

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.15:547.96:616.831-011-096.17-037-06

Можливості визначення вмісту білка S100B у сироватці крові в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травмиКобилецький О.Я.¹, Бельська Л.М.², Шевага В.М.¹, Білошицький В.В.³¹ Кафедра невропатології і нейрохірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна² Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна³ Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 22.03.17.

Прийнята до публікації 27.04.17.

Адреса для листування:

Білошицький В.В. Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

Мета дослідження — вивчити можливості визначення вмісту в сироватці крові біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми (ЧМТ).**Матеріали і методи.** Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій, проведених у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років за тяжкої ЧМТ різного походження з оцінкою її наслідків. Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білка S100B у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва "Sigma-Aldrich", США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) порівнювали з відповідними даними у 10 умовно здорових донорів. Наслідки ЧМТ оцінювали за шкалою наслідків Глазго (ШНГ) через 6 міс після травми. Встановлювали кореляцію наслідків ЧМТ з концентрацією S100B у сироватці крові у 1-шу добу після травми.**Результати.** За тяжкої ізольованої ЧМТ, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану, перевищення рівня S100B у сироватці крові порогового значення 1,35 нг/мл дозволяло з високою вірогідністю прогнозувати смерть хворого (чутливість моделі 97,1%, специфічність — 81,6%). Перевищення концентрації білка S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ порогового значення 1,30 нг/мл з високою вірогідністю свідчило про появу через 6 міс після травми несприятливих наслідків, в тому числі смерті та тяжкої інвалідизації (чутливість моделі 88,1%, специфічність — 86,7%).**Висновок.** Визначення концентрації біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати несприятливі наслідки травми, що виникають через 6 міс після ушкодження.**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; прогноз; біомаркери; S100B.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):50-6.

Potentialities of evaluation of serum level of S100B for predicting the consequences of severe traumatic brain injuryOleg Y. Kobyletsky ¹, Lyudmyla M. Bielska ², Volodymyr M. Shevaha ¹, Vadym V. Biloshytsky ³¹ Department of Neurology and Neurosurgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received, March 22, 2017.

Accepted, April 27, 2017.

Address for correspondence:

Vadym V. Biloshytsky, Neurotrauma Department, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

The objective was to evaluate the potentialities of determining serum level of astroglial biomarker S100B for predicting the consequences of a severe traumatic brain injury (TBI).**Methods.** We used the results of diagnostic tests and therapeutic manipulations in 72 patients aged 16 to 76 years with severe traumatic brain injury of different origin with the assessment of its outcomes. The results of the molecular biological study (determining S100B serum concentration by solid phase enzyme immunoassay — ELISA using sets of reagents Sigma-Aldrich, USA, on the 1st day after severe TBI) compared with the analyzes of 10 healthy donors. The outcomes of TBI were assessed by Glasgow Outcome Scale (GOS) in 6 months after injury. A correlation of severe TBI outcomes with S100B serum levels obtained on the 1st day after injury was evaluated.**Results.** In patients with isolated severe TBI, after exclusion of concomitant extracranial injuries, intoxication and other causes for unconsciousness, serum levels of S100B exceeding the cut-off value of 1.35 ng/ml indicated most likely probability of patient's death (model sensitivity 97.1 %, specificity 81.6 %). The levels of serum S100B exceeding the cut-off value of 1.30 ng/ml on the 1st day after severe TBI implied a high probability of unfavorable outcomes in 6 months after the trauma, which include death and severe disability (model sensitivity 88.1 %, specificity 86.7 %).**Conclusion.** The estimation of serum concentration of astroglial damage biomarker S100B in patients with severe TBI on the 1st day after injury was found to be highly efficient to predict the outcomes of TBI in 6 months after injury.**Keywords:** traumatic brain injury; prognosis; biomarkers; S100B.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):50-6.

Возможности определения содержания белка S100B в сыворотке крови в прогнозировании последствий тяжелой черепно-мозговой травмы

Кобылецкий О.Я.¹, Бельская Л.Н.², Шевага В.Н.¹, Белошицкий В.В.³

¹ Кафедра невропатологии и нейрохирургии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

² Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 22.03.17.
Принята к публикации 27.04.17.

Адрес для переписки:

Белошицкий В.В. Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

Цель исследования — изучить возможности определения содержания в сыворотке крови биомаркера повреждения астроглии белка S100B в прогнозировании последствий тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты диагностических исследований и лечебных манипуляций, проведенных у 72 пострадавших в возрасте от 16 до 76 лет с тяжелой ЧМТ различного происхождения с оценкой ее последствий. Результаты молекулярно-биологического исследования (определение концентрации белка S100B в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА с использованием наборов производства "Sigma-Aldrich", США в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ) сравнивали с соответствующими данными у 10 условно здоровых доноров. Последствия ЧМТ оценивали по показателям шкалы исходов Глазго (ШИГ) через 6 мес после травмы. Устанавливали корреляцию исхода ЧМТ с концентрацией S100B в сыворотке крови в 1-е сутки после травмы.

