

УДК 616-091

ЕПИФАНЦЕВА Н.Н.^{1,2}, БОРЩИКОВА Т.И.², ЧУРЛЯЕВ Ю.А.^{1,2}, РАТКИН И.К.¹, ЕКИМОВСКИХ А.В.^{1,2}¹ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

²НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (Филиал), г. Новокузнецк, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА S100, НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ, ЭНДОТЕЛИНА-1 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Резюме. В статье представлена динамика изменения белка S100, нейронспецифической енолазы и эндотелина-1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ), а также сравнительная оценка этих белков в раннем прогнозировании развития гнойно-септических осложнений и исхода заболевания. В прогнозировании исхода ТЧМТ очень хорошее качество прогностической модели подтверждено для белка S100, хорошее качество прогностической модели для нейронспецифической енолазы, выявлено среднее качество прогностической модели для эндотелина-1. Для всех белков не показано значимой прогностической ценности относительно раннего предсказания развития гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, белок S100, нейронспецифическая енолаза, эндотелин-1.

Среди факторов, влияющих на уровень летальности у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ), одно из первых мест занимают гнойно-септические осложнения (ГСО). Имеет актуальность выявление ранних прогностических маркеров развития ГСО для оптимизации лечения ТЧМТ. Показана полезность в качестве предикторов исхода у пациентов с ТЧМТ в остром периоде заболевания специфических белков нейрональной и глиальной природы — нейронспецифической енолазы (НСЕ) и белка S100 (S100) [0]. Имеются немногочисленные исследования по оценке прогностической значимости при ТЧМТ эндотелина-1 (ЭТ-1), маркера дисфункции сосудистого эндотелия [0, 0]. Нами не найдено работ, в которых белки НСЕ, S100 и ЭТ-1 в сыворотке крови были бы оценены с точки зрения использования их как маркеров и/или предикторов гнойно-септических осложнений в остром периоде ТЧМТ.

Цель исследования: изучить динамику и значимость белков S100, НСЕ и эндотелина-1 в раннем прогнозировании развития гнойно-септических осложнений в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы

Обследовано 53 больных с ТЧМТ (основная группа) и 21 здоровый человек (контрольная группа — КГ). Ретроспективно больные основной группы были разделены на подгруппы по наличию/отсутствию гнойно-септических осложнений (с гнойно-септическими осложнениями — ГСО-1 и без гнойно-септических осложнений — ГСО-0) в остром периоде заболевания. Характеристика группы ТЧМТ и выделенных подгрупп представлена в табл. 1.

Проводилось комплексное обследование больных, включающее в себя клиническую оценку тяжести состояния (в баллах по шкале APACHE II), оценку неврологического статуса, степени утраты сознания (по шкале комы Глазго — ШКГ), выраженности воспалительной реакции (по шкале SIRS); рентгенологические исследования (компьютерная томография); биохимические исследования, в том числе исследование кислотно-щелочного состояния и газов крови, показателей стандартной коагулограммы (активированное частичное тромбoplastиновое время, протромбиновое время, количество фибриногена), общего анализа крови, ликвора и др.

На 1, 4 (3-и — 5-е), 7 (6–8-е), 14-е (12–16-е) сутки острого периода ТЧМТ у больных и однократно в контрольной группе методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови определялись уровни белка S100, НСЕ (тест-системы фирмы CapAg, Швеция), эндотелина-1 (тест-системы фирмы Biomedica, Австрия). Для выявления связей между клиническими и лабораторными показателями и для прогнозирования развития ГСО был использован ряд ранжированных показателей (0 — отсутствие, 1 — наличие): показатель гнойно-септических осложнений (ГСО₀₁); показатель развития пневмоний (ГСО_{легких}); показатель развития менингита и/или менингоэнцефалита (ГСО_{мозга}).

Контрольную группу составил 21 здоровый человек, мужчин — 17, женщин — 4, средний возраст

© Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Екимовских А.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

$(X \pm \sigma)$ — $41,8 \pm 12,4$ года. Критерием исключения пациентов из исследования было наличие у них сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца, онкологических заболеваний и ВИЧ-инфекции.

