

## Оригінальна стаття=Original article=Оригинальная статья

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.113373>**Дослідження сироваткової концентрації білків UCH-L1 і S100B у діагностиці дифузного і вогнищевого ушкодження головного мозку за тяжкої черепно-мозкової травми**Кобилецький О.Я.<sup>1</sup>, Бельська Л.М.<sup>2</sup>, Шевага В.М.<sup>1</sup>, Білошицький В.В.<sup>3</sup><sup>1</sup> Кафедра невропатології і нейрохірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна<sup>2</sup> Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна<sup>3</sup> Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, УкраїнаНадійшла до редакції 15.10.2017.  
Прийнята до публікації 30.10.2017.**Адреса для листування:**Білошицький Вадим Васильович,  
Відділення нейротравми,  
Інститут нейрохірургії ім. акад.  
А.П. Ромоданова, вул. Платона  
Майбороди, 32, Київ, Україна,  
04050, e-mail: [headinjury@ukr.net](mailto:headinjury@ukr.net)**Мета.** На основі аналізу результатів клініко-біохімічного і комп'ютерного томографічного дослідження потерпілих у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми (ЧМТ) оцінити можливості визначення концентрації у сироватці біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у 1-шу добу після травми у визначенні патофізіологічних особливостей ЧМТ, зокрема, в діагностиці вогнищевого і дифузного ушкодження головного мозку (ГМ).**Матеріали і методи.** Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій, проведених у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років за тяжкої ЧМТ. Оцінювали кореляцію результатів молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва "Sigma-Aldrich", США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) з видом ушкодження відповідно до класифікації L.F. Marshall (дифузного або вогнищевого).**Результати.** За тяжкої ізольованої ЧМТ у 1-шу добу при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану потерпілого, перевищення порогового значення показника відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові 15,8 дозволяло з високою вірогідністю діагностувати дифузне ушкодження ГМ, при значенні показника, меншого за порогове – діагностувати вогнищеве ушкодження ГМ. Чутливість моделі 77,8%, специфічність — 79,6%.**Висновок.** Визначення концентрації біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 та біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у сироватці крові потерпілих у 1-шу добу після травми дозволяє з високою ефективністю діагностувати дифузне й вогнищеве ушкодження ГМ за тяжкої ЧМТ.**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; дифузне ушкодження; вогнищеве ушкодження; біомаркери; UCH-L1; S100B.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(4):48-54.

**The study of UCH-L1 and S100B serum concentration in the diagnosis of diffuse and focal severe traumatic brain injury**Oleg Y. Kobyletsky <sup>1</sup>, Lyudmyla M. Bielska <sup>2</sup>, Volodymyr M. Shevaha <sup>1</sup>, Vadym V. Biloshytsky <sup>3</sup><sup>1</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine<sup>2</sup> Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup> Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received, October 15, 2017.

Accepted, October 30, 2017.

**Address for correspondence:**Vadym V. Biloshytsky, Department  
of Neurotrauma, Romodanov  
Neurosurgery Institute, 32 Platona  
Mayborody St., Kyiv, Ukraine, 04050,  
e-mail: [headinjury@ukr.net](mailto:headinjury@ukr.net)**Purpose:** To evaluate the feasibility of determining serum concentration of biomarker of neuronal protein damage UCH-L1 and biomarker of astroglia damage S100 on the 1<sup>st</sup> day after injury, particularly for the diagnosis of focal and diffuse brain impairments based on clinical and biochemical and computer tomographic study in patients with acute severe brain injury.**Methods.** We used the results of diagnostic tests and therapeutic manipulations in 72 patients aged 16 to 76 years with severe traumatic brain injury. Correlation of the molecular biological study results (determining the UCH-L1 and S100B serum concentration by solid phase enzyme immunoassay — ELISA using sets of reagents Sigma-Aldrich, USA, on the 1<sup>st</sup> day after severe TBI) with the injury type (diffuse or focal according to L. F. Marshall classification) was evaluated.**Results.** In patients with isolated severe TBI, after exclusion of concomitant extracranial injuries, intoxication and other causes for unconsciousness, UCH-L1/S100B concentration ratio exceeding the cut-off value of 15.8 indicated a high probability of diffuse injury, ratio less than 15.8 was a marker of focal injury. The sensitivity of the model was 77.8%, specificity — 79.6%.**Conclusion.** It has been shown that the estimation of serum concentration of neuronal damage biomarker UCH-L1 and astroglial damage biomarker S100B in patients with severe TBI on the 1<sup>st</sup> day after injury allows diagnose diffuse and focal brain damage with high efficiency.**Keywords:** traumatic brain injury; diffuse injury; focal injury; biomarkers; UCH-L1; S100B.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(4):48-54.