Результаты. При тяжелой изолированной ЧМТ, в отсутствие сопутствующих повреждений, интоксикации и других причин нарушения сознания, превышение уровня S100B в сыворотке крови порогового значения 1,35 нг/мл позволяло с высокой вероятностью прогнозировать смерть больного (чувствительность модели 97,1%, специфичность — 81,6%). Превышение концентрации белка S100B в сыворотке крови в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ порогового значения 1,30 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствовало о возникновении через 6 мес после травмы неблагоприятных последствий, в том числе смерти и тяжелой инвалидизации (чувствительность модели 88,1%, специфичность — 86,7%).

Вывод. Определение концентрации биомаркера повреждения астроглии белка S100B в сыворотке крови пострадавших с тяжелой ЧМТ в 1-е сутки после травмы позволяет с высокой вероятностью прогнозировать неблагоприятные последствия травмы, которые возникают через 6 мес после повреждения.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; прогноз; биомаркеры; S100B.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):50-6.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) є провідною причиною смертності й інвалідизації працездатних осіб молодого й середнього віку в усіх країнах світу [1]. Точних даних щодо статистики ЧМТ у світі немає, проте, кількість потерпілих, яким потрібне надання медичної допомоги або померлих, щороку перевищує 9,5 млн. За даними епідеміологічних досліджень, у США щороку амбулаторну допомогу з приводу травм голови надають 1,1 млн. потерпілих, госпіталізують з нефатальними наслідками близько 235 тис., вмирають внаслідок ЧМТ близько 50 тис. [2]. У країнах Європи частота госпіталізації з приводу ЧМТ становить 235 на 100 тис. населення, летальність — 13—20 на 100 тис. щороку [3].

Раннє і точне прогнозування наслідків ЧМТ є важливим завданням нейротравматології як з огляду на необхідність планування лікувальних заходів, так і потребу оцінювати ефективність нових методів лікування шляхом порівняння реальних і прогнозованих результатів [4]. Прогнозування наслідків ЧМТ у теперішній час ґрунтується на таких даних демографічних, клінічних і радіологічних досліджень, як, зокрема, вік, показники шкали коми Глазго при госпіталізації потерпілих, реакція зіниць, вітальні функції, наявність позачерепних ушкоджень, результати комп'ютерної томографії (КТ). Прогнозування з використанням клінічних

даних може мати обмеження, оскільки на них впливає застосування певних лікарських засобів (аналгетиків, седативних, міорелаксантів тощо), а радіологічні дані в деяких ситуаціях не відповідають клінічним проявам, наприклад, при дифузному ушкодженні головного мозку за відсутності вогнищевої травми [5]. Зазначене спонукає до пошуку таких біомаркерів ушкодження нервової тканини, які точно й специфічно відображали б характер і тяжкість травми.

S100B є кальцій-зв'язувальним білком з низькою молекулярною масою (9—13 kDa), що первинно виявлений в астроцитах центральної нервової системи (ЦНС). Його функцією є підтримка гомеостазу кальцію з метою забезпечення нейропротекції та трофіки клітин ЦНС. Як захисний фактор S100B попереджає порушення функції мітохондрій і загибель клітин шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, а також стимулює ріст нейритів і проліферацію астроцитів для підтримки нейронів. У нормі S100B міститься в цитоплазмі та ядрах астроцитів, і лише 1% його секретується екстрацелюлярно. При травмі ЦНС підвищення рівня S100B виявляють в спинномозковій рідині й сироватці крові, що відображає зміни проникності гематоенцефалічного бар'єру, структурне ушкодження та загибель клітин. Хібнопозитивні результати відзначають за наявності позачерепних

ушкоджень, зокрема, при переломі кісток, опіках, ушкодженні м'язів [6].

Це зумовлює актуальність вивчення вмісту біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у прогнозуванні наслідків тяжкої ЧМТ.

Мета дослідження — вивчити можливості визначення вмісту в сироватці крові біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в прогнозуванні наслідків тяжкої ЧМТ.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій, проведених у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років, у середньому ($40,73 \pm 14,62$) року, за тяжкої ЧМТ різного походження з оцінкою її наслідків. Жінок було 7 (7,2%), чоловіків — 65 (92,8%). Хворих лікували в нейрохірургічному відділенні Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Обстеження пацієнтів, встановлення клінічного діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показань до хірургічного втручання здійснювали за Протоколами надання медичної допомоги при ЧМТ, затвердженими Наказом МОЗ України № 380 від 25.04.06 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «нейрохірургія». Також принципи лікувально-діагностичного процесу в цілому відповідали міжнародно визаним «Рекомендаціям з ведення пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою» (Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, The Congress of Neurological Surgeons, 2007). Дослідження схвалене комісіями з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