Данные обрабатывали с помощью программ Statistica-7 и SPSS 16.0. Статистическая достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна — Уитни, различия между долями — по критерию χ^2 , интенсивность связей между двумя показателями — с помощью коэффициента корреляции Спирмена; между зависимой и несколькими независимыми переменными — по критерию Фишера (многофакторный регрессионный анализ). Для оценки прогностической значимости показателей использовали ROC-анализ. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения рассматриваемых показателей в остром периоде ТЧМТ представлена в табл. 2. Специфический белок астроцитарной глии S100 закономерно повышался в 1-е сутки после травмы выше максимального значения (0,160) в исследуемой группе у 52 (98,1 %) больных, оставаясь значимо выше контрольных значений на 4-е и 7-е сутки. Выраженность повышения белка S100 была связана с тяжестью ТЧМТ, что подтверждалось значимой отрицательной корреляцией со ШКГ

($r = -0,524$ при $p < 0,008$) и положительной со шкалой АРАСНЕ II ($r = 0,318$ при $p < 0,05$). В первые сутки после травмы также выявлена значимая положительная корреляция белка S100 ($r = 0,558$ при $p < 0,003$) с показателем исхода (при ранжировании: 1 — выжил, 2 — умер), при этом во все сроки наблюдений эта связь не была значимой ($r = 0,353$ при $p = 0,060$). Многочисленными исследованиями установлено, что увеличение концентрации S100 в ликворе и сыворотке при ЧМТ является маркером не только повреждения головного мозга, но и нарушения проницаемости ГЭБ [4, 8, 9, 15].

Внутриклеточный фермент нейронов НСЕ имел другую динамику. Он был повышен весь период исследования, причем средние его значения превышали значения в КГ в 2–2,5 раза во все сутки исследования, а максимальные значения НСЕ превышали средние значения КГ в 11 раз. Было показано, что уровни НСЕ, как и белка S100, в сыворотке крови повышаются после ЧМТ и коррелируют с выходом из неотложного состояния [6]. Нами не показано для НСЕ в 1-е сутки корреляции ни с исходом, ни со ШКГ, ни со шкалой АРАСНЕ II, что совпадает с результатами других авторов о строгом соответствии с тяжестью ЧМТ только уровнем этого белка в ликворе. Повышение НСЕ в сыворотке крови может быть связано с его поступлением из других источников. Повышенная концентрация НСЕ через 72 часа после ЧМТ носит важную диагностическую информа-

Таблица 1. Демографические и клинические показатели группы ТЧМТ и подгрупп в зависимости от развития гнойно-септических осложнений в остром периоде заболевания

| Показатели | Группа ТЧМТ | Подгруппы по наличию/отсутствию ГСО | |
|--|---|-------------------------------------|-----------------|
| | | ГСО-0 | ГСО-1 |
| Количество больных | 53 | 23 | 30 |
| Средний возраст ($\bar{X} \pm \sigma$) | $42,1 \pm 14,1$ | $40,1 \pm 14,7$ | $42,3 \pm 15,5$ |
| Пол (мужчины/женщины) | 46/7 | 19/4 | 27/3 |
| Характер ТЧМТ (открытая/закрытая) | 22/31 | | |
| Структура интракраниальных повреждений (гематомы#/ушибы) | 45/8 | | |
| ШКГ при поступлении ($\bar{X} \pm m$), баллы | $6,9 \pm 2,0$ ($\bar{X} \pm \sigma$) | $7,3 \pm 0,5$ | $6,7 \pm 0,3$ |
| АРАСНЕ II при поступлении ($\bar{X} \pm m$), баллы | $19,7 \pm 4,7$ ($\bar{X} \pm \sigma$) | $19,0 \pm 1,0$ | $20,2 \pm 0,9$ |
| Оперативные вмешательства (да##/нет) | 48/5 | | |
| Частота развития гнойно-септических осложнений с 1-х по 14-е сутки, абс. (%) | 30 (56,6) | 0 (0) | 30 (100) |
| Структура ГСО (пневмонии/менингиты)### | 23/7 | – | 23/7 |
| Летальность, абс. (%) | 27 (50,9) | 7 (30,4) | 20 (66,7)* |

