического прекондиционирования / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаил-Заде [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 2(299). – С. 23-27.

51. Камчатнов, П. Р. Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии / П. Р.

Камчатнов, З. Х. Осмаева, А. В. Чугунов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 23. – С. 44-49.

52. Камчатнов, П. Р. Профилактика кардиоэмболического инсульта / П. Р. Камчатнов, З. Х. Осмаева, А. В. Чугунов // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 9. – С. 102-105.

53. Камчатнов, П.Р. Антитромбоцитарная терапия как средство вторичной профилактики ишемического инсульта / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаилзаде [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 15(312). – С. 57-62.

54. Клименко, Л. Л. Нейроспецифические белки как биомаркеры ишемического инсульта / Л. Л. Клименко, А. А. Турна, М. С. Савостина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 55.

55. Корнева, Е. А. Взаимодействие нервной и иммунной системы в норме и патологии / Е. А. Корнева, С. В. Перекрест // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 7-17.

56. Краснов, А. В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение / А. В. Краснов // Неврологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 37-42.

57. Красноруцкая, О. Н. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей / О. Н. Красноруцкая, Е. А. Балакирева, А. А. Зуйкова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 2. – С. 26-29.

58. Крылов, В. В. Методы профилактики сосудистого спазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова [и др.] // Нейрохирургия. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 12-26.

59. Крылов, В. В. Моделирование гемодинамических изменений в аневризме средней мозговой артерии на фоне патологии периферического

кровотока / В. В. Крылов, А. В. Гаврилов, А. М. Ятченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 5. – С. 57-64.

60. Крылов, В. В. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, И. М. Шетова [и др.] // Нейрохирургия. – 2017. – № 4. – С. 11-20.

61. Крылов, В. В. Оценка церебральной перфузии в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с интракраниальными аневризмами / В. В. Крылов, Е. В. Григорьева, В. А. Лукьянчиков // Неврологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 5. – С. 241-247.

62. Крылов, В. В. Результаты хирургического лечения пациентов с разрывами аневризм перикаллезной артерии / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, И. В. Григорьев [и др.] // Нейрохирургия. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 17-26.

63. Крылов, В. В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нетравматических внутричерепных кровоизлияний / В. В. Крылов, С. А. Буров, В. Г. Дашьян // Материалы II Нац. конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – Москва, 2011. – С. 26-32.

64. Крылов, В. В. Хирургическое лечение церебральных аневризм в Российской Федерации / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, Т. А. Шатохин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82. – № 6. – С. 5-14.

65. Крылов, В.В. Хирургия аневризм головного мозга. В 2 т. / В.В. Крылов; под ред. В.В. Крылова. – М.: Медицина, 2011. – Т 1. – 432 с.

66. Максимова, М. Ю. Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование) / М. Ю. Максимова, В. Г. Ионова, Е. Н. Сыскина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 4-10.

67. Маркелова, Е. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга / Е. В. Маркелова, А. А. Зенина, Р. В. Кадыров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 206.

68. Нерянова, Ю. Н. Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта / Ю. Н. Нерянова // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 6 (87). – С. 48-51.

69. Нечунаева, Е. В. Иммунобиохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга / Е. В. Нечунаева, Г. И. Шумахер, Е. Н. Воробьева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 2. – С. 142-146.

70. Олейник, А.А. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения больных при множественных церебральных аневризмах / Н.Е. Иванова, С.А. Горощенко, А.А. Иванов [и др.] // Вестник психиатрии, неврологии и нейрохирургии. – 2020. – № 1. – С. 33-38.

71. Панунцев, В.С. Новое и старое во внутрисосудистом лечении аневризм сосудов головного мозга / В.С. Панунцев, А.Ю. Иванов, А.В. Скупченко [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 1(7). – С. 28-36.

72. Петров, А.М. Нейробиология сна: современный взгляд / А.М. Петров, А.Р. Гинниатулин. – Казань: КГМУ, 2012. – 109 с.

73. Пивоварова, Л. П. Нейроспецифические белки как маркеры повреждения мозговой ткани у пациентов с церебральным инсультом / Л. П. Пивоварова, И. А. Вознюк, И. В. Осипова [и др.] // Материалы медицинского форума "II неделя образования в елизаветинской больнице", Санкт-Петербург, 19–24 ноября 2018 года / СПб ГБУЗ Елизаветинская больница. – Санкт-Петербург: СПбНИИСП, 2018. – С. 45-47.

74. Пивоварова, Л. П. Содержание глиального фибриллярного кислого протеина и адгезивная активность мононуклеаров крови у пациентов в остром периоде ОНМК / Л. П. Пивоварова, И. А. Вознюк, И. В. Осипова [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса

лабораторной медицины (РКЛМ 2019): Сборник тезисов, Москва, 11–13 сентября 2019 года. – Москва: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – С. 216.

75. Пинелис, В. Г. Аутоиммунные механизмы модуляции активности глутаматных рецепторов у детей с эпилепсией и черепно-мозговой травмой / В. Г. Пинелис, Е. Г. Сорокина // Вестник РАМН. – 2008. – № 12. – С. 44-51.

76. Полетаев, А. Б. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы / А. Б. Полетаев, В. В. Алферова, А. А. Абросимова [и др.] // Нейроиммунология. – 2003. – № 1. – С. 11-17.

77. Рожченко, Л.В. Коррекция тромбоэмболических осложнений при эндоваскулярных эмболизациях / Л.В. Рожченко, А.Ю. Иванов, Н.В. Дрягина [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, №1. – С. 98-105.

78. Рулева, Н. Ю. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом / Н. Ю. Рулева, Л. И. Бурячковская, П. Р. Камчатнов [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 5. – С. 69-72.

79. Сапин, М. Р. Иммунные механизмы в развитии геморрагического инсульта / М. Р. Сапин, С. П. Сергеева, Л. М. Ерофеева [и др.] // Вестник российской АМН. – 2008. – № 11. – С. 47-49.

80. Сербиненко, Ф.А. Окклюзия баллоном мешотчатых аневризм головного мозга / Ф.А. Сербиненко // Вопр. Нейрохир. – 1974. – №4. – С. 8-14.

81. Сергеева, С. П. Морфологические характеристики тимуса крыс Вистар в условиях экспериментального внутримозгового кровоизлияния / С. П. Сергеева, Л. М. Ерофеева, М. Р. Сапин [и др.] // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 2. – С. 35-38.

82. Сидельников, С. Г. Влияние температурного режима искусственного кровообращения на динамику уровня маркеров церебрального повреждения / С. Г. Сидельников, Л. Г. Князькова, Т. А. Могутнова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 100-103.

83. Скворцова, В. И. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 5-12.

84. Скворцова, В. И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 4-10.

85. Скворцова, В. И. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / В. И. Скворцова, В. В. Шерстнев, М. А. Грудень [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2005. – № 8. – С. 36-40.

86. Скоромец, А. А. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов [и др.] // *Международный неврологический журнал*. – 2009. – № 5. – С. 15-20.

87. Скрипченко, Н. В. *Нейроинфекции у детей* / Н. В. Скрипченко. – СПб.: Тактик-Студио, 2015.

