

УДК 616.831-001.31

## ТЕРМОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО СОСТАВА ЛИКВОРА ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

<sup>1</sup>Иванова Н.Е., <sup>1</sup>Олюшин В.Е., <sup>2</sup>Шадрин Е.Б., <sup>1</sup>Васькова Н.Л., <sup>3</sup>Пашкевич М.Э.

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, филиал ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБУН «Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе» РАН, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, e-mail: ivamel@yandex.ru

Термоимпедансометрия ликвора – измерение термической трансформации поляризуемости белковых включений в цереброспинальной жидкости – позволяет получить новую принципиально важную информацию о ее функциональных особенностях. Цель исследования: разработать на базе метода термоимпедансометрии диагностические и прогностические критерии, определяющие степень поражения головного мозга, проницаемость гематоэнцефалического барьера, течение, прогноз и исходы при опухолях головного и спинного мозга. Для достижения поставленной цели проведена термоимпедансометрия ликвора в 27 наблюдениях с опухолями ЦНС. Измерения выполнялись на установке для измерения температурной зависимости электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью. Установлено наличие достоверной корреляции между параметрами термоимпедансометрической кривой и клиническими показателями состояния пациентов. Численные значения таких параметров термоимпедансометрической кривой, как температура фазового перехода «глобула-клубок» и выраженность области перехода, являются диагностическими и прогностическими критериями, позволяющими определить степень поражения ЦНС, а также патологические изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера при опухолях головного и спинного мозга.

**Ключевые слова:** термоимпедансометрия, температура фазового перехода, опухоль головного мозга, ликвор, белок

## THERMOIMPEDANCE METRES CONTROL OF THE VARIATIONS IN THE PROTEIN COMPOSITION OF CSF AT TUMOR OF BRAIN AND SPINAL CORD

<sup>1</sup>Ivanova N.E., <sup>1</sup>Olyushin V. E., <sup>2</sup>Shadrin E.B., <sup>1</sup>Vaskova N.L., <sup>3</sup>Pashkevich M.E.

<sup>1</sup>Russian A.L. Polenov Neurosurgical Institute affiliate Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup>Ioffe Institute of Russia Academy of Science, Saint-Petersburg;

<sup>3</sup>Peter the great St.-Petersburg polytechnic university, Saint-Petersburg, e-mail: ivamel@yandex.ru

Thermoimpedansmetry of liquor – measurement of thermal transformation of polarizability of albuminous inclusions in cerebrospinal liquids – allows to receive new essentially important information on its functional features. The aim of research: creation on the basis of thermoimpedansmetry method of the diagnostic and prognostic criteria for determining of degree of a brain defeat, permeability of hematoencefalical barrier, and besides, the current, forecast and outcomes at tumors of brain and of spinal cord. It is carried out the thermoimpedansmetry of liquor in 27 monitorings with tumors of central nervous system (CNS). Investigations are made with the help of device for measurement of temperature dependence of an electric impedance of ditches with a researched liquid. Presence of authentic correlation between parameters of thermoimpedansmetrical curve and parameters of a clinical station of patients is established. Numerical values of such thermoimpedansmetrical parameters as the temperature of a «globule-ball» phase transition and expressiveness of transition area, are diagnostic and prognostic criteria, allowing to determine a degree of CNS defeat and pathological changes of disease outcome of hematoencefalical barrier at tumors of head and tumors of spinal cord.

**Keywords:** thermo-impedancemetry, phase transition, tumor, brain, CSF, protein

Результаты исследования ликвора имеют большое значение для своевременной диагностики вида поражения центральной нервной системы. Анализ ликвора в динамике позволяет оценивать эффективность лечения воспалительных заболеваний, опухолей центральной нервной системы, инсультов и других патологических процессов, а также прогнозировать развитие осложнений в течение заболевания [3,4,5,6,7,8,9].

Биофизический подход к изучению биологических жидкостей, частным случаем

которого является термоимпедансометрия, позволяет получить новую информацию о свойствах ликвора, состоянии белковых молекул в норме и при патологии, помочь в диагностике и определении прогноза исхода заболевания [1,2]

Цель исследования: выработка на базе метода термоимпедансометрии ликвора диагностических и прогностических критериев, определяющих степень поражения головного мозга, проницаемость гематоэнцефалического барьера, течение, прогноз

и исход при опухолях головного и спинного мозга.