Примечания: * — статистическая достоверность различий между подгруппами ГСО-0 и ГСО-1 при $p < 0,05$; # — гематомы: субдуральные — у 24 (44,4 %), внутримозговые — у 12 (23,3 %), эпидуральные — у 4 (7,2 %), множественные — у 5 (10,0 %) больных; ## — оперативные вмешательства: у 39 (73,6 %) больных — декомпрессионная трепанация черепа с удалением внутричерепных гематом, у 9 (17,0 %) — удалены очаги разложения мозга, у 5 — не проводились; ### — пневмонии: изолированная — у 16 больных, в сочетании с менингитом — у 3, в сочетании с сепсисом — у 2, в сочетании с менингитом и сепсисом — у 1. Менингиты: изолированный — у 3 пациентов, в сочетании с пневмонией — у 3, менингит в сочетании с пневмонией и сепсисом — у 1. Пик развития ГСО приходился на первую неделю после травмы: 1-е сутки — у 3 (10 %) больных; 3-и — 5-е сутки — у 13 (43,3 %); 6–8-е сутки — у 7 (23,3 %); 9–11-е сутки — у 5 (16,7 %); 12–16-е сутки — у 2 (6,7 %).

цию об острой мозговой ишемии, а в более поздние сроки его повышение расценивают как неспецифический маркер системного воспаления [10].

Эндотелин-1 при ТЧМТ динамически повышался с 1-х по 14-е сутки, причем значимым это повышение было с 4-х по 14-е сутки. Максимальные его значения наблюдались на 10–14-е сутки, что превышало контрольные значения в 1,5–2,8 раза. Для ЭТ-1 не было выявлено достоверных корреляций со ШКГ, шкалой APACHE II, с исходом заболевания в 1-е сутки после травмы. Ожидаемой была выявленная в нашем исследовании сильная положительная корреляция ЭТ-1 со шкалой SIRS ($r = 0,896$ при $p < 0,007$). Было показано, что после травмы мозга повышается синтез ЭТ-1 в цереброваскулярном эндотелии и увеличивается экспрессия ЭТ-В-рецепторов в клетках глии, астроцитах и эндотелии поврежденного полушария и гиппокампа [2, 3]. Эндотелин-1 и NO были идентифицированы как главные медиаторы повреждения, связанного с иницированием или прогрессированием инсульта и травмы мозга [7, 12]. Исследование ЭТ-1 в крови ягулярной вены и артерии, а также определение градиента его концентрации при ЧМТ показало, что максимальное количество ЭТ-1 определяется в крови, оттекающей от поврежденного мозга в 1-е сутки, и снижается в последующие 5 дней, при этом системный уровень белка не был связан с тяжестью состояния по шкале APACHE II и исходом заболевания. Также показано, что при ТЧМТ в 1-е — 3-и сутки концентрация ЭТ-1 значительно увеличена в ликворе и умеренно повышена в плазме крови. В дальнейшем его концентрация в плазме несколько уменьшалась с последующим повышением на 7-е сутки [12]. R. Salonia и соавт. (2010) показали связь повышения ЭТ-1 в ликворе с тяжестью ЧМТ [16].

Следующим этапом нашего исследования была оценка динамики изучаемых белков в зависимости от развития ГСО (табл. 3). Анализ зависимости уровня белков от наличия/отсутствия ГСО показал некоторые особенности в распределении белков в подгруппах, а именно — в 1-е сутки не было отмечено значимых различий ни по одному из рассмотренных белков. На 4-е сутки значимые различия, как ни удивительно, регистрировались только по белку S100, который и далее по 10-е сутки был в подгруппе ГСО-1 выше, чем в подгруппе ГСО-0 и в контрольной группе. При корреляционном анализе белок S100 с 3-х по 7-е сутки (пик возникновения ГСО — 66,7 % от общего количества) показал следующие связи с показателями осложнений: с ГСО₀₁ — $r = 0,460$ при $p < 0,006$; с ГСО_{легких} — $r = 0,400$ при $p < 0,01$; с ГСО_{мозга} — $r = 0,203$ при $p = 0,167$. Как не парадоксально, в обозначенный период после травмы белок S100 в большей степени был связан с ГСО_{легких}, а не с ГСО_{мозга}.