88. Скрипченко, Н. В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение / Н. В. Скрипченко, А. С. Широкова // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2016. – № 4 (50). – С. 16-25.

89. Созаева, Д. И. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные / Д. И. Созаева, С. Б. Бережанская // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2014. – № 3 (145). – С. 145-150.

90. Сорокина, Е. Г. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей / Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, О. К. Гранстрем [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 8. – С. 30-35.

91. Сзепген, А. К. Биомаркеры инсульта: прогресс и проблемы диагноза, прогноза, дифференцирования и лечения / А. К. Сзепген, Р. Н. Христегенсон // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 16-19.

92. Топузова, М.П. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте / М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Е.Б. Панина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26 (1). – С. 27-36.

93. Усманова, Д. Д. Участие нейроспецифического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга / Д. Д. Усманова, Е. Н. Маджидова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 69-62.

94. Ушакова, Г. А. Основной белок миелина: структура, свойства, изоформы и посттрансляционные модификации / Г. А. Ушакова, А. Е. Жданкин // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – № 6. – С. 31.

95. Хилько, В.А. Внутрисосудистая нейрохирургия / В.А. Хилько, Ю.Н. Зубков. – Л.: Медицина, 1982. – 216 с.

96. Храпов, Ю. В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Ю. В. Храпов, С. В. Поройский // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 10-20.

97. Шанько, Ю. Г. Специфические маркеры повреждения мозга (белок S-100 и нейронспецифическая енолаза) при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю. Г. Шанько, Н. И. Нечипуренко, А. Н. Наледько [и др.] // Экстренная медицина. – 2013. – № 1 (5). – С. 40-49.

98. Abboud, T. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid



Hemorrhage: A Pilot Study / T. Abboud, K. C. Mende, R. Jung [et al.] // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 108. – P. 669-675.

99. Alanen, M. Procedural complications of endovascular treatment in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage treated at a single centre / M. Alanen, L. Pyysalo, I. Jalava [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2018. – Vol. 160(3). – P. 551-555.

100. Amantea, D. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators / D. Amantea, G. Nappi, G. Bernardi [et al.] // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276 (1). – P. 13-26.

101. Barbieri, A. Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the STROke MArkers (STROMA) study / A. Barbieri, E. Giuliani, C. Carone [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79 (7). – P. 750-757.

102. Becker, K. Modulation of the postischemic immune response to improve stroke outcome / K. Becker // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 75-78.

103. Becker, K. Sensitization to brain antigens after stroke is augmented by lipopolysaccharide / K.J. Becker, D.L. Kindrick, M.P. Lester [et al.] // *Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25 – P. 1634-1644

104. Bederson, J. B. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage / J. B. Bederson, E. Sander Connolly, Jr, H. Hunt Batjer [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 994-1025.

105. Bharosay, A. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke / A. Bharosay, V. V. Bharosay, M. Varma [et al.] // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2013. – Vol. 16 (4). – P. 504-508.

106. Bianchi, R. S100b protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent upregulation of chemokine expression and release / R. Bianchi, E. Kastrianaki, I. Giambanco [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 286 (9). – P. 7214-7226.

107. Bieber, A. J. Humoral autoimmunity as a mediator of CNS repair / A. J. Bieber, A. Warrington, L. R. Pease [et al.] // *TINS*. – 2001. – Vol. 24. – P. 39-44.

108. Bierhaus, A. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products / A. Bierhaus, P. M. Humpert, M. Morcos // *Journal of Molecular Medicine*. – 2005. – Vol. 83. – P. 876-886.

109. Brozzi, F. S100b Protein Regulates Astrocyte Shape and Migration via Interaction with Src Kinase: implications for astrocyte development, activation, and tumor growth / F. Brozzi, C. Arcuri, I. Giambanco, R. Donato // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 284 (13). – P. 8797-8811.

110. Buttermore, E. D. Organization and maintenance of molecular domains in myelinated axons / E. D. Buttermore, C. L. Thaxton, M. A. Bhat // *J. Neurosci. Res.* – 2013. – Vol. 123. – P. 1015-1021.

111. Buyukuysal, R. Protein S100B release from rat brain slices during and after ischaemia: comparison with lactate dehydrogenase leakage / R. Buyukuysal // *Neurochemistry International*. – 2005. – Vol. 47 (8). – P. 580-588.

112. Bottiger, B. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans / B. Bottiger, S. Mobes, R. Glatzer // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (22). – P. 2694-2698.

113. Campo, C. G. Reelin secreted by GABAergic neurons regulates glutamate receptor homeostasis / M. Sinagra M., D. Verrier, O.J. Manzoni [et al.] // *PLoS ONE: journal*. – 2009. – Vol. 4 (5). – P. 5505.

114. Carlson, A.P. Radiographic assessment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the physiological perspective. / A.P. Carlson, H. Yonas // *Neurol Res*. – 2009. – Vol. 31. – P. 593-604.

115. Carnegie, P. R. Amino acid sequence of the encephalitogenic basic protein from human myelin / P. R. Carnegie // *Biochem. J.* – 1971. – Vol. 123 (1). – P. 57-67.

116. Chekhonin, V. P. Fundamental and applied aspects of the hematoencephalic barrier research / V. P. Chekhonin, V. P. Baklaushev, G. M. Iusubaliev [et al.] // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. – 2012. – Vol. 8. – P. 66-78.

117. Cocchia, D. Immunocytochemical localization of the S100 protein in the central nervous system of adult rat / D. Cocchia // *Neurosci. Lett.* – 1979. – Vol. 13 (3). – P. 158.

118. Connolly Jr, E.S. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. / E.S. Connolly Jr, A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43 (6). – P. 17-37.

119. Dambinova, S. A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke / S. A. Dambinova, G. A. Khounteev, G. A. Izykenova [et al.] // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 1752-1762.

120. Dambinova, S. A. Multiple panel of markers for TIA/stroke evaluation / S. A. Dambinova, G. A. Khounteev, A. A. Skoromets // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1181-1182.

121. Dambinova, S. A. NMDA receptors expression and immunoreactivity in experimental cerebral ischemia and hemorrhage / S. A. Dambinova, G. Izykenova, M. Gappoeva [et al.] // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 87. – P. 144.

122. Dariusz, T. Biomarkers of Brain Damage and Postoperativ Cognitiv Disoders in Ortopedic patient: An Update / T. Dariusz // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-16.

123. Davis, S.M. Steroids for stroke another potential therapy discarded prematurely? / S.M. Davis, G.A. Donnan // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 230-231.

124. De Boussard, C. N. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury / C. N. De Boussard, D. Karlstedt, G. Edman [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 53-57.

125. Donato, R. Causes of elevated serum levels of S100 $\beta$  protein in athletes / R. Donato, F. Riuzzi, G. Sorci // *European Journal of Applied Phisiology.* – 2013a. – Vol. 113 (3). – P. 819-820.

126. Donato, R. Functions of S100b protein / R. Donato, B. R. Cannon, G. Sorci [et al.] // *Current Molecular Medicine*. – 2013b. – Vol. 13 (1). – P. 24-57.

127. Donato, R. S100: a multigenic family of calcium modulated proteins of the EF hand type with intracellular and extracellular functional roles / R. Donato // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2001. – Vol. 33 (7). – P. 637-668.