### Материалы и методы исследования

Термоимпедансометрия ликвора была проведена в 27 наблюдениях (15 женщин и 12 мужчин) с опухолями головного и спинного мозга. Средний возраст пациентов, у которых производилась термоимпедансометрия ликвора, составлял  $46,75 \pm 9,32$  лет, в 24 (88%) наблюдениях была опухоль головного мозга и в 3 (12%) – спинного мозга.

В 7 (25,9%) наблюдениях выявлены глиальные опухоли, в 6 (22,2%) наблюдений – менингиомы, в 4 (14,8%) – аденомы гипофиза, в 3 (11,1%) – вестибулярные шванномы, по 1 наблюдению (3,7%) – дермоидная киста, остеома, хондрома, эпиндимома, невринома корешка L4,1, цилиндрнома, полипоз. В 26(95%) наблюдениях было проведено оперативное вмешательство – удаление опухоли. Курсы лучевой терапии были в 4 наблюдениях и в 3 - химиотерапия.

Проводился неврологический осмотр всех пациентов с оценкой состояния по шкале Карновского и по шкале ком Глазго, МРТ и компьютерная томография головного мозга, биопсия опухоли, общий анализ состава ликвора (белковый состав, цитоз, концентрация эритроцитов).

Все наблюдения были разделены на 2 подгруппы, различающиеся по степени злокачественности опухоли. В первую подгруппу вошли 17 наблюдений, у которых были выявлены опухоли низкой степени злокачественности, согласно классификации, G1,2. Преобладали пациенты с аденомами гипофиза, фибриллярными менингиомами, вестибулярными шванномами. Во вторую подгруппу- 11 наблюдений (у одного пациента исследование ликвора проводилось дважды) с высокой степенью злокачественности, G3,4. В этой подгруппе чаще были пациенты с глиальными опухолями (глиобластомы).

Исследование термоимпедансометрии ликвора производилось с помощью установки для измерения температурной зависимости электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью (Патент РФ № 2002103476/28(003348, 2003).

На регистрирующем устройстве фиксировался ход температурной зависимости разности фаз в виде графической кривой.

Статистическая обработка выполнялась в предположении, что параметры термоимпедансометрических кривых ликвора и биохимические параметры ликвора представляют собой зависимые случайные величины, причем связь между ними определяется

линейным уравнением регрессии. Угловой коэффициент уравнения регрессии представляет собой коэффициент корреляции. Осуществлялся анализ термоимпедансометрической кривой с разложением ее на гауссианы, после чего выполнялся статистический корреляционный анализ между параметрами особенностей термоимпедансометрической кривой и численными характеристиками белкового состава ликвора, его цитоза, концентрации эритроцитов и значениями оценки состояния пациента по шкале Карновского.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате обработки полученных данных термоимпедансометрии были выявлены общие особенности кривых, характерные для опухолей головного и спинного мозга.

Характер неврологических нарушений и течение заболевания зависят, как известно, от локализации опухоли, ее размеров, близости к ликворопроводящим путям и степени злокачественности.

В неврологическом статусе обследованной нами группы преобладали наблюдения с рефлекторной пирамидной симптоматикой (48%), гипертензионным синдромом (44%), мозжечковыми нарушениями (29%) и нарушениями чувствительности (25%)

Полученные нами достоверные показатели коэффициентов корреляции между параметрами термоимпедансометрической кривой и общим белком, количеством эритроцитов, а также с цитозом связаны, по нашему мнению, с патологическими изменениями вторичной и, возможно, третичной структур белковых молекул, входящих в состав клеточных элементов, а также эритроцитов ликвора.

При проведении статистического анализа в первой подгруппе наблюдений были получены следующие коэффициенты корреляции между показателями термоимпедансометрической кривой и параметрами белкового состава, цитоза и оценкой состояния пациента по шкале Карновского. (табл. 1,2)

Таблица 1

Коэффициенты корреляции в первой подгруппе с опухолями низкой степени злокачественности ( $n=17$ )

Параметры кривой	$t_2$	$\Delta t_2$	$t_3$	$\Delta t_3$	$Ht_2/Ht_3$	$t_3-t_2$	$S$	$t_2/\Delta t_2$	Размах $\Delta H$	$t$ фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок ликвора	0,01	-0,03	-0,19	0,15	0,20	-0,24	0,12	-0,25	0,47	-0,41	0,23
Цитоз ликвора	-0,26	0,38	-0,31	-0,11	-0,03	-0,09	-0,13	-0,33	-0,41	0,03	0,48
Шкала Карновского	0,10	0,11	0,22	0,09	0,01	0,05	-0,01	-0,18	0,24	0,23	0,21

В группе наблюдений с опухолями низкой степени злокачественности количество белка и цитоз в ликворе были умеренно повышенными, а оценка по шкале Карновского находилась в интервале 90-70 баллов.