## Исследование сывороточной концентрации белков UCH-L1 и S100B в диагностике диффузного и очагового повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме

Кобылецкий О.Я.<sup>1</sup>, Бельская Л.Н.<sup>2</sup>, Шевага В.Н.<sup>1</sup>, Белошицкий В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра невропатологии и нейрохирургии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

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

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

Поступила в редакцию 15.10.2017.  
Принята к публикации 30.10.2017.

### Адрес для переписки:

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

**Цель.** На основе анализа результатов клинично-биохимического и компьютерно-томографического исследования пострадавших в остром периоде тяжелой ЧМТ оценить возможности определения концентрации в сыворотке биомаркера повреждения нейронов белка UCH-L1 и биомаркера повреждения астроглии белка S100B в 1-е сутки после травмы в определении патофизиологических особенностей ЧМТ, в частности, диагностике очагового и диффузного повреждения головного мозга.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты диагностических исследований и лечебных манипуляций, проведенных у 72 пострадавших в возрасте от 16 до 76 лет с тяжелой ЧМТ. Оценивали корреляцию результатов молекулярно-биологического исследования (определение концентрации белков UCH-L1 и S100B в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа - ИФА с использованием наборов производства «Sigma-Aldrich», США в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ) с видом повреждения (диффузного или очагового), определенного в соответствии с классификацией LF Marshall.

**Результаты.** При тяжелой изолированной ЧМТ в 1-е сутки после травмы, при исключении сопутствующих повреждений, интоксикации и других причин нарушения сознания пострадавшего, превышение порогового значения показателя отношение концентрации UCH-L1/S100B в сыворотке крови» 15,8 позволяло с высокой вероятностью диагностировать диффузное повреждение головного мозга, а при значениях этого показателя ниже порогового 15,8 - диагностировать очаговое повреждение головного мозга. Чувствительность модели 77,8%, специфичность - 79,6%.

**Вывод.** Определение концентрации биомаркера повреждения нейронов белка UCH-L1 и биомаркера повреждения астроглии белка S100B в сыворотке крови пострадавших в 1-е сутки после травмы позволяет с высокой эффективностью диагностировать диффузное и очаговое повреждение головного мозга при тяжелой ЧМТ.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; диффузное повреждение; очаговое повреждение; биомаркеры; UCH-L1; S100B.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(4):48-54.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) є важливою та актуальною проблемою суспільства і системи охорони здоров'я. За даними статистики щороку в Україні ЧМТ виникає майже у 100 тис. потерпілих. Частота внутрішньочерепної травми у 2008 р. становила 19,6 на 10 тис. населення [1]. ЧМТ посідає суттєве місце серед причин летальності й інвалідизації працездатного населення як у розвинутих державах, так і в країнах, що розвиваються й переживають період урбанізації та індустріалізації [2, 3]. Значним тягарем для системи охорони здоров'я, бюджету та сімей потерпілих є наслідки ЧМТ [4].

Наслідки ЧМТ характеризуються значною варіабельністю і, часто непередбачуваністю. Важливим завданням, що набуває все більшого наукового й практичного значення, є розробка методів їх прогнозування. Точний прогноз наслідку ЧМТ дасть змогу лікареві спілкуватися з родичами потерпілого на науково обґрунтованих засадах, а рідним – приготуватися до майбутнього та давати згоду на застосування методів лікування, що є новими, ризикованими або можуть спричинити побічні реакції [5, 6]. Персоналізована медицина

потребує ідентифікації хворих, стан яких, через вчасно встановлений ризик несприятливих наслідків, вимагає індивідуалізованої, більш інтенсивної, в тому числі ранньої, реабілітації [7]. Ефективні методи прогнозування наслідків ЧМТ можуть бути корисними для організаторів охорони здоров'я, оскільки дозволять порівнювати реальні результати лікування з прогнозованими [5]. Так само, у галузі клінічних досліджень прогнозовані результати ЧМТ можливо використовувати для порівняння з результатами апробації нових лікарських засобів і методів лікування [8, 9].