У дослідженні включені потерпілі з клінічними ознаками тяжкої ізольованої ЧМТ (8 балів і менше за ШКГ), госпіталізовані впродовж 1-ї доби після травми, що давало можливість взяти кров для визначення концентрації біомаркера ЧМТ білка S100B у сироватці у 1-шу добу після травми; без поєднаної травми, зокрема, супутніх ушкоджень м'яких тканин (крім м'яких тканин голови); за можливості фіксації в 1-шу добу клінічних, КТ і лабораторних показників, що застосовують в калькуляторі прогнозу IMPACT, тобто, даних, що використовуються в дослідженнях з прогнозування наслідків ЧМТ і мають найбільшу прогностичну значущість (вік, руховий компонент ШКГ, реакція зіниць на світло, наявність ознак гіпоксії, артеріальна гіпотензія, можливість безсумнівно діагностувати дифузне або вогнищеве ушкодження головного мозку відповідно до критеріїв класифікації ЧМТ Маршала; наявність субарахноїдального крововиливу за даними КТ; наявність епідурального об'ємного утворення — гематоми за даними КТ; концентрація глюкози в крові; концентрація гемоглобіну в крові).

У дослідження не включали пацієнтів, законні представники яких відмовилися брати участь у дослідженні; за наявності травматичних екстракраніальних ушкоджень, крім травми м'яких тканин голови; виражених супутніх захворювань (серцево-судинної системи, нирок, печінки в стадії декомпенсації); за неможливості взяти кров для молекулярно-біологічного дослідження протягом 1-ї доби після травми.

Пацієнти залежно від результатів лікування та наслідків для здоров'я через 6 міс розподілені на 4 групи за ШНГ: група I — «смерть» (1 бал за ШНГ) — 36 потерпілих, яких не вдалося врятувати, і які померли

внаслідок травми; група II — значна інвалідизація (3 бали за ШНГ) — 8 потерпілих, у яких залишились значні неврологічні розлади; група III — помірна інвалідизація (4 бали за ШНГ) — 18 пацієнтів, у яких неповністю відновлена працездатність; група IV — відновлення (5 балів за ШНГ) — 10 пацієнтів, у яких після проведеного лікування відновлене повноцінне життя.

Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білка S100B у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва «Sigma-Aldrich», США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) порівнювали з відповідними даними у 10 умовно здорових донорів віком від 27 до 51 років, жінок — 3 (30%), чоловіків — 7 (70%).

У дослідженні оцінювали кореляцію наслідків ЧМТ з отриманими у 1-шу добу значеннями концентрації S100B у сироватці. Як референтний метод прогнозування наслідків ЧМТ застосовували калькулятор прогнозу IMPACT, що працює онлайн за інтернет-адресою <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc#calresults>. Статистичне порівняння ефективності прогнозу за допомогою калькулятора IMPACT та визначення вмісту S100B не входило в завдання цієї публікації.

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Аналіз даних проведений з використанням ліцензійного пакета статистичного аналізу Stata 12. Прогностичні можливості показника S100B оцінювали за допомогою аналізу ROC-кривих, або *кривих помилок*, з обчисленням площі під кривою (Area Under the Curve — AUC), визначали *оптимальну точку відсічення* (optimal cut-off value), обчислювали показники чутливості, специфічності й прогностичної точності (diagnostic accuracy).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження концентрації у сироватці білка S100B свідчили, що в крові умовно здорових донорів цієї сполуки не було або її спостерігали в незначній «слідовій» концентрації. Цей білок виявлений у крові 4 донорів у концентрації 0,04, 0,06, 0,06 і 0,03 нг/мл, що було на декілька порядків менше, ніж у потерпілих за тяжкої ЧМТ, включених у дослідження (**табл. 1**). Це дало змогу зробити висновок про практичну відсутність білка S100B у периферійній крові в нормі й не проводити статистичних порівнянь з контрольною групою (умовно здоровими донорами). У потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми концентрація S100B у сироватці крові становила від 0,32 нг/мл (пацієнт з хорошим відновленням через 6 міс після ЧМТ) до 5,1 нг/мл (пацієнт, який помер). У середньому вміст S100B у сироватці крові становив у потерпілих групи I ($2,75 \pm 1,11$) нг/мл, групи II — ($1,49 \pm 0,59$) нг/мл, групи III — ($0,96 \pm 0,21$) нг/мл, групи IV — ($0,44 \pm 0,10$) нг/мл. У цілому відзначена статистично значуща ($p < 0,0001$) різниця показника в групах залежно від наслідків травми — суттєве підвищення рівня S100B у потерпілих за більш несприятливих наслідків травми.