128. Durrant, J.C. Rescue therapy for refractory vasospasm after subarachnoid hemorrhage. / J.C. Durrant, H.E. Hinson. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2015. – Vol. 15 (2). – P. 521.

129. Ecker, A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms / A. Ecker, P. A. Riemenschneider // *J. Neurosurg.* – 1951. – Vol. 8. – P. 660-667

130. Egeto, P. Loch Macdonald R, Ornstein TJ, Schweizer TA. Neuropsychological function after endovascular and neurosurgical treatment of subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. / P. Egeto, R. Loch Macdonald [et al.] // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 128 (3). – P. 768-776.

131. Einav, S. Modeling serum biomarkers S100 beta and neuron-specific enolase as predictors of outcome after out-of-hospital cardiac arrest / S. Einav, N. Kaufman, N. Algur [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60 (4). – P. 304-311.

132. Ellis, E. F. S100B protein is released from rat neonatal neurons, astrocytes, and microglia by in vitro trauma and anti-S100 increases trauma-induced delayed neuronal injury and negates the protective effect of exogenous S100B on neurons / E. F. Ellis, K. A. Willoughby, S. A. Sparks [et al.] // *J. Neurochem.* – 2007. – № 101. – P. 1463-1470.

133. Elting, J. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury / J. Elting, A. De Jager, A. Teelken // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2000. – Vol. 181 (1-2). – P. 104-110.

134. Fisher, C.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. / C.M. Fisher, J.P. Kistler, J.M. Davis // *Neurosurgery*. – 1980. – Vol. 6 (1) – P. 1-9.

135. Fuller, G. M. *Molecular Basis of Medical Cell Biology* / G. M. Fuller, D. Shields. – Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998.

136. Gazzolo, D. Increased S100B in Cerebrospinal Fluid of Infants with Bacterial Meningitis: Relationship to Brain Damage and Routine Cerebrospinal Fluid Findings / D. Gazzolo, D. Grutzfeld, F. Michetti [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2004. – Vol. 50, № 5. – P. 941-944.

137. Ghanem, G. On the release and half-life of S100b protein in the peripheral blood of melanoma patients / G. Ghanem, B. Loir, R. Morandini [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. 94. – P. 586-590.

138. Gilhus, N. E. *European Handbook of Neurological Management* / N. E. Gilhus, M. R. Barnes, M. Brainin. – Blackwell Publishing Ltd, 2011. – 672 p.

139. Gingrich, M. D. Serine proteases and brain damage – is there a link? / M. D. Gingrich, S. F. Traynelis // *Trends Neurosci*. – 2000. – Vol. 23. – P. 399-407.

140. Glynn, T. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events / T. Glynn, M. Tews, G. Izykenova [et al.] // *Ann. Emerg. Med*. – 2007. – Vol. 50. – P. 35. – Abstract 107.

141. Goncalves, C. A. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury / C. A. Goncalves, M. C. Leite, P. Nardin // *Clin. Biochem*. – 2008. – Vol. 41. – P. 755-763.

142. Graeb, D.A. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. / D.A. Graeb, W.D. Robertson, J.S. Lapointe [et al.] // *Radiology*. – 1982. – Vol. 143 (1) – P. 91-96.

143. Groc, L. NMDA receptor surface trafficking and synaptic subunit composition are developmentally regulated by the extracellular matrix protein Reelin

(англ.) / L. Gros, D. Choquet, F. A. Stephenson [et al.] // J. Neurosci. journal. – 2007. – Vol. 27, № 38. – P. 10165-10175.

144. Haglid, K. G. Cellular and subcellular distribution of the S100 in rabbit and rat central nervous system / K. G. Haglid, A. Hamberger // J. Neurosci. Res. – 1976. – Vol. 2. – P. 175.

145. Hajducova, L. Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid – a normative study / L. Hajducova, A. Sobek, D. Prchalova [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 379071.

146. Hallenbeck, J. Immunomodulation strategies for preventing vascular disease of the brain and heart / J. Hallenbeck // Stroke. – 2006. – V.37. – P. 3035-3042.

147. Hansson, H. A. Localization of S100 protein in isolated nerve cells by immunoelectron microscopy / H. A. Hansson, H. Hyden, L. Ronnback // Brain Res. – 1975. – Vol. 93. – P. 123.

148. Harauz, G. Myelin Management by the 18.5-kDa and 21.5-kDa Classic Myelin Basic Protein Isoforms / G. Harauz, J. M. Boggs // J. Neurochem. – 2013. – Vol. 145. – P. 987-990.

149. Harauz, G. Structural polymorphism and multifunctionality of myelin basic protein / G. Harauz, V. Ladizhansky, J. M. Boggs // Biochemistry. – 2009. – Vol. 48. – P. 8094-8104.

150. Hatiboglu, M.A. Evaluating the factors affecting cerebral vasospasm in patients after subarachnoid haemorrhage / M. A. Hatiboglu, K. Bikmaz, A. C. Iplictioglu, N. Turgut // Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment / ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, NewYork: Springer Verlag, 2008. – P. 363–365.

151. Heizmann, C. W. New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family / C. W. Heizmann, J. A. Cox // BioMetals. – 1998. – Vol. 11, № 4. – P. 383-397.

152. Heizmann, C. W. S100 proteins: structure, functions and pathology / C. W. Heizmann, G. Fritz, B. W. Schaefer // *Frontiers in Bioscience*. – 2002. – Vol. 7. – P. 1356-1368.

153. Heros, R. C. Cerebral vasospasm / R. C. Heros, N. T. Zervas, M. Negoro // *Surg. Neurol.* – 1976. – Vol. 5. – P. 354–359.

154. Hjalmarsson, C. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke / C. Hjalmarsson, M. Bjerke, B. Andersson [et al.] // *J Cent Nerv Syst Dis*. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 51-58.

155. Hu, J. S100 $\beta$  induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes / J. Hu, A. Ferreira, L. J. Van Eldik // *Journal of Neurochemistry*. – 1997. – Vol. 69. – P. 2294-2301.

156. Hunt, W.E. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms / W.E. Hunt, R.M. Hess // *J Neurosurg*. – 1968. – Vol. 28(1) – P. 14-20.

157. Hussain, S. Search for biomarkers of intracranial aneurysms: a systematic review. / S. Hussain, E. Barbarite, N.S. Chaudhry [et al.] // *World Neurosurg*. – 2015. – Vol. 84. № 5. – P. 1473-1483.

158. Hyden, H. A glial protein specific for the nervous system / H. Hyden, H. McEwen // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. – 1966. – Vol. 55. – P. 354-358.

159. Infante, J. R. Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies / J. R. Infante, A. Martínez, J. Ochoa [et al.] // *Rev. Esp. Med. Nucl.* – 2003. – Vol. 22 (4). – P. 238-243.

160. Jauch, E. C. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study / E. C. Jauch, C. Lindsell, J. Broderick [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2508-2513.

161. Karadottir, R. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia / R. Karadottir, P. Cavelier, L.H. Bergersen, D. Attwell // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. № 7071. – P. 1162–1166

162. Karnofsky, D.A. Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Macleod CM (Ed) / D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal. – New York: Columbia University Press, 1949.