На думку багатьох дослідників, сучасні методи прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема, шкала коми Глазго (ШКГ) або калькулятори прогнозу IMPACT та CRASH, мають певні недоліки й обмеження [5, 6, 8-12]. Це свідчить про необхідність подальшого пошуку більш точних і надійних інструментів прогнозування перебігу травматичного ушкодження ГМ. Сьогодні більшість фахівців у галузі нейротравматології вважають, що наступним кроком у поліпшенні ефективності прогнозування стануть впровадження й оцінка ефективності визначення біохімічних

біомаркерів ЧМТ, зокрема, маркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 та гліального маркера білка S100B. Біохімічні біомаркери ЧМТ дозволять не тільки більш точно прогнозувати наслідки ушкодження ГМ, а й одержувати додаткову інформацію про особливості його патогенезу, визначати показання до застосування нейровізуалізації за легкої або сумнівної ЧМТ, діагностувати внутрішньочерепну травму за неможливості нейровізуалізації, зокрема, у віддаленій місцевості, під час стихійного лиха, бойових дій [5, 7].

Усе зазначене зумовлює своєчасність та актуальність дослідження, спрямованого на вивчення можливостей визначення біомаркерів UCH-L1 і S100B у діагностиці травматичного ушкодження ГМ та прогнозування перебігу й наслідків тяжкої ЧМТ.

**Мета.** На основі аналізу результатів клініко-біохімічного і комп'ютерно-томографічного дослідження потерпілих у гострому періоді тяжкої ЧМТ оцінити можливість визначення концентрації у сироватці біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-шу добу після травми у визначенні патологічних особливостей ЧМТ, зокрема, вогнищевого і дифузного ушкодження ГМ.

**Матеріали і методи.** 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 медикаментозної терапії та визначення показань до хірургічного втручання здійснювали за протоколами надання медичної допомоги при ЧМТ, затвердженими Наказом МОЗ України № 380 від 25.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «нейрохірургія». Принципи лікувально-діагностичного процесу в цілому відповідали міжнародно визнаним «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 дослідження 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, супутнього ушкодження 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 гіпок-

сії, артеріальна гіпотензія, можливість безсумнівно діагностувати дифузне або вогнищеве ушкодження ГМ 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 травматичного екстракраніального ушкодження, 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.

КТ проводили з використанням комп'ютерного томографа General Electric Dual, режим сканування покрововий, товщина зрізу 5 або 7 мм, ефективна доза опромінення 1,5 мЗв. Це допомогло провести стратифікацію тяжких ЧМТ на шість груп: «дифузне ушкодження» — від I до IV ступеня, «неевакуйоване об'ємне ушкодження» та «евакуйоване об'ємне ушкодження». Для цього використовували класифікацію дифузної та вогнищеві ЧМТ, запропоновану у 1991 р. L.F. Marshall [13], рекомендовану з певними модифікаціями у вітчизняній нейротравматологічній літературі [14, 15]. Аналіз передбачав оцінку стану мезенцефальної цистерни, ступеня зміщення серединних структур, наявності вогнищ з об'ємним ефектом, за даними КТ, це патологічні вогнища високої або змішаної щільності об'ємом понад 25 см<sup>3</sup>. Наявність вогнища з об'ємним ефектом давала змогу розрізнити вогнищеву та дифузну травму. До дифузної травми належали 4 види ушкодження. Дифузне ушкодження I виду — всі дифузні ушкодження ГМ за відсутності змін за даними КТ; II виду — всі дифузні ушкодження ГМ з збереженням мезенцефальної цистерни, зміщенням серединних структур, що не перевищувало 5 мм, за відсутності вогнищ ушкодження високої та змішаної щільності об'ємом понад 25 см<sup>3</sup>; III виду — дифузне ушкодження ГМ з його набряком, стисненням або відсутністю мезенцефальної цистерни, зміщенням серединних структур на 0–5 мм, відсутністю ушкодження високої та змішаної щільності об'ємом понад 25 см<sup>3</sup>; IV виду — дифузна травма ГМ з зміщенням структур від середньої лінії більш ніж на 5 мм, відсутністю ушкодження високої та змішаної щільності об'ємом понад 25 см<sup>3</sup>. Ушкодження речовини ГМ з вогнищами високої та змішаної щільності об'ємом 25 см<sup>3</sup> і більше відносили до вогнищевих ушкоджень ГМ. Застосування наведеної класифікації дало змогу стратифікувати для подальшого аналізу потерпілих з дифузним та вогнищевим ушкодженням ГМ після ЧМТ.