Суттєві відмінності показника виявлені у потерпілих, у яких за критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала відзначали переважно вогнищеві або переважно дифузні ушкодження. Зокрема, у хворих, які померли, рівень S100B становив у середньому ($2,97 \pm 1,16$) нг/мл — за вогнищевого ушкодження головного мозку та ($1,98 \pm 0,31$) нг/мл — за дифузної травми ($p = 0,0001$); у потерпілих II групи також було характерним достовірне ($p = 0,0001$) підвищення се-

Таблиця 1. Вміст S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми за даними ШНГ

Показник	Величина показника в групах (M±m)							
	I		II		III		IV	
Вогнищеве ушкодження	28	2,97±1,16	7	1,57±0,58	13	1,03±0,2	6	0,49±0,09
Дифузне ушкодження	8	1,98±0,31	1	0,94±0	5	0,77±0,1	4	0,35±0,05
Оцінка p (ANOVA)		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
Оцінка p (Kruskal-Wallis test)		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
Разом	36	2,75±1,11	8	1,49±0,59	18	0,96±0,21	10	0,44±0,10
Оцінка p (ANOVA) ²	F=31,45; p<0,0001							

Примітка. ¹ — оцінка статистичної значущості різниці між групами потерпілих за вогнищеве та дифузне ушкодження; ² — оцінка статистичної значущості різниці між групами хворих за різних наслідків травми.

реднього рівня S100B у сироватці крові за вогнищеве ушкодження — (1,57±0,58) нг/мл порівняно з таким за дифузної травми — (0,94±0) нг/мл; у хворих III групи — відповідно (1,03±0,2) та (0,7±0,1) нг/мл (p=0,0001); у потерпілих IV групи — (0,49±0,09) та (0,35±0,05) нг/мл (p=0,0001). Різниця рівня білка S100B за різних видів ушкодження була статистично значущою як при застосуванні параметричних (ANOVA), так і непараметричних критеріїв (Kruskal-Wallis test). Як зазначено нами раніше [7], різні типи клітин головного мозку по-різному реагують на ушкодження та беруть неоднакову участь у перебігу різних видів травматичного ушкодження головного мозку. Зокрема, вогнищеве ушкодження характеризується загибеллю переважно гліальних клітин, у тому числі астроцитів, що зумовлює потрапляння в кров саме біомаркерів ушкодження астроглії, до яких належить і білок S100B [8].

Результати вивчення концентрації білка S100B у сироватці у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми за критерієм смерті (1 бал за ШНГ) або виживання (2—5 балів за ШНГ) представлені у **табл. 2**. Цей показник у потерпілих, які померли, майже удвічі перевищував такий у хворих, які вижили — відповідно (2,47±0,98) та (1,28±1,20) нг/мл (p=0,0001). Різниця була статистично значущою як при використанні параметричного (t-test), так і непараметричного (Mann-Whitney test) критеріїв. Ці дані в цілому відповідали результатам інших авторів [7].

Концентрація білка S100B у сироватці у потерпілих за несприятливих (1—3 бали за ШНГ) наслідків ЧМТ (**табл. 3**) перевищувала таку у потерпілих за сприятливих наслідків в 1,85 разу — відповідно (2,28±1,0) та (1,23±1,32) нг/мл. Виявлена відмінність була статистично значущою при застосуванні як параметричного (t-test, p=0,0001), так і непараметричного (Mann-Whitney test, p=0,0001) критеріїв і відповідала даним, наведеним іншими дослідниками [7].

Для оцінки прогностичної значущості вмісту S100B у сироватці крові за критерієм смерті (1 бал за ШНГ) або виживання (2—5 балів за ШНГ) проведений ROC-аналіз кривої чутливість-специфічність (**рис. 1**,

табл. 4). Особливості методики ROC-аналізу детально описані нами в попередній публікації [9], тому ми зупинимося на одержаних результатах. Порогове значення (cut-off value) концентрації S100B у сироватці у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ, перевищення якого свідчило про високу ймовірність смерті потерпілого, становило 1,35 нг/мл. Площа під кривою становила 0,860 (результат «дуже хороший» за експертною шкалою оцінки AUC). Чутливість моделі — 97,1%, специфічність — 81,6%, діагностична точність — 88,9%.

З метою оцінки прогностичної значущості рівня S100B у сироватці крові за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків побудований графік чутливість-специфічність (ROC-крива), де ці показники представлені для кожного з його можливих значень. Результати аналізу ROC-кривої представлені на **рис. 2** та у **табл. 5**. За цими даними, рівень S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ є чутливим і специфічним методом прогнозування несприятливих (1—3 бали за ШНГ) або сприятливих (4—5 балів за ШНГ) наслідків. Порогове значення рівня S100B становило 1,30 нг/мл. Перевищення цього порогу у конкретного потерпілого дозволяло прогнозувати високу ймовірність несприятливого наслідку травми. Площа під кривою становила 0,852 (результат «дуже хороший» за експертною шкалою оцінки AUC). Чутливість моделі — 88,1%, специфічність — 86,7%, діагностична точність — 87,5%.

Отже, перевищення рівня S100B у сироватці крові 1,30—1,35 нг/мл у потерпілих за тяжкої ЧМТ є несприятливим прогностичним чинником щодо смерті чи несприятливого наслідку травми.

Наводимо клінічне спостереження, в якому сприятливий наслідок ушкодження супроводжувався вмістом S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ, меншим за порогові значення щодо прогнозу смерті та несприятливих наслідків травми.