163. Kerz, T. Endovascular therapy for vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage / T. Kerz, S. Boor, A. Ulrich [et al.] // *British Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 49-53.

164. Kleindienst, A. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury / A. Kleindienst, B. M. Ross // *J. Neurotrauma*. – 2006. – № 23. – P. 1185-1200.

165. Kligman, D. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain / D. Kligman, R. Marshak. Daniel // *Neurobiology*. – 1985. – Vol. 82, № 6. – P. 7136-7139.

166. Koh, S. X. T. S100B as a marker of brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise / S. X. T. Koh, J. K. W. Lee // *Sport Medicine*. – 2014. – Vol. 44 (3). – P. 369-386.

167. Kolotushkina, E. Ultrastructural features of demyelination process in the model of multiple sclerosis / E. Kolotushkina, T. Pivneva, G. Skibo [et al.] // *Eur. J. Neurosci*. – 2000. – Vol. 12, № 11. – P. 220.

168. Kovesdi, E. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics / E. Kovesdi, J. Luckl, P. Bukovics [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2010. – Vol. 152. – P. 1-17.

169. Kuvacheva, N. V. Permeability of the hematoencephalic barrier in normalcy, brain development pathology and neurodegeneration / N. V. Kuvacheva, A. B. Salmina, Y. K. Komleva [et al.] // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. – 2013. – Vol. 113 (4). – P. 80-85.

170. Levite, M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome,



schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy / M. Levite // *J Neural Transm.* – 2014. – Vol. 121, №8. – P. 1029–1075.

171. Lewis, S.B. Identification and preliminary characterization of ubiquitin C terminal hydrolase 1 (UCHL1) as a biomarker of neuronal loss in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. / S.B. Lewis, R. Wolper, Y.Y. Chi [et al.] // *J. Neurosci Res.* – 2010. Vol. 88, № 7. – P. 1475-1484.

172. Li, F. Memory and the NMDA receptors. / F. Li, J.Z. Tsien // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361, № 3. – P. 302-303.

173. Lin, J. The calcium-binding protein S100b downregulates p53 and apoptosis in malignant melanoma / J. Lin, Q. Yang, P. T. Wilder [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2010. – Vol. 285. – P. 27487-27498.

174. Liu-DeRyke, X. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management / X. Liu-DeRyke, D.H. Rhoney // *Pharmacotherapy.* – 2006. – Vol. 26. – P. 182-203.

175. Manoel, A.L. Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: it takes a team. / A.L. Manoel, D. Turkel-Parrella, A. Duggal [et al.] // *Med.* – 2015. – Vol. 82(3). – P.177-192.

176. Marcovina, S. M. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools / S. M. Marcovina, F. Crea, J. Davignon [et al.] // *J. Int. Med.* – 2007. – Vol. 261. – P. 214-234.

177. Marks, A. S100 protein and Down syndrome / A. Marks, R. Allore // *Bioessays.* – 1990. – Vol. 12 (8). – P. 381-383.

178. Massaro, A. R. Myelin basic protein and S-100 antigen in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis in the acute phase / A. R. Massaro, F. Michetti, A. Laudisio [et al.] // *The Italian Journal of Neurological Sciences*. – 1985. – Vol. 6, № 1. – P. 53-56.

179. Mc Alister, A. K. Breaking boundaries in neuronal-immune interactions / A. K. Mc Alister, J. van der Water // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 9-12.

180. McDougall, C. G. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial / C. G. McDougall, S. C. Johnston, A. Gholkar // *Am. J. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 935-942.

181. Mecocci, P. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia / P. Mecocci, L. Parnetti [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 165-170.

182. Mehta, S. S. Biochemical Serum Markers in Head Injury: An Emphasis on Clinical Utility / S. S. Mehta // *Clinical Neurosurgery* – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 134-140.

183. Meier-Ruge, W. Neurochemical findings in the aging brain / W. Meier-Ruge, P. Iwangoff, P. Sandoz [et al.] // *Advances in biochemical psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 323-338.

184. Michetti, F. The nervous system – specific S100 antigen in cerebrospinal fluid for multiple sclerosis patients / F. Michetti, A. Massaro, M. Murazio // *Neuroscience*. – 1979. – Vol. 11. – P. 171-175.

185. Michetti, F. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system / F. Michetti, A. Massaro, G. Russo, G. Rigon // *Journal of Neurological Sciences*. – 1980. – Vol. 44, № 2-3. – P. 259-263.

186. Michetti, F. The S100b protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress / F. Michetti, V. Corvino, G. M. Concetta [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2012. – Vol. 120. – P. 644-659.

187. Mills, J.N. Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. / J.N. Mills, V. Mehta, J. Russin [et al.] // *Neurol Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 415960.

188. Mokuno, K. Neuron-specific enolase and S100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological disorders / K. Mokuno, K. Kato [et al.] // *J. neurol. Sci.* – 1983. – Vol. 60. – P. 434-454.

189. Monbailliu, T. Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke: a systematic review / T. Monbailliu, J. Goossens, S. Hachimi-Idrissi // *Biomark. Med.* – 2017. – Vol. 11 (6). – P. 503-512.

190. Moore, B. A soluble protein characteristic of the nervous system / B. Moore // *Biochemical and biophysical research communications.* – 1965. – Vol. 19. – № 6. – P. 739-744.

191. Morera-Fumero, A. L. Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance / A. L. Morera-Fumero, P. Abreu-Gonzalez, M. Henry Benitez // *Journal of Psychiatric Research.* – 2013. – Vol. 47. – P. 791-795.

192. Mori, T. Overexpression of human S100B exacerbates brain damage and periinfarct gliosis after permanent focal ischemia / T. Mori, J. Tan, G. Arendash, N. Koyama [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 2114-2121.

193. Mukherjee, D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C. G. Patil // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76 (6). – P. 85-90.

194. Nawaz, S. Molecular evolution of myelin basic protein, an abundant structural myelin component / S. Nawaz, J. Schweitzer, O. Jahn [et al.] // *Glia.* – 2013. – Vol. 61, № 8. – P. 1364-1377.

195. Netto, C. B. Serum S100B protein is increased in fasting rats / C. B. Netto, S. Conte, M. C. Leite [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 683-686.

196. Newell, D. Transcranial Doppler in cerebral vasospasm. / D. Newell, H. Winn // *Neurosurg Clin N Am.* – 1990a. – Vol. 1. – P. 319-328.

197. Newell, D.W. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography / D.W. Newell, S.M. Grady, J.M. Eskridge // *Neurosurgery*. – 1990b. – Vol. 27. – P. 574-577.

198. Nieuwkamp, D.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis / D.J. Nieuwkamp, L.E. Setz, A. Algra [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8 (7) – P. 635-642.

199. Orellana, J. A. Glial hemichannels and their involvement in aging and neurodegenerative diseases / J. A. Orellana, J. C. Saez, C. Giaume [et al.] // *Reviews in the neurosciences*. – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 163-177.

200. Peltola, J. Normal CSF neuron-specific enolase and S-100 protein levels in patients with recent noncomplicated tonic-clonic seizures / J. Peltola // *J. Neurol. Sci*. – 2001. – Vol. 83, № 1. – P. 27-31.