Наибольшие коэффициенты корреляции были получены между «размахом» кривой (отражающим абсолютное значение коэффициента поляризуемости ликвора), общим белком и цитозом. Достоверный коэффициент корреляции наблюдался также между температурой фазового перехода и общим белком ликвора. Кривые термоимпедансметрии носили, в основном, типичный немонотонный характер с четко выраженными температурными областями фазовых переходов. Температура фазового перехода находилась в интервале от 70 до 90°C.

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

На последующем этапе работы был проведен сравнительный анализ между подгруппами наблюдений с низкой и высокой степенью злокачественности опухолей.

**Таблица 2**

Коэффициенты корреляции во второй подгруппе с опухолями высокой степени злокачественности (n=11)

Параметры кривой	$t_2$	$\Delta t_2$	$t_3$	$\Delta t_3$	$Ht_2/Ht_3$	$t_3-t_2$	$S$	$t_2/\Delta t_2$	Размах $\Delta H$	$t$ фп	Выр. $\Delta y/\Delta H$
Белок ликвора	0,05	-0,41	-0,06	0,13	-0,36	-0,10	-0,24	0,95	0,86	-0,37	-0,35
Цитоз ликвора	-0,20	-0,31	-0,08	0,54	-0,45	0,29	-0,25	0,60	0,78	-0,35	-0,33
Шкала Карновского	0,06	0,07	0,02	-0,15	-0,12	-0,3	-0,31	-0,18	-0,45	0,45	-0,09

**Таблица 3**

Результаты оценки состояния больных, ликворологических показателей и данных термоимпедансметрии при опухолях разной степени злокачественности

Средние показатели	Низкая степень злокачественности n=18	Высокая степень злокачественности n=10
Оценка по шкале Карновского (баллов)	81,1± 10,8	67,7±22,1
ТФ, °С	71,8±10°C	67±9,5°C
Количество общего белка в ликворе г/л	0,78 г/л	1,14 г/л
Цитоз	24 10 <sup>6</sup> /л.	643 10 <sup>6</sup> /л

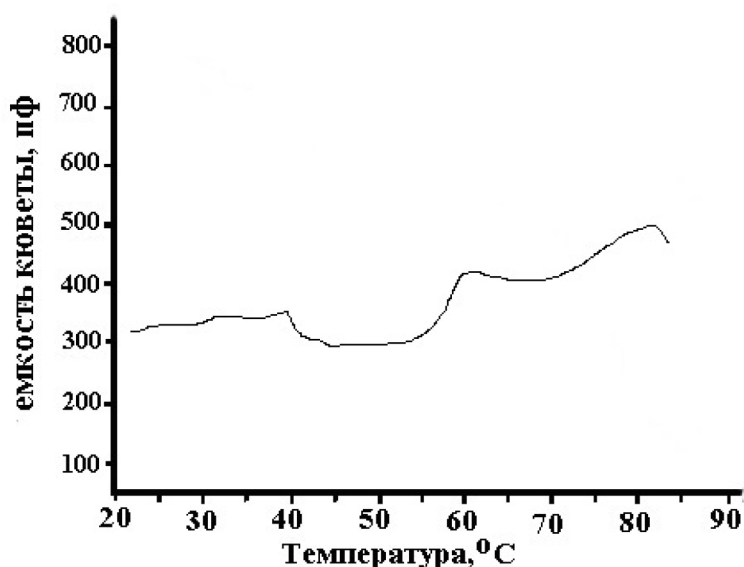
Примечание. ТФ – температура фазового перехода

Данная таблица показывает, что подгруппа с опухолями высокой степени злокачественности закономерно соответствует меньшей численной оценке по шкале Карновского, чем подгруппа с опухолями низкой степени злокачественности, уменьшается температура фазового перехода, а показатели общего белка и цитоза – увеличиваются. На рисунке представлена графическая кривая термоимпедансометрии ликвора при гигантской гормонально-активной аденоме гипофиза с проращением ее в боковые желудочки.