Хвора К., 21 року, історія хвороби №8871. При госпіталізації скарг не пред'являє через тяжкість стану. Травма голови виникла внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (автонаїзд). Доставлена з вулиці. Дихання самостійне, ритмічне, ЧД 20 за 1 хв. Переломи ребер,

Таблиця 2. Вміст S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм смерть/виживання)

Групи потерпілих	Кількість потерпілих	S100B, нг/мл (M±m)
Які померли	34	2,47±0,98
Які вижили	38	1,28±1,20
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

Таблиця 3. Вміст S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми

Групи потерпілих	Кількість потерпілих	S100B, нг/мл (M±m)
Несприятливі наслідки	42	2,28±1,0
Сприятливі наслідки	30	1,23±1,32
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

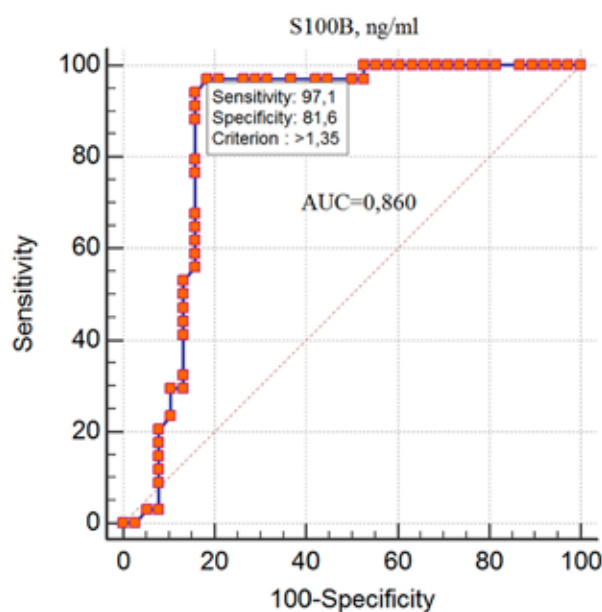


Рис. 1. Чутливість і специфічність визначення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми щодо прогнозу наслідків травми за критерієм смерть/виживання (порогове значення понад 1,35 нг/мл).

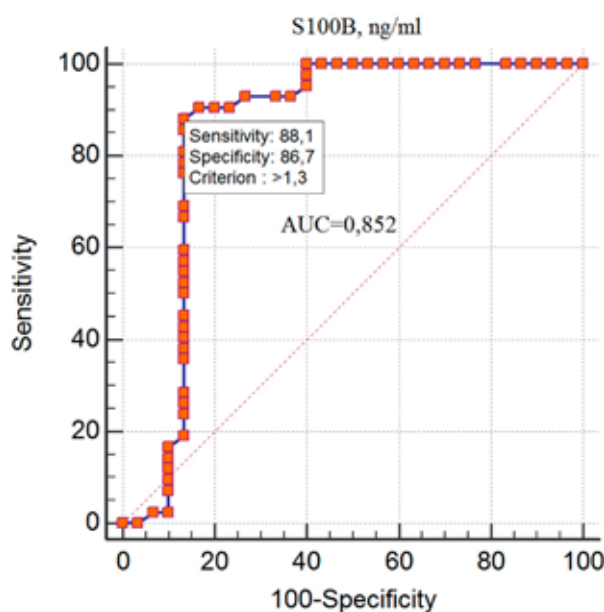


Рис. 2. Чутливість і специфічність визначення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми щодо прогнозу наслідків травми за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків (порогове значення понад 1,30 нг/мл).

Таблиця 4. Порогове значення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм смерть/виживання)

Показник	Порогове значення, нг/мл	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Діагностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
S100B, нг/мл	Понад 1,35	100 (87,7–100)	81,6 (66,6–90,8)	88,9 (79,6–94,3)	AUC=0,860; p<0,0001

Таблиця 5. Порогове значення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Показник	Порогове значення, нг/мл	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
S100B, нг/мл	Понад 1,30	88,1 (74,4–96,0)	86,7 (69,3–96,2)	87,5 (77,9–93,3)	AUC=0,852; p<0,0001

підшкірна емфізема не виявлені. Пульс 92 за 1 хв, АТ 130/80 мм рт.ст. Живіт симетричний, м'який, бере участь у диханні, неболісний при пальпації. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Перистальтика нормальна. Під час обстеження в приймальню відділення спостерігали виражене збудження, у зв'язку з чим призначена седативна терапія (20% розчин ГОМК). Розпочато штучну вентиляцію легень. Проведений лапароцентез, по дренажу виділяється чиста рідина. Потерпіла госпіталізована з попереднім діагнозом: відкрита ЧМТ, забій головного мозку, забійні рани голови.