201. Pivovarova, L. P. Nerve growth factor and S100B in blood and cerebrospinal fluid as indicators of the severity of ischemic stroke / L. P. Pivovarova, I. A. Voznyuk, I. V. Osipova [et al.] // *Medical Academic Journal*. – 2019. – Vol. 19. – No S. – P. 34-35.

202. Pluta, R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment / R. Pluta // *Pharmacol. Therap*. – 2005. – Vol. 105. – P. 23–56.

203. Pluta, R. M. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. – *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / R. M. Pluta; ed. by T. Kiris, J. H. Zhang // *Acta Neurochirurgica*. – 2008. – Suppl. 104. – P. 134-147.

204. Poletaev, A. B. Serum anti-S100b, anti-GFAP, anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental neurological disorders / A. B. Poletaev, S. G. Morozov, B. B. Gnedenco [et al.] // *Autoimmunity*. – 2000. – Vol. 32 (1). – P. 33-38.

205. Portela, L. The serum S100B concentration is age dependent / L. Portela, A. Tort, D. Schaf [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 6. – P. 950-952.

206. Purruicker, J .C. Serum protein S100 $\beta$  is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes / J .C. Purruicker, O. Herrmann, J. K. Lutsch [et al.] // *Eur Neurol*. – 2014. – Vol. 16 (72). – P. 278-284.

207. Rahme, R. Endovascular management of posthemorrhagic cerebral vasospasm: Indications, technical nuances, and results / R. Rahme, L. Jimenez, G.J. Pyne-Geithman // *Acta Neurochir Suppl*. – 2013. – P. 107-112.

208. Rainey, T. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point / T. Rainey, M. Lesko, R. Sacho [et al.] // *Resuscitation*. – 2009. – Vol. 80 (3). – P. 341-345.

209. Reiber, H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid / H. Reiber // *Clinica Chimica Acta*. – 2001. – Vol. 310. – P. 173-186.

210. Ridker, P. M. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events / P. M. Ridker, N. J. Brown, D. E. Vaughan [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 4-6.

211. Riemenschneider, PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms / P.A. Riemenschneider // *J Neurosurg*. – 1951. – Vol. 8. – P. 660-667.

212. Riuzzi, F. S100b stimulates myoblast proliferation and inhibits myoblast differentiation by independently stimulating ERK1/2 and inhibiting p38 MAPK / F. Riuzzi, G. Sorci, R. Donato // *Journal of Cellular Physiology*. – 2006. – Vol. 207. – P. 461-470.

213. Rothermundt, M. S100B in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters, J. H. Prehn [et al.] // *Microsc. Res. Tech*. – 2003. – Vol. 30 (6). – P. 614-632.

214. Rouanet, C. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates / C. Rouanet, G.S. Silva // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2019. – Vol. 7, № 11. – P. 806-814.

215. Rowland, M.J. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm / M.J. Rowland, G. Hadjipavlou, M. Kell [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 109. – P. 315-329.

216. Rübsamen, R. Growth of central nervous system auditory and visual nuclei in the postnatal gerbil (*Meriones unguiculatus*) / R. Rübsamen, M. Gutowski, J. Langkau [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 1994. – Vol. 346, № 2. – P. 289-305.

217. Sahoo, N. Current inhibition of human EAG1 potassium channels by the Ca<sup>2+</sup> binding protein S100b / N. Sahoo, J. Tröger, S. H. Heinemann, R. Schönherr // *FEBS Letters.* – 2010. – Vol. 584, № 18. – P. 3896-3900.

218. Salama, I. A review of the S100 proteins in cancer / I. Salama, P. S. Malone, F. Mihaimed // *European Journal of surgical oncology.* – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 357-364.

219. Schmidt, S. S100b: pathogenetic and pathophysiologic significance in neurology. / S. Schmidt // *Der. Nervenarzt.* – 1998. – Vol. 69, № 8. – P. 639-646.

220. Sedaghat, F. S100 protein family and its application in clinical practice / F. Sedaghat, A. Notopoulos // *HIPPOKRATIA.* – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 198-204.

221. Sen, J. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? / J. Sen, A. Belli // *Journal of Neuroscience Research.* – 2007. – Vol. 85 (7). – P. 1373-1380.

222. Siasios, I. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an up-date / I. Siasios, E.Z. Kapsalaki, K.N. Fountas // *Neurol Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 571328.

223. Sorci, G. S100b inhibits myogenic differentiation and myotube formation in a RAGE-independent manner / G. Sorci, F. Riuzzi, A. L. Agneletti [et al.] // *Molecular and Cellular Biology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 4870-4881.

224. Steiner, J. S100b protein in neurodegenerative disorders / J. Steiner, B. Bogerts, L. Matthias [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 409-424.

225. Studahl, M. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis A marker of CNS damage during the initial stage of disease / M. Studahl, G. Günther, L. Rosengren // *Journal of Neurology*. – 2009. – Vol. 256, № 4. – P. 586-590.

226. Tanaka, Y. Serum S100B indicates brain edema formation and predicts long-term neurological outcomes in rat transient middle cerebral artery occlusion model / Y. Tanaka, C. Koizumi, T. Marumo // *Brain Research*, 2007. – Vol. 1137, № 1. – P. 140-145.

227. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. / Teasdale G, Jennett B. // *Lancet*. – 1974. – Vol. 13(2) – P. 787-814.

228. Turk, A. S. Geographic Differences in Endovascular Treatment and Retreatment of Cerebral Aneurysms / A. S. Turk, S. C. Johnston, S. Hetts [et al.] // *American Journal of Neuroradiology* November. – 2016. – Vol. 37 (11). – P. 2055-2059.

229. Uden, J. Raised serum S100B levels after acute bone fractures without cerebral injury / J. Uden // *The Journal of trauma*. – 2005. – Vol. 58, № 1. – P. 59-61.

230. Van der Wee, N. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? / N. Van der Wee, G.J. Rinkel, D. Hasan [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 58, № 3. – P. 357-359.

231. Van Swieten, J.C. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. / J.C. Van Swieten, P.J. Koudstaal, M.C. Visser [et al.] // *Stroke* – 1988. – Vol. 19 (5). – P. 604-607.

232. Vasilyeva, I. Research paper: Differential dynamics of the levels of low molecular weight DNA fragments in the plasma of patients with ischemic and hemorrhagic strokes / I. Vasilyeva, V. Bepalov, A. Baranova [et al.] // *Basic and Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 11. – No 6. – P. 805-810.

233. Vassall, K. A. The Effects of Threonine Phosphorylation on the Stability And Dynamics of the Central Molecular Switch Region of 18.5-kDa Myelin Basic Protein / A. K. Vassall, K. Bessonov, De Avila Miguel [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 681-695.

234. Vincent, A. M. Receptor for advanced glycationerd products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress / A. M. Vincent, L. Perrone, K. Sullivan [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148 (2). – P. 548-558.

235. Wakisaka, Y. Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: research for biomarkers in ischemic stroke / Y. Wakisaka, T. Agoa, M. Kamouchi // Journal of the Neurological Sciences. – 2014. – Vol. 340. – P. 75-79.