тура фазового перехода имела низкое значение и находилась в интервале от 75 до 60°C и коррелировала с увеличением количества общего белка в ликворе и тяжестью состояния пациента, что являлось прогностически неблагоприятным фактором.

#### Заключение

Установлено, что по виду термоимпедансометрической кривой, наличию на ней выраженной области фазового перехода, а также по численным значениям параметров этого перехода, можно косвенно судить



*Кривая термоимпедансометрии пациента Л. с гигантской аденомой гипофиза, история болезни №2890-2012*

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

У пациентов с высокой степенью злокачественности наблюдались более высокие значения концентрации белка и цитоза в ликворе и была зафиксирована низкая оценка общего состояния пациента по шкале Карновского. Коэффициенты корреляции между показателями кривой были выше, чем в группе с низкой степенью злокачественности. Термоимпедансометрические кривые ликвора носили пологий характер с нечетко выраженным фазовым переходом. Темпера-

о концентрации белка в ликворе. Причем чем тяжелее состояние пациента и чем более выражен неврологический дефицит, тем ниже показатель температуры фазового перехода и оказывается менее благоприятным прогноз исхода заболевания. Кроме того, нами установлено, по форме и параметрам кривой можно делать выводы о структуре и термической устойчивости белковых глобул, то есть об изменении их конформации при повышении температуры.

С увеличением количества белка увеличиваются и коэффициенты корреляции. Показано, что каждому изменению состояния белков ликвора при термическом воздействии соответствуют различные особенности термоимпедансометрической кривой, параметры которых коррелируют со степенью выраженности патологических состо-

яний, диагностируемых неврологическими и биохимическими методами. Наивысшие коэффициенты корреляции имеют место между концентрацией белковых молекул в ликворе и его термоимпедансометрическими характеристиками. Высокая достоверность (доверительная вероятность) коэффициентов корреляции свидетельствует о широких диагностических возможностях предлагаемой методики.

Таким образом, такие параметры термоимпедансометрической кривой, как ее форма, температура фазового перехода, выраженность области перехода и характеристики слагающих кривую параметров являются диагностическими и прогностическим критериями и позволяют определить степень поражения головного мозга, проницаемость ГЭБ, течение и прогноз исхода заболевания при опухолях головного и спинного мозга.

#### Список литературы

1. Иванова Н.Е., Панунцев В.С., Касумов Р.Д., Шадрин Е.Б., Юткина Н.Л., Шадрин А.Е. Способ прогнозирования исхода ишемического повреждения головного мозга. Патент РФ. Решение о выдаче № 200313036/15(032625).
2. Ильинский А.В., Иванова Н.Е., Шадрин Е.Б., Юткина Н.Л. Устройство для определения электрических параметров жидкой среды. Патент РФ. Решение о выдаче № 2002103476/28(003348).
3. Лебедева А.В. Показатели нитрозативного стресс и иммунного ответа в ликворе на ранней стадии инсульта / А.В. Лебедева, А.Б. Гехт, Е.И. Гусев и соавт. // Нейрохимия. – 2011. – № 1. – С. 83– 86.
4. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы / А.Б. Полетаев // Вестн. МЕДСИ. – 2011. – № 13. – С. 14–21.
5. Сумная Д.Б. Способ прогнозирования возникновения воспалительных осложнений в остром периоде черепно- мозговой травмы / Д.Б. Сумная // Изв. Челябинск. науч. центра. – 2003. – Вып. 3 (20). – С. 118– 120
6. Engh J.A. Differential scanning calorimetry applied to cerebrospinal fluid analysis I glioblastoma / J.A. Engh // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69 №4 – P.22– 24.
7. Kunishio K. Matrix metalloproteinase – 2 and – 9 expression in astrocytic tumors / K. Kunishio, M. Okada, Y. Matsumoto et al. // Brain tumor pathol. – 2003. – Vol.20.– P.39–45.
8. Tomkins O. Blood– brain barrier disruption in post-traumatic epilepsy / O. Tomkins, I. Shelef, I. Kaizerman et al.// J neurol neurosurps.– 2008.– Vol.79.– P.774–777.
9. Wang Y. Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord. //Wang Y., Springer S. // Proc Natl Acad Sci USA – 2015– Vol.112.№31– P.9704–9709.