За даними КТ відповідно до класифікації Маршала виділені 54 (75,0%) потерпілих з вогнищевим ушкодженням ГМ, 18 (25,0%) — з дифузною травмою.

Концентрацію білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням наборів виробництва "Sigma-Aldrich", США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ.

Оцінювали кореляцію виду ушкодження ГМ, визначеного за класифікацією L.F. Marshall (дифузного

або вогнищевому), та концентрації UCH-L1 та S100B у сироватці крові у 1-шу добу після ЧМТ.

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Аналіз даних проведений з використанням ліцензійного пакета статистичного аналізу Stata 12. Діагностичні можливості визначення вмісту UCH-L1 та S100B оцінювали за даними 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 чутливість, специфічність і прогностичну точність (diagnostic accuracy).

**Результати та їх обговорення.** Представлене дослідження є продовженням серії публікацій результатів вивчення можливості визначення біохімічних біомаркерів у діагностиці й прогнозуванні наслідків травматичного ушкодження ГМ. При аналізі результатів дослідження концентрації білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові у потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми [16, 17], ми звернули увагу, що ці показники різнилися у пацієнтів за різних видів ушкодження ГМ (вогнищевому або дифузному). Незалежно від наслідків ЧМТ, у пацієнтів, віднесених за критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала до групи вогнищевому і дифузному ушкодження ГМ, рівень UCH-L1 був достовірно вищим за дифузної травми ГМ (**табл. 1**). Наявність у пацієнта вогнищевому травми супроводжувалася достовірно більшою концентрацією S100B у сироватці крові порівняно з такою у потерпілих, за дифузному ушкодження ГМ.

Ці дані свідчили, що відзначені особливості можуть відображати різні механізми травми, переважно загибель нервових клітин різних типів (нейронів або нейроглії), різні патофізіологічні механізми ЧМТ.

Це спонукало нас оцінити можливості досліджуваних показників в діагностиці виду ушкодження ГМ за тяжкої ЧМТ. У нашій вибірці 54 (75,0%) потерпілих відзначене вогнищеве ушкодження ГМ, у 18 (25,0%) – дифузне. Концентрація UCH-L1 у сироватці крові у 1-шу добу після травми становила у середньому (28,77±22,33) нг/мл за дифузному ушкодження ГМ, несуттєво перевищуючи цей показник за переважно вогнищевому травми – (24,91±14,51) нг/мл. Ця різниця статистично незначуща при оцінці з використанням

як параметричних (t-test, p=0,401), так і непараметричних (Mann-Whitney test, p=0,428) критеріїв.

Концентрація білка S100B у сироватці крові, навпаки, збільшувалася за вогнищевому ушкодження ГМ, у середньому до (2,04±1,32) нг/мл, порівняно з такою за дифузної травми ГМ – (1,23±0,74) нг/мл. Різниця цих показників достовірна при оцінці з використанням параметричних (t-test, p=0,0149) і непараметричних (Mann-Whitney test, p=0,0156) критеріїв.

Подальший аналіз даних свідчив, що найбільшою мірою різниця між вогнищевим і дифузним ушкодженням ГМ травматичного ґенезу при застосуванні біохімічних біомаркерів як діагностичних і прогностичних засобів може бути описана при вивченні відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові. Цей показник становив у середньому 12,40±5,86 – за вогнищевому ушкодження ГМ та 20,12±10,20 – за дифузному ушкодження. При цьому значно збільшилася статистична достовірність різниці в групах хворих за цим показником (p=0,0002 – при застосуванні t-test, p=0,0001 – при використанні Mann-Whitney test).