236. Watt, S. Protein S-100 and neuropsychological functioning following severe traumatic brain injury / S. Watt // Brain Injury. – 2006. – Vol. 20, № 10. – P. 1007-1017.

237. Weiss, N. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage / N. Weiss // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 104, № 4. – P. 658-666.

238. Whiteley, W. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review / W. Whiteley, M. C. Tseng, P. Sandercock // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 2902-2909.

239. Whiteley, W. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke / W. Whiteley // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 86-91.

240. Wilson, J.T. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use / J.T. Wilson, L.E. Pettigrew, G.M. Teasdale // J Neurotrauma. – 1998. – Vol. 15. – P. 573-585.

241. Wolf, H. Alterations of the biomarker S-100B and NSE in patients with acute vertebral spine fractures / H. Wolf, C. Krall, G. Pajenda [et al.] // The Spine Journal. – 2014. – Vol. 14 (12). – P. 2918-2922.



242. Wunderlich, M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischaemic stroke / M. Wunderlich, C. Wallesch, M. Goertler // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2004. – Vol. 227, № 1. – P. 49-53.

243. Wunderlich, M. T. The early neurobehavioral outcome after stroke is related to the release of neurobiochemical markers of brain damage / M. T. Wunderlich, A. D. Ebert, T. Kratz [et al.] // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1190-1195.

244. Xiong, Z. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100b null mice / Z. Xiong, D. O'Hanlon, L. E. Becker [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2000. – Vol. 257. – P. 281-289.

245. Yarim, G. F. Myelin basic protein profile of central nervous system in experimentally induced demyelination and remyelination [Deneyssel demiyelinasyon ve remiyelinasyonda merkezi sinir sistemini n miyelin temel protein profili] / G. F. Yarim, M. Yarm, G. Çiftci [et al.] // *Turkish J. of Biochemistry*. – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 451-456.

246. Yokobori, S. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury – a systematic review. CNS / S. Yokobori, K. Hosein, S. Burks [et al.] // *Neuroscience&Therapeutics*. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 556-565.

247. Zaheer, S. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi [et al.] // *Indian J. Clin. Biochem*. – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 186-190.

248. Zhang, L. S100b attenuates microglia activation in gliomas: possible role of STAT3 pathway / L. Zhang, W. Liu, D. Alizadeh // *Glia*. – 2011. – Vol. 59. – P. 486-498.

249. Zimmer, D. B. S100 protein family: history, function, and expression / D. B. Zimmer, E. H. Cornwall, A. Landar, W. Song // *Brain Res. Bull*. – 1995. – Vol. 37 (4). – P. 417-429.

250. Ziv, Y. A novel immune-based therapy for stroke induces neuroprotection and supports neurogenesis / Y. Ziv, A. Finkelstein, Y. Geffen [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol 38-2. – P. 774-782.

Таблица А.1 – Шкала комы Глазго

Критерий	Баллы
1. Открывание глаз:	
Спонтанное	4
на вербальную стимуляцию	3
на боль	2
нет реакции	1
2. Вербальная реакция:	
Соответствующая	5
Спутанная	4
бессвязные слова	3
нечленораздельные звуки	2
нет реакции	1
3. Двигательная реакция:	
выполняет словесные команды	6
локализует боль	5
реакция одергивания в ответ на боль	4
сгибание верхних конечностей в ответ на боль (поза декорткации)	3
разгибание верхних конечностей в ответ на боль	2
нет реакции	1

Таблица Б.1 – Шкала клинической тяжести аневризматического САК по  
 Hunt-Hess (1968 г.)

Тяжесть	Знаки и симптомы
1	Бессимптомное течение, возможна слабовыраженная головная боль или ригидность мышц затылка
2	Головная боль умеренная или слабовыраженная; менингеальный синдром выражен; очаговая неврологическая симптоматика отсутствует за исключением возможного поражения глазодвигательных нервов
3	Оглушение; минимальный неврологический дефицит
4	Менингеальный синдром выражен; сознание расстроено до сопора; очаговая симптоматика выражена; имеются признаки нарушения витальных функций
5	Кома различной глубины; акинетический мутизм, децеребрационная ригидность

Таблица В.1 – Тяжесть ВЖК по классификации Graeb

Локализация	Количество баллов
Боковые желудочки (каждый желудочек оценивается отдельно)	0 – нет крови
	1 – следы крови или незначительное кровоизлияние
	2 – менее половины желудочка заполнено кровью
	3 – более половины желудочка заполнено кровью
	4 – желудочек заполнен и растянут кровью
Третий желудочек	0 – нет крови
	1 – Наличие крови, желудочек не увеличен
	2 – Желудочек заполнен и растянут кровью
Четвертый желудочек	0 – нет крови
	1 – Наличие крови, желудочек не увеличен
	2 – Желудочек заполнен и растянут кровью

Таблица Г.1 – Качество жизни по Карновски

Индекс Карновски	Активность, %
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20
Умиравший	10

Таблица Д.1 – Расширенная шкала исходов Глазго

Исход	Балл
Смерть	1
Вегетативное состояние (сохранен режим сна и бодрствования, гемодинамика и дыхание стабильные, контакт невозможен, отсутствуют произвольные движения, зондовое питание)	2
Нейромышечная несостоятельность: пациент в сознании, однако тяжелая неврологическая симптоматика вынуждает продолжать лечение в отделении реанимации	3
Тяжелая несостоятельность: имеется грубый неврологический дефект, из-за которого пациенту необходим посторонний уход	4
Умеренная несамостоятельность: психический статус в пределах нормы. При этом пациент не в состоянии выполнять ряд необходимых действий. Нуждается в амбулаторном наблюдении	5
Легкая несамостоятельность: психический статус в пределах нормы. Больной сам себя обслуживает, может ходить сам или с посторонней поддержкой. Нуждается в специальном трудоустройстве	6
Хорошее восстановление: пациент постепенно возвращается к прежней жизни. Имеются незначительные неврологические нарушения. Передвигается самостоятельно	7
Полное восстановление	8

Таблица Е.1 – Модифицированная шкала Рэнкина

Кол-во баллов	Симптомы
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности.
2	Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи.
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи.
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.
5	Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала.
6	Смерть пациента.