Взята кров для визначення біомаркерів ЧМТ. Рівень S100B у сироватці крові становив 0,82 нг/мл. При обчисленні прогнозу з використанням калькулятора ІМРАСТ звернули на себе увагу цілковито «оптимістичні» результати: прогноз щодо ймовірності смерті й несприятливого наслідку становив, відповідно, 12 і 23% — при використанні центральної моделі калькулятора, 4 і 9% — розширеної моделі (клінічні дані + КТ), 5 і 9% — лабораторної моделі (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні показники). Прогноз визначали на підставі аналізу таких клінічних, КТ і лабораторних

показників: вік 21 рік, нормальне згинання за даними рухової складової ШКГ, наявність реакції обох зіниць на світло, відсутність гіпоксії та артеріальної гіпотензії, дифузне ушкодження I типу за даними КТ за класифікацією Маршала, відсутність субарахноїдального крововиливу та епідурального крововиливу за даними КТ, глюкоза крові 8,5 ммоль/л, гемоглобін 162 г/л.

Наступного дня стан хворої тяжкий. При виході з медикаментозного сну рівень свідомості — кома I (8 балів за ШКГ). Зіниці D=S, фотореакції жваві. Триває штучна вентиляція легень. При аускультатії в легенях везикулярне дихання, в усіх відділах поодинокі провідні хрипи. Тони серця ритмічні. Живіт м'який, по лапароцентезному дренажу виділяється чиста рідина.

У подальшому, впродовж 4 діб, стан пацієнтки стабільно тяжкий з тенденцією до поліпшення. Кома I (8 балів за ШКГ). Штучна вентиляція легень. При появі рухового збудження вводили седативні препарати. ЧД 20 за 1 хв. Пульс 100–108 за 1 хв. АТ 100/60 мм рт.ст. Зважаючи на особливості клінічної картини (коматозний стан з часу травми) нейрохірург встановив клінічний діагноз: відкрита ЧМТ. Дифузне аксональне ушкодження головного мозку. Забійні рани голови.

Через 5 діб після травми відзначено позитивну динаміку: сопор (9—10 балів за ШКГ), дихання самостійне, через інтубаційну трубку на фоні інгаляції зволоженого кисню. Пульс 100 за 1 хв. АТ 100/80 мм рт.ст. Зіниці D=S, фотореакції жваві. Активні рухи в кінцівках збережені. Тонус м'язів рівномірний. Сухожильні й періостальні рефлексії D≥S. Періодично спостерігали рухове збудження.

Подальший перебіг хвороби характеризувався поступовим відновленням свідомості: оглушення (11 балів за ШКГ) відзначено через 7 діб після травми, ясна свідомість, адекватність, доступність розгорнутому розмовному контакту — через 11 діб. Хвору лікували у стаціонарі 29 днів. Скаржилася на головний біль, запаморочення, загальну слабкість, швидку втомлюваність. У неврологічному статусі зберігалися емоційна лабільність, ознаки церебрастенічного синдрому, спонтанний горизонтальний ністагм, слабкість конвергенції, симптом Маринеско—Радовичі з обох боків, D≥S. Через 6 міс після травми наслідок за ШНГ оцінений як сприятливий — помірна інвалідизація.

У наведеному спостереженні звертає на себе увагу помірна концентрація S100B у сироватці крові — 0,82 нг/мл, що в 1,5 разу менше порогового значення показника для прогнозування ймовірності смерті (1,35 нг/мл) і ймовірності несприятливого наслідку ЧМТ (1,30 нг/мл). Травма голови виникла внаслідок дорожньо-транспортної пригоди, для якої характерні значна механічна енергія та механізм прискорення-уповільнення. Це спричинило дифузне аксональне ушкодження головного мозку. Проте, відсутність симптомів ушкодження стовбура головного мозку, стабільний клінічний стан пацієнтки свідчили про помірний ступінь цього ушкодження. Це підтверджене як даними прогностичного калькулятора IMPACT (що аналізує в тому числі тяжкість неврологічних стовбурових і комп'ютерно-томографічних ознак ушкодження), так і концентрацією біомаркерів у периферійній крові у 1-шу добу після ЧМТ. Суттєве неврологічне відновлення впродовж лікування у стаціонарі і сприятливий наслідок ушкодження через 6 міс свідчили про ефективність усіх інструментів прогнозу.

Наводимо клінічне спостереження, в якому високий рівень S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ достовірно свідчив про несприятливий наслідок ЧМТ, а саме смерть потерпілого.

Хворий Г., 64 років, історія хвороби №3748, переведений до нейрохірургічного відділення Лікарні швидкої допомоги з Обласної лікарні після проведення КТ з діагнозом: закрыта ЧМТ. забій головного мозку, внутрішньочерепна гематома, перелом склепіння черепа. Скарги неможливо зібрати через тяжкість стану. Травма виникла, ймовірно, внаслідок падіння. Анамнез достовірно невідомий. При госпіталізації стан потерпілого тяжкий. Проведена седативна терапія через наявність рухового збудження. Дихання везикулярне, ЧД 18 за 1 хв. Тони серця чисті, ритмічні. Пульс 78 за 1 хв. АТ 160/100 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Сечовипускання не контролює, встановлений сечовий катетер. Місцево: множинні садна голови. Неврологічно: зіниці D≥S. Тонус м'язів кінцівок D=S, сухожильні й періостальні рефлексії D>S. Менінгеальні симптоми помірно виражені. Нечіткий симптом Бабінського ліворуч.