На підставі цього ми зробили висновок про можливість використання цього співвідношення для диференціювання вогнищевому і дифузному ушкодження ГМ за тяжкої ЧМТ. Для оцінки дискримінаційної ефективності показника відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові ми застосували метод ROC-аналізу, що передбачав аналіз ROC-кривої з обчисленням площі під кривою (Area Under the Curve, AUC) та порогового значення (optimal cut-off value) [16].

Результати оцінки прогностичної значущості показника відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові за критерієм вогнищевому/дифузному ушкодження ГМ представлені на **рис. 1**, у **табл. 2**.

Як показав побудований графік чутливість-специфічність, визначення відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові у потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми є чутливим і специфічним методом діагностики переважно вогнищевому або дифузному ушкодження ГМ. Порогове значення цього показника (cut-off value), при перевищенні якого спостерігали достовірне збільшення частоти дифузному ушкодження ГМ, становило 15,8. Площа під ROC-кривою 0,740

**Таблиця 1.** Вміст UCH-L1 та S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від виду ушкодження

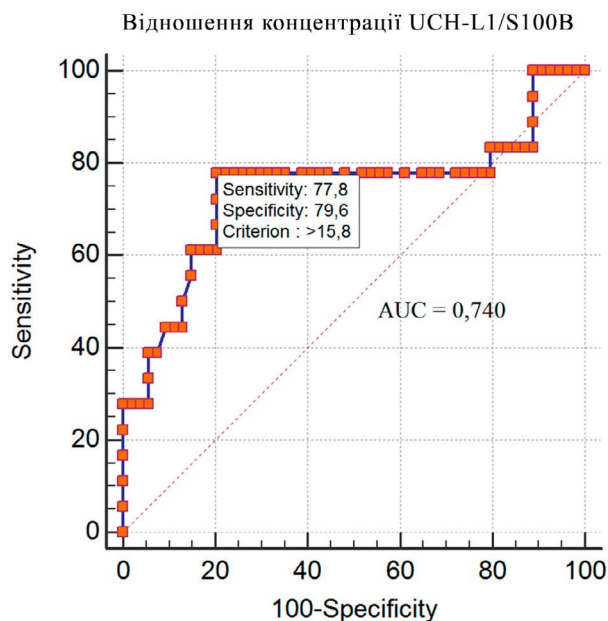
Ушкодження	Кількість хворих	UCH-L1, нг/мл (M±m)	S100B, нг/мл (M±m)	UCH-L1/S100B
Вогнищеве	54	24,91±14,51	2,04±1,32	12,40±5,86
Дифузне	18	28,77±22,33	1,23±0,74	20,12±10,20
Оцінка p (t-test)	-	0,401	0,0149	0,0002
Оцінка p (Mann-Whitney test)	-	0,428	0,0156	0,0001

**Таблиця 2.** Порогове значення показника «відношення концентрації UCH-L1 / S100B у сироватці крові у потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від виду ушкодження ГМ

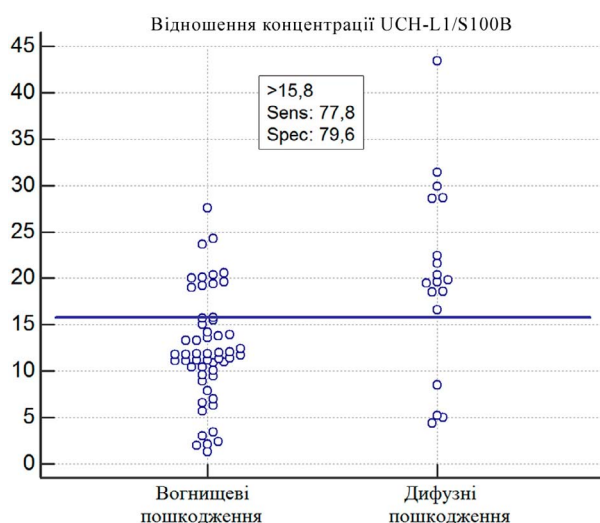
Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Діагностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
UCH-L1 / S100B	понад 15,8	77,8 (52,4-93,6)	79,6 (66,5-89,4)	78,8 (66,9 – 86,8)	AUC=0,740 p=0,0043

(хороший результат за експертною шкалою оцінки AUC), чутливість моделі 77,8%, специфічність – 79,6%, показник діагностичної точності (diagnostic accuracy) – 78,8%.