Таблица Ж.1 – Шкала тяжести САК по Fisher

Уровень	Характеристика кровоизлияния	Вероятность развития церебрального ангиоспазма
I	нет субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния	21%
II	диффузное субарахноидальное кровоизлияние толщиной <1 мм (в межполушарной щели, островковой или обводной цистерне); нет сгустков крови	25%
III	локальные сгустки и/или слой крови более >1 мм толщиной; +/- внутричерепная гематома или внутрижелудочковое кровоизлияние	37%
IV	нет или минимальное субарахноидальное кровоизлияние имеется внутричерепная гематома или внутрижелудочковое кровоизлияние	31%

## Список пациентов

1	А-ин Ю.С.	12312	42	К-ая Е.В.	29898	83	Т-ов В.А.	1374
2	А-ян В.Л.	62826	43	К-ва Т.А.	19741	84	Т-ва Э. Н.	27370
3	А-на С.Н.	28968	44	К-ая М.А.	10736	85	Т-ко В.Н.	11858
4	Б-ва Д.К.	14968	45	К-ов А.В.	4490	86	Х-ль В.В.	27979
5	Б-зе Д.С.	39606	46	К-ов А.М.	54574	87	Х-н К.А.	37954
6	Б-ев М.К.	10374	47	К-ов В.Н.	25094	88	Ч-ая Ф. П.	2002
7	Б-ев Д.В.	30928	48	К-ко А.О.	879	89	Ч-ов С. Ф.	32782
8	Б-ык В.И.	37096	49	К-щ А.Н.	968	90	Ч-ев Б.Х.	10132
9	Б-ва Е.Л.	31242	50	Л-ва Л.М.	14011	91	Ш-ка В.С.	4382
10	Б-ва Н.А.	29460	51	М-ов С. Г.	814	92	Ш-ов А.В.	11141
11	Б-ка А.И.	21084	52	М-ов Х.Д.	23748	93	Ш-зи Г.Ф.	31694
12	В-ко А.Т.	4375	53	М-ов М.М.	40	94	Ш-ва О.А.	15568
13	В-ва Е.Н.	338	54	М-ва Т.А.	18750	95	Ш-ва Т.Г.	17798
14	Г-ов Н.Б.	3919	55	М-ва В.В.	38058	96	Щ-на А.И.	35728
15	Г-ва Х.С.	9400	56	М-ла М.А.	21067	97	Э-ва О.Л.	11540
16	Г-ва З.М.	40994	57	Н-ев Р.А.	28822	98	Я-в В. Б.	33434
17	Г-та Н. Г.	11364	58	Н-ва М.Н.	3136	99	Я-ва Г.С.	33182
18	Г-ян С. Г.	17504	59	Н-ва Л.В.	11606	100	Я-ва З.Н.	31877
19	Г-ун Т.Е.	51454	60	Н-ов В.Г.	6154			
20	Г-ва Л. С.	12278	61	Н-ин С.Г.	15764			
21	Г-ов В. Н.	22144	62	О-ев А. М.	21494			
22	Г-ов В. П.	34320	63	П-на Е.В.	3382			
23	Г-ва В.А.	22762	64	П-ва Г.А.	164			
24	Д-нц Э. Ш.	21485	65	П-ов И.И.	841			
25	Д-ко П.Н.	20145	66	П-ов Г.А.	16968			
26	Е-ий Н. А.	31032	67	П-ов С.П.	2268			
27	Ж-ок А. В.	12888	68	Р-на Л.Ю.	28565			
28	Ж-ва Т.И.	40238	69	С-ко И.Н.	11645			
29	З-на Л. А.	13396	70	С-ин Г.В.	9617			
30	З-ва Н. В.	20620	71	С-ян С.Л.	39144			
31	З-ев С. Б.	18247	72	С-на О.И.	24378			
32	З-ва В. И.	36346	73	С-ов А.В.	16090			
33	К-ва С. В.	15801	74	С-в П.М.	741			
34	К-ин А. В.	25782	75	С-ва О.С.	33			
35	К-ов Р. Ю.	17769	76	С-ва М.Ф.	34664			
36	К-ов А. В.	40888	77	С-ко А.Ф.	39882			
37	К-ов Х. А.	14886	78	Т-ва А.Р.	31840			
38	К-аш О. Н.	1550	79	Т-ко В.Г.	3843			
39	К-ко А.С.	4512	80	Т-ев С.С.	5554			
40	К-ко А. В.	34152	81	Т-ва Л.С.	58682			
41	К-ко О. Б.	12321	82	Т-ва А.Г.	4380			

УТВЕРЖДАЮ  
И.о. ректора, и.о. проректора по учебной деятельности  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.м.н., профессор  
А.Б. Ходжаян



*А.Б. Ходжаян*  
«14» января 2021 г.

### АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов диссертационной  
работы Ермакова Сергея Васильевича на тему «Прогнозирование течения и исходов  
спонтанного субарахноидального кровоизлияния», представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки –  
14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующего кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ», доктора медицинских наук, профессора Батурина В.А., а также членов – доцента кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ», кандидата медицинских наук Царукян А.А., ассистента кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ» Болатчиева А.Д. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Ермакова С.В. внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и позволили усовершенствовать программу ординатуры по специальности «Клиническая фармакология», а также учебно-тематические планы подготовки студентов.

Председатель:

Заведующий кафедрой клинической фармакологии  
с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ»,  
доктор медицинских наук, профессор

Батурин В.А.

Члены комиссии:

1. Доцент кафедры клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО «СтГМУ», кандидат медицинских наук

Царукян А.А.

2. Ассистент кафедры клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО «СтГМУ», кандидат медицинских наук

Болатчиев А.Д.

УТВЕРЖДАЮ  
 И.о. ректора,  
 и.о. проректора по учебной деятельности  
 Федерального государственного бюджетного  
 образовательного учреждения высшего  
 образования «Ставропольский государственный  
 медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации,  
 д.м.н., профессор  
 А.Б. Ходжаян



2021 г.

## АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов диссертационной работы Ермакова Сергея Васильевича на тему «Прогнозирование течения и исходов спонтанного субарахноидального кровоизлияния», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ», доктора медицинских наук, доцента Долговой И.Н., а также членов – доцента кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ», кандидата медицинских наук Вышловой И.А., ассистента кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ» Шатохина А.А. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Ермакова С.В. внедрены в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты и позволили усовершенствовать программу ординатуры по специальности «Неврология», а также учебно-тематические планы подготовки студентов.

Председатель:

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ», доктор медицинских наук, доцент



Долгова И.Н.

Члены комиссии:

1. Доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ» кандидат медицинских наук



Вышлова И.А.

2. Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ»



Шатохин А.А.

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 ГБУЗ СК «Ставропольская краевая  
 клиническая больница,  
 к.м.н.

Р.А. Можейко

« 14 » января 2021 г.

#### АКТ

Внедрения в диагностический процесс неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» результатов диссертационной работы Ермакова Сергея Васильевича на тему «Прогнозирование течения и исходов спонтанного субарахноидального кровоизлияния», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача – руководителя регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Гаспаряна М.В., а также членов – заместителя главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ СК «СККБ» Николаевой В.А., заведующей неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Богатыревой М.Д., врача-невролога неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ СК «СККБ» Барковой Ю.В. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Ермакова С.В. внедрены в диагностический и лечебный процессы неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Результаты позволили внести усовершенствования в лечебно-диагностический процесс по соответствующему направлению, улучшить диагностику осложнений аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

Председатель:

Заместитель главного врача – руководитель  
 регионального сосудистого центра  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Гаспарян М.В.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по внутреннему контролю  
 качества и безопасности медицинской деятельности  
 ГБУЗ СК «СККБ»



Николаева В.А.

2. Заведующая неврологическим отделением  
 для больных с острым нарушением мозгового кровообращения  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Богатырева М.Д.

3. Врач-невролог неврологического отделения для  
 больных с острым нарушением мозгового кровообращения  
 ГБУЗ СК «СККБ»



Баркова Ю.В.

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 ГБУЗ СК «Ставропольская краевая  
 клиническая больница,  
 к.м.н.