За даними КТ головного мозку, у скронево-тім'яних ділянках білатерально масивні контузійно-геморагічні вогнища з перифокальним набряком; у субдуральних

просторах лобово-скроневих ділянок гіподенсивний вміст (гідроми) шириною до 7 мм; серединні структури не зміщені; система шлуночків не розширена; субарахноїдальні простори стиснуті; у «кістковому вікні» — перелом тім'яної кістки зліва без зміщення, справа — з імпресією фрагментів до 3 мм.

Нейрохірургом встановлений клінічний діагноз: тяжка закрыта ЧМТ, забій головного мозку з масивними множинними контузійно-геморагічними вогнищами, перелом склепіння черепа. Розпочате консервативне лікування.

Взято кров для визначення біомаркерів ЧМТ. Рівень S100B у сироватці крові 4,8 нг/мл. Прогнозування з використанням калькулятора IMPACT свідчило про вірогідність несприятливого (ймовірність понад 50%), проте, не летального наслідку травми: прогноз щодо ймовірності смерті та несприятливого наслідку — відповідно 40 і 59% — при використанні центральної моделі калькулятора, 32 і 51% — розширеної моделі (клінічні дані + КТ), 29 і 53% — лабораторної моделі (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані).

Під час лікування у стаціонарі стан хворого стабільно тяжкий. Проведена консервативна терапія. Дихання самостійне, через інтубаційну трубку. Пульс 60—68 за 1 хв, АТ 100/60—115/80 мм рт.ст. Через 2 тиж, зважаючи на відсутність позитивної динаміки, виконане хірургічне втручання — видалення двобічної субдуральної гідроми, проте, стан хворого не поліпшився. Через 16 діб після госпіталізації відзначено погіршення стану: артеріальна гіпотензія (АТ 50/0 мм рт.ст.), пульс 52 за 1 хв, брадикардное (ЧД 10 за 1 хв). Розпочато внутрішньовенну інфузію розчину дофаміну, внутрішньовенно введені розчини атропіну, адреналіну. Штучна вентиляція легень. Рівень порушення свідомості — кома II—III. Подальші заходи інтенсивної терапії та реанімації виявилися неефективними, стан потерпілого погіршувався, на тлі прогресування серцево-судинної та дихальної недостатності хворий помер на 17-ту добу після госпіталізації.

Наведене спостереження демонструє, як летальному наслідку ЧМТ передувало підвищення концентрації біохімічних біомаркерів ушкодження головного мозку в 1-шу добу після травми. Вміст у сироватці S100B (4,8 нг/мл) перевищував встановлені порогові значення для прогнозування смерті й несприятливого наслідку (відповідно 1,35 і 1,30 нг/мл). Ці результати підтверджують прогностичну здатність та ефективність визначення вмісту біомаркерів ЧМТ, зокрема, S100B, про що свідчили як дані літератури, так і власні спостереження. При цьому прогноз щодо можливої смерті потерпілого виявився більш точним, ніж дані калькулятора IMPACT.

У теперішній час S100B є одним з найбільш досліджених біомаркерів ЧМТ. Результати багатьох досліджень свідчили про перспективність визначення його рівня в периферійній крові як способу діагностики не тільки тяжкого, а й легкого травматичного ушкодження головного мозку, а також можливого інструменту прогнозування наслідків травми. Дослідники повідомляють про появу цього білка в периферійній крові потерпілих у найгострішому періоді тяжкої ЧМТ (при госпіталізації) і далі протягом 1-ї доби після травми в концентрації від 0,03—0,08 нг/мл [10] до 20—26 нг/мл [6, 11]. Зважаючи на значну кількість даних літератури, ми досить детально виклали раніше [7] фізіологічну роль S100B і зміни його рівня у патологічних умовах, зокрема, при ЧМТ.

Результати нашого дослідження підтвердили, що визначення у сироватці є високочутливим і високоспецифічним методом прогнозування наслідків тяжкої ЧМТ. Вміст цього показника, визначений у 1-шу добу після травми, достовірно різнився у потерпілих за різних наслідків ушкодження за даними ШНГ. Проведений аналіз ROC-кривих дозволив визначити порогові значення рівня S100B, перевищення яких дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати летальний або інший несприятливий наслідок через 6 міс після травми. Вважаємо, що наші дані цілком відповідають як припущенням, так і практичним рекомендаціям багатьох дослідників про те, що визначення рівня S100B у сироватці крові у гострому періоді ЧМТ є перспективним методом діагностики тяжкості ушкодження, прогнозування структурних змін головного мозку і наслідків травми. Експрес-діагностика цього білка в периферійній крові може стати суттєвою допомогою в діагностиці ЧМТ і основою персоналізованого підходу до ведення потерпілих на догоспітальному етапі, у віддалених місцевостях, у умовах надзвичайних ситуацій і бойових дій.