Для наочної демонстрації розподілу значень відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові в групах потерпілих за переважно вогнищового та дифузного ушкодження ГМ за тяжкої ЧМТ представлено відповідну діаграму розкиду (рис. 2).



**Рис. 1.** Чутливість і специфічність показника відношення концентрації UCH-L1 / S100B у сироватці крові у потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від виду ушкодження ГМ (порогове значення понад 15,8)



**Рис. 2.** Діаграма розкиду показників відношення концентрації UCH-L1 / S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від виду ушкодження ГМ (порогове значення понад 15,8)

Отже, якщо окремо кожен показник (при перевищенні визначеного порогового рівня) UCH-L1 та S100B може бути прогностичним маркером смерті чи несприятливих наслідків ЧМТ [16, 17], їх співвідношення може бути прогностичним маркером переважання певного типу ушкодження ГМ внаслідок травми (вогнищового чи дифузного). Перевищення співвідношення UCH-L1/S100B більше 15,8 свідчить про переважання дифузного ушкодження ГМ. Ці оцінки та порогові рівні є статистично значущими з високою чутливістю та специфічністю (діагностичною точністю), що дозволяє рекомендувати їх для практичного використання.

У наведеному нами раніше клінічному спостереженні [17] у пацієнтки віком 21 рік встановлений діагноз відкрита ЧМТ, дифузне аксональне ушкодження ГМ, забійні рани голови. Концентрація UCH-L1 у сироватці крові в 1-шу добу після травми становила 15,2 нг/мл, S100B – 0,82 нг/мл, відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові 18,54, що перевищувало порогове значення для діагностики виду ушкодження й свідчило про високу вірогідність переважання дифузного ушкодження ГМ. Зазначений діагноз і перебіг травми підтвердили діагностичну ефективність цього показника.

Для демонстрації можливостей показника відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові в діагностиці вогнищового ушкодження ГМ проаналізоване інше спостереження [17]. У хворого Г., 64 років, якого лікували з приводу тяжкої закритої ЧМТ, забою ГМ з масивними множинними контузійно-геморагічними вогнищами, перелому склепіння черепа, рівень S100B у сироватці крові становив 4,8 нг/мл, UCH-L1 – 30,4 нг/мл. За даними КТ виявлені ознаки тяжкого вогнищового ушкодження ГМ: множинні масивні контузійно-геморагічні вогнища в скронево-тім'яних ділянках білатерально. Відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові становило 6,33, тобто, було значно меншим за порогове, що свідчило про високу вірогідність вогнищового ураження ГМ.

Таким чином, результати дослідження демонструють різні характеристики ушкодження та загибелі нервових клітин, що за показником відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові, спостерігали у потерпілих переважно за дифузного та переважно вогнищового ушкодження ГМ.

За нашими даними, концентрація UCH-L1 та S100B у сироватці крові, визначена у 1-шу добу після ЧМТ, характеризує внесок, що роблять ушкодження різних популяцій нервових клітин, нейронів або глії, у загальну морфологічну й патофізіологічну картину ушкодження ГМ у конкретного потерпілого. За даними, наведеними у попередніх публікаціях [16, 17], ступінь збільшення концентрації цих молекул у сироватці крові відображає тяжкість ушкодження ГМ і може бути прогностичним предиктором наслідків травми. Достовірність діагностики того чи іншого типу ушкодження ГМ (вогнищового або дифузного) значно збільшується при визначенні відношення концентрації у сироватці UCH-L1 та S100B за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми. За результатами статистичного дослідження (ROC-аналізу) визначений пороговий рівень цього показника – 15,8. Перевищення цього значення свідчило про переважання дифузного типу

травми, для якого характерне поширене ушкодження нейронів та їхніх відростків, що супроводжувалося більшим вивільненням нейрональних маркерів, зокрема, білка UCH-L1, у периферичній крові. Якщо ж відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові було меншим 15,8, це свідчило про переважання вогнищевому типу ушкодження ГМ, якому за тяжкої ЧМТ притаманне об'ємне ушкодження речовини ГМ з масивною загибеллю гліальних клітин, зокрема, астроцитів. Це, відповідно, зумовлює більш суттєве збільшення у сироватці рівня біомаркерів ушкодження нейроглії, у тому числі маркера астроцитів білка S100B. Чутливість тесту 77,8%, специфічність – 79,6%.

Відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові, взяте без абсолютного рівня цих білків, не можна використовувати як інструмент для прогнозування наслідків травми у конкретного потерпілого. Проте, відображаючи співвідношення нейронального та гліального ушкодження, воно дає суттєву додаткову інформацію про те, яка популяція клітин постраждала найбільше, і, таким чином, додаткову інформацію про патофізіологічні особливості ушкодження ГМ. З огляду на це, ми погоджуємося з S. Mondello і співавторами [18], які вважають, що майбутні дослідження в цьому напрямку дадуть змогу створити персоналізовані методи лікування ЧМТ, що ґрунтуватимуться на індивідуальних характеристиках пацієнта.

Також, відповідно до думки більшості дослідників біомаркерів ЧМТ, ці й подібні показники можуть бути застосовані як методи експрес-діагностики ушкодження ГМ, особливо в умовах (наприклад, під час воєнних дій), коли застосування методів нейровізуалізації (КТ, МРТ) недоступне. Визначення відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові, як і рівня UCH-L1, може, на нашу думку, бути методом діагностики дифузного аксонального ушкодження ГМ за відсутності суттєвих радіологічних даних при скануванні ГМ, особливо у ранні строки після ЧМТ. Ці показники можуть бути корисними в судово-медичних дослідженнях, особливо для підтвердження або виключення сумнівного чи прихованого ушкодження ГМ, зокрема, дифузного, у пацієнтів при порушенні свідомості за відсутності суттєвого підвищення внутрішньочерепного тиску та виражених вогнищевих змін за даними КТ або МРТ. Крім того, цей показник може бути скринінговим методом діагностики типу ушкодження ГМ перед проведенням візуалізації.

У теперішній час більшість дослідників у галузі біомаркерів ЧМТ вважають за необхідне одночасно визначати кілька біомаркерів ЧМТ з метою більш ретельної деталізації патофізіологічних характеристик ушкодження ГМ. Вивчивши рівень S100B, GFAP та UCH-L1 як показники тяжкості й предикторів наслідків ЧМТ, J.Y. Lee і співавтори [19] звернули увагу на необхідність одночасного визначення вмісту як гліальних, так і нейрональних маркерів, оскільки патофізіологічні механізми при ЧМТ можуть відрізнятися у пацієнтів, а нейрони та гліоцити, зокрема, астроцити, мають різну чутливість до травматичного ушкодження (астроцити більш вразливі).

Раніше відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові не вивчали, що робить одержані нами дані безумовно новизною дослідження. Єдиним подібним дослідженням, про яке є відомості в літе-

ратурі, є стаття S. Mondello і співавторів [18]. Автори запропонували визначати гліально-нейрональне відношення (ГНВ), тобто, відношення концентрації GFAP як показника переважно вогнищевому ушкодження ГМ до концентрації UCH-L1, що відображає переважно дифузну травму. Схожість виявлених у цих дослідженнях тенденцій реакції біомаркерів ЧМТ на ушкодження різних популяцій нервових клітин, на нашу думку, підтверджує обґрунтованість сформульованої нами гіпотези та обраних методологічних підходів. На відміну від S. Mondello і співавторів, ми визначали концентрацію білка S100B у сироватці крові як показник ушкодження астроглії, що є більш дослідженим біомаркером ЧМТ і таким, що у теперішній час рекомендують до практичного застосування і включають у клінічні протоколи діагностики ЧМТ. Подальші дослідження біомаркерів ЧМТ, у тому числі порівняльні, дозволять визначити їх переваги й недоліки, розробити оптимальні протоколи практичного застосування.

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 нейронів білка UCH-L1 та біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у сироватці крові потерпілих в 1-шу добу після травми дозволяє з високою ефективністю діагностувати дифузне й вогнищеве ушкодження ГМ за тяжкої ЧМТ.