Р.А. Можейко

« 14 » января 2011 г.

#### АКТ

Внедрения в диагностический процесс нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» результатов диссертационной работы Ермакова Сергея Васильевича на тему «Прогнозирование течения и исходов спонтанного субарахноидального кровоизлияния», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача-руководителя регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «СККБ», кандидата медицинских наук Гаспаряна М.В., а также членов – заместителя главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ СК «СККБ» Николаевой В.А., заведующего нейрохирургическим отделением ГБУЗ СК «СККБ», кандидата медицинских наук Косыгина В.А., врача-нейрохирурга нейрохирургического отделения ГБУЗ СК «СККБ», кандидата медицинских наук Яценко С.В. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Ермакова С.В. внедрены в диагностический и лечебный процессы нейрохирургического отделения. Результаты позволили внести усовершенствования в лечебно-диагностический процесс по соответствующему направлению, улучшить диагностику осложнений аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

Председатель:

Заместитель главного врача – руководитель  
 регионального сосудистого центра  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Гаспарян М.В.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по внутреннему контролю  
 качества и безопасности медицинской деятельности  
 ГБУЗ СК «СККБ»



Николаева В.А.

2. Заведующий нейрохирургическим отделением  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Косыгин В.А.

3. Врач-нейрохирург нейрохирургического отделения  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Яценко С.В.

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ГБУЗ СК «Ставропольская  
 краевая клиническая больница»  
 кандидат медицинских наук

Р.А. Можейко

«18» сентября 2019 г.

**АКТ  
 О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ  
 ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ**

- 1. Наименование предложения:** определение уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам (S100, ОБМ, NMDA-рецепторам) в плазме крови пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральной аневризмы с целью прогнозирования риска развития церебрального ангиоспазма, а также в качестве одного из его скрининговых маркеров. Использование предложенного в работе алгоритма применения аутоантител к нейроспецифическим маркерам способствовало раннему выявлению пациентов с осложненным течением заболевания и позволяла своевременно определять показания к применению интервенционных методов его лечения (химической и механической ангиопластики).
- 2. Краткая аннотация:** установлено, что при низких уровнях аутоантител к S100B (менее 100 мкг/мл) и к ОБМ (менее 75 мкг/мл) и средних значениях уровней этих маркеров (в диапазонах от 100 до 200 мкг/мл и от 75 до 150 мкг/мл, соответственно), допускается динамическое наблюдение при возможности выполнения транскраниального дуплексного сканирования. При средних значениях уровней аутоантител к S100B и к ОБМ в сочетании с отсутствием возможности контролировать систолические скорости линейного кровотока – рекомендовано выполнение церебральной ангиографии с уточнением характеристик ангиоспазма (выраженности и распространенности). При уровнях аутоантител к S100B выше 200 мкг/мл, к ОБМ выше 150 мкг/мл и любом повышении уровня антител к NMDA GluN2A рекомендована церебральная ангиография с последующим принятием решения о необходимости применения интервенционных методов лечения церебрального ангиоспазма.
- 3. Эффект от внедрения:** улучшились результаты лечения пациентов с выраженным церебральным ангиоспазмом при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии.
- 4. Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в практическую работу неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» с 2019 года.
- 5. Форма внедрения:** обследование и лечение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.
- 6. Название темы:** «Прогнозирование течения и исходов спонтанного субарахноидального кровоизлияния».

**Автор:** Ермаков Сергей Васильевич, аспирант ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Руководитель подразделения базы внедрения:**  
 Заведующая неврологическим отделением для больных  
 с острым нарушением мозгового кровообращения  
 ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н.

Боуатырева М.Д.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ СК «Городская клиническая  
больница скорой медицинской помощи»

А.А.Пучков

20 21 г.



## АКТ

Внедрения в диагностический процесс неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» результатов диссертационной работы Ермакова Сергея Васильевича на тему «Прогнозирование течения и исходов спонтанного субарахноидального кровоизлияния», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направлению подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ СК «ГКБ СМП», к.м.н. Бодулина А.В., а также членов – заместителя главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ СК «ГКБ СМП» Лобжанидзе З.Б., заведующей неврологическим отделением ГБУЗ СК «ГКБ СМП», д.м.н. Долговой И.Н., врача-невролога неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» Хыбыртовой М.Р. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Ермакова С.В. внедрены в диагностический процесс неврологического отделения. Результаты позволили внести усовершенствования в лечебно-диагностический процесс по соответствующему направлению, улучшить раннюю диагностику осложнений спонтанного субарахноидального кровоизлияния.

Председатель:

Заместитель главного врача по медицинской части  
ГБУЗ СК «ГКБ СМП», кандидат медицинских наук

Бодулин А.В.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по организационно-  
методической работе ГБУЗ СК «ГКБ СМП»

Лобжанидзе З.Б.

2. Заведующая неврологическим отделением  
ГБУЗ СК «ГКБ СМП», доктор медицинских наук

Долгова И.Н.

3. Врач-невролог неврологического отделения  
ГБУЗ СК «ГКБ СМП»

Хыбыртова М.Р.



УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ГБУЗ СК «Городская клиническая  
 больница скорой медицинской помощи»



А.А.Пучков

20 2 г.

**АКТ  
 О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ  
 ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ**

- 1. Наименование предложения:** определение в плазме крови пациентов аутоантител к нейроиммунологическим маркерам (белку S100, основному белку миелина, NMDA-рецепторам (GluNR2A-субъединицы) у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием с целью прогнозирования развития церебрального ангиоспазма. Применение разработанного алгоритма использования аутоантител к нейроспецифическим белкам способствовало раннему выявлению осложнений субарахноидального кровоизлияния и позволяло своевременно принимать меры по их профилактике.
- 2. Краткая аннотация:** при низких уровнях аутоантител к белку S100 (менее 100 мкг/мл) и к основному белку миелина (менее 75 мкг/мл), как и при значениях этих маркеров в диапазонах от 100 до 200 мкг/мл и от 75 до 150 мкг/мл, соответственно, допускается динамическое наблюдение при возможности выполнения транскраниального дуплексного сканирования. При средних значениях уровней аутоантител к НСБ S100В от 100 до 200 мкг/мл и ОБМ от 75 до 150 мкг/мл и при отсутствии возможности мониторировать линейные скорости кровотока рекомендовано выполнение церебральной ангиографии с уточнением выраженности и распространенности ангиоспазма. При уровнях аутоантител к S100В выше 200 мкг/мл, к ОБМ выше 150 мкг/мл и любом повышении уровня антител к NMDA(GluN2A)-рецепторам рекомендована церебральная ангиография с последующей химической ангиопластикой.
- 3. Эффект от внедрения:** улучшились результаты лечения церебрального ангиоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.
- 4. Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в практическую работу неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» с 2020 г.
- 5. Форма внедрения:** обследование и лечение пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.
- 6. Название темы:** «Прогнозирование течения и исходов спонтанного субарахноидального кровоизлияния»

**Автор:** Ермаков Сергей Васильевич, аспирант ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Руководитель подразделения базы внедрения:**  
 Заведующая неврологическим отделением  
 ГБУЗ СК «ГКБ СМП», д.м.н.

 Долгова И.Н.