Рівень білка S100B в периферійній крові в 1-шу добу після ЧМТ більшою мірою підвищується у тих пацієнтів, в яких за даними КТ-класифікації Маршала діагностоване вогнищеве внутрішньочерепне ушкодження. У попередніх публікаціях [7] ми неодноразово пояснювали цей феномен, зумовлений різною чутливістю нейронів і астроцитів до травми та різним об'ємом деструкції цих клітин за різних типів ушкодження. Наявність масивних осередків крововиливів і забою речовини головного мозку супроводжується значним ушкодженням нейроглії, зокрема, таких вразливих до впливу травми клітин, як астроцити, і, відповідно, вивільненням більшої кількості маркерів астроглії, у тому числі S100B. Наші дані наводять на думку про можливість застосування досліджених біомаркерів для діагностики типу ушкодження головного мозку при ЧМТ. Результати відповідного аналізу даних будуть наведені в подальших публікаціях.

Вважаємо за необхідне пояснити високі показники чутливості й специфічності прогностичних моделей при визначенні порогових значень S100B. Це стало наслідком суворих критеріїв відбору пацієнтів, які ми встановили, плануючи це перше вітчизняне дослідження біохімічних біомаркерів прогнозу ЧМТ. Включення у дослідження потерпілих з тяжкою ізольованою ЧМТ, висока частота виявлення найтяжчого ушкодження, що завершилося смертю або значною інвалідизацією хворого, зумовило те, що вплив можливих супутніх чинників був нівельований, і ми змогли довести залежність вмісту біомаркерів ЧМТ від тяжкості ушкодження в досить однорідній популяції потерпілих. Вважаємо, що в нашому, практично пілотному для вітчизняної нейротравматології, дослідженні це відіграло позитивну роль. Подальші дослідження зможуть пролити світло на діагностичні можливості біомаркерів ЧМТ у більш складних клінічних ситуаціях, зокрема, допоможуть в діагностиці та прогнозуванні перебігу травми головного мозку за наявності супутніх ушкоджень, неможливості нейровізуалізації та в складних діагностичних ситуаціях.

Результати дослідження впроваджені в роботу нейрохірургічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова та відділення нейротравми Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

Висновки. 1. Визначення концентрації біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ в 1-шу добу після травми дозволяє з високою ефективністю прогнозувати наслідки травми через 6 міс після неї.

2. За тяжкої ізольованої ЧМТ, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану, перевищення рівня S100B у сироватці крові порогового значення 1,35 нг/мл дозволяло з високою вірогідністю прогнозувати смерть потерпілого (чутливість моделі 97,1%, специфічність — 81,6%).

3. Перевищення концентрації білка S100B у сироватці крові в 1-шу добу після тяжкої ЧМТ порогового значення 1,30 нг/мл з високою вірогідністю свідчило про виникнення через 6 міс після травми несприятливих наслідків, зокрема, смерті та тяжкої інвалідизації (чутливість моделі 88,1%, специфічність — 86,7%).

References

1. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD, Maas AI. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):e165. DOI:10.1371/journal.pmed.0050165. PMID:18684008.
2. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(2):72-80. DOI:10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4. PMID:20234226.
3. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255-68. PMID:16311842.
4. Thelin EP, Jahannesson L, Nelson D, Bellander B. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(7):519-28. DOI:10.1089/neu.2012.2553. PMID:23297751.
5. Lee JY, Lee CY, Kim HR, Lee CH, Kim HW, Kim JH. A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58(2):93-100. DOI:10.3340/jkns.2015.58.2.93. PMID:26361523.
6. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, Wagner AK. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(11):946-57. DOI:10.1089/neu.2012.2579. PMID:23190274.
7. Biloshytsky V, Kobyletsky O. [Possibilities of biochemical biomarkers in prognosis of traumatic brain injury course]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2015;(1):4-15. Ukrainian. Available at: <http://theunj.org/article/view/40970>.
8. Mondello S, Jeromin A, Buki A, Bullock R, Czeiter E, Kovacs N, Barzo P, Schmid K, Tortella F, Wang KK, Hayes RL. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2012; 29(6):1096-104. DOI:10.1089/neu.2011.2092. PMID:22165978.
9. Kobyletsky OY, Bielska LM, Shevaha VM, Biloshytsky VV. [Evaluation of serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a predictor of severe traumatic brain injury outcomes]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2017;(1):24-32. Ukrainian. Available at: <http://theunj.org/article/view/96099>.
10. Lo TY, Jones PA, Minns RA. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma. *J Neurotrauma.* 2010;27(12):2139-45. DOI:10.1089/neu.2010.1387. PMID:20858121.
11. Papa L, Robertson CS, Wang KK, Brophy GM, Hannay HJ, Heaton S, Schmalfuss I, Gabrielli A, Hayes RL, Robicsek SA. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):52-64. DOI:10.1007/s12028-014-0028-2. PMID:25052159.