2. За тяжкої ізольованої ЧМТ у 1-шу добу після травми, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану потерпілих, перевищення порогового значення показника відношення концентрації UCH-L1/S100B у сироватці крові 15,8 дозволяє з високою вірогідністю діагностувати дифузне ушкодження ГМ, а за показника, меншого за 15,8 – діагностувати вогнищеве ушкодження ГМ. Чутливість моделі 77,8%, специфічність – 79,6%.

## References

1. Lekhan VM, Huk AP. [Specifics of traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2010;(2):7-14. Ukrainian.
2. Chen X, Zhang KL, Yang SY, Dong JF, Zhang JN. Glucocorticoids aggravate retrograde memory deficiency associated with traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2009 Feb 11;26(2):253-60. doi: 10.1089/neu.2007.0504. PubMed PMID: 19236166.
3. Langlois JA, Rutland-Brown W. Traumatic Brain Injury in the United States: The Future of Registries and Data Systems. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2005. Available from: [https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/future\\_of\\_registries-a.pdf](https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/future_of_registries-a.pdf)
4. Fujimoto ST, Longhi L, Saatman KE, Conte V, Stocchetti N, McIntosh TK. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(4):365-78. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.06.002. PubMed PMID: 15341032.
5. Czeiter E, Mondello S, Kovacs N, Sandor J, Gabrielli A, Schmid K, Tortella F, Wang KK, Hayes RL, Barzo P, Ezer E, Doczi T, Buki A. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. *J Neurotrauma*. 2012 Jun 10;29(9):1770-8. doi: 10.1089/neu.2011.2127. Epub 2012 Apr 30. PubMed PMID: 22435839; PubMed Central PMCID: PMC3409455.

6. Nelson DW, Rudehill A, MacCallum RM, Holst A, Wanecek M, Weitzberg E, Bellander BM. Multivariate outcome prediction in traumatic brain injury with focus on laboratory values. *J Neurotrauma*. 2012;29(17):2613-24. doi: 10.1089/neu.2012.2468. PubMed PMID: 22994879.
7. 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. PubMed PMID: 20858121.
8. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008;336(7641):425-29. doi: 10.1136/bmj.39461.643438.25. PubMed PMID: 18270239.
9. Steyerberg E, 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. PubMed PMID: 18684008.
10. Rowley G, Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*. 1991;337(8740):535-8. PubMed PMID: 1671900.
11. Davis DP, Serrano JA, Vilke GM, Sise MJ, Kennedy F, Eastman AB, Velky T, Hoyt DB. The predictive value of field versus arrival Glasgow Coma Scale score and TRISS calculations in moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2006;60(5):985-90. doi: 10.1097/01.ta.0000205860.96209.1c PubMed PMID: 16688059.
12. Saatman K, Duhaime A, Bullock R, Maas A, Valadka A, Manley G. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *Journal of Neurotrauma*. 2008;25(7):719-38. doi: 10.1089/neu.2008.0586. PubMed PMID: 18627252.
13. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MVB, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. A new classification of head injury based on computerized tomography. *Journal of Neurotrauma*. Special Supplements. 1991;75(1S), S14-S20. doi: 10.3171/sup.1991.75.1s.0s14.
14. Pedachenko E, Dzyak L, Sirko A. Severe diffuse brain injury. Justifiability of decompressive craniectomy. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2015;(4):22-32. doi: 10.25305/unj.55956.
15. Dzyak L, Zorin N, Sirko A, Suk V, Grishin V. Intracranial pressure monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2008;(1):17-22. Available from: <http://theunj.org/article/view/108856>.
16. Kobyletsky O, Bielska L, Shevaha V, Biloshytsky V. Evaluation of serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a predictor of severe traumatic brain injury outcomes. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2017;(1):24-32. doi: 10.25305/unj.96099
17. Kobyletsky O, Bielska L, Shevaha V, Biloshytsky V. Potentialities of evaluation of serum level of S100B for predicting the consequences of severe traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2017;(2):50-6. doi: 10.25305/unj.104504.
18. 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. PubMed PMID: 22165978; PubMed Central PMCID: PMC3325554.
19. 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. PubMed PMID: 26361523; PubMed Central PMCID: PMC4564754.

---

Науковий редактор: Є.Г. Педаченко, д. мед. наук, проф.