В подгруппе ГСО-1 с 7-х по 14-е сутки периода наблюдений НСЕ была значимо выше по сравнению с подгруппой ГСО-0. Примечательно, что в подгруппе ГСО-0 максимальные значения НСЕ регистрировались в 1-е сутки и далее снижались до минимума на 7–10-е сутки, на 14-е сутки вновь несколько возрастали и становились выше контрольных в 2 раза. Повышение НСЕ в подгруппе ГСО-1 несколько отставало от динамики развития ГСО, максимальные значения фермента регистрировались с 10-х по 14-е сутки, превышая контрольные в среднем в 4, а в подгруппе ГСО-0 — в 2 раза. Весь период наблюдения уровень НСЕ в подгруппе ГСО-1 был выше такового в КГ. При корреляционном анализе с 3-х по 7-е сутки выявлены следующие связи белка: НСЕ с ГСО₀₁ — $r = 0,384$ при $p <$

Таблица 2. Динамика белков S100, НСЕ и эндотелина-1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

| Показатели | Значения показателей в группах на этапах исследования (сутки) | | | | | | |
|----------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Статистические | КГ | ТЧМТ | | | | |
| | | | 1-е | 4-е | 7-е | 10-е | 14-е |
| S100, мкг/л | $\bar{X} \pm m$ | 0,130 ± 0,007 | 0,694 ± 0,094 | 0,202 ± 0,014 | 0,170 ± 0,014 | 0,150 ± 0,014 | 0,135 ± 0,013 |
| | Me (LQ-UQ) | 0,14 (0,10–0,16) | 0,54 (0,38–0,88) | 0,18 (0,16–0,26) | 0,17 (0,12–0,20) | 0,13 (0,09–0,22) | 0,1 (0,10–0,20) |
| | $p_{(КГ-ТЧМТ)}$ | | < 0,0001 | 0,0003 | 0,0341 | 0,5526 | 0,9624 |
| | $p_{(1-е\ сутки\ ТЧМТ-сутки)}$ | | | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| НСЕ, мкг/л | $\bar{X} \pm m$ | 5,3 ± 0,4 | 13,0 ± 2,2 | 11,1 ± 1,8 | 12,5 ± 2,3 | 13,3 ± 2,3 | 13,4 ± 1,7 |
| | Me (LQ-UQ) | 4,5 (4,3–6,1) | 9,3 (8,3–13,3) | 8,5 (5,9–12,4) | 9,2 (7,3–14,2) | 8,6 (6,4–16,5) | 9,6 (8,7–18,0) |
| | $p_{(КГ-ТЧМТ)}$ | | < 0,0001 | 0,0004 | 0,0005 | 0,00001 | 0,0001 |
| | $p_{(1-е\ сутки\ ТЧМТ-сутки)}$ | | | 0,5194 | 0,8810 | 0,8703 | 0,9691 |
| Эндотелин-1, пмоль/л | $\bar{X} \pm m$ | 0,20 ± 0,03 | 0,34 ± 0,07 | 0,40 ± 0,04 | 0,46 ± 0,08 | 0,57 ± 0,10 | 0,59 ± 0,13 |
| | Me (LQ-UQ) | 0,22 (0,09–0,29) | 0,20 (0,15–0,35) | 0,33 (0,25–0,50) | 0,35 (0,20–0,60) | 0,54 (0,24–0,78) | 0,30 (0,19–0,90) |
| | $p_{(КГ-ТЧМТ)}$ | | 0,4075 | < 0,0001 | 0,0022 | 0,0011 | 0,0533 |
| | $p_{(1-е\ сутки\ ТЧМТ-сутки)}$ | | | 0,4925 | 0,2411 | 0,0572 | 0,0793 |

0,01; НСЕ с ГСО_{легких} — $r = 0,316$ при $p < 0,03$; НСЕ с ГСО_{мозга} — $r = 0,451$ при $p < 0,002$; НСЕ с исходом ($r = 0,392$ при $p < 0,01$). Таким образом, НСЕ в выделенный период времени в отличие от S100 была более чувствительна к формированию ГСО_{мозга}, чем ГСО_{легких}. Установлено, что увеличенные уровни НСЕ связаны с ишемическим повреждением головного мозга у септических пациентов [19]. У 135 пациентов с заболеваниями легких были выявлены значимые различия в уровнях НСЕ при делении на группы: у мужчин его уровни были выше, чем у женщин; у пациентов с ВИЧ — выше, чем у неинфицированных; у пациентов с альвеолярными инфильтратами — выше, чем у больных с нормальными рентгенограммами легких. Было получено заключение, что повреждение нервных или нейроэндокринных клеток легких и гипоксия играют роль в увеличении НСЕ [5].

Динамика ЭТ-1 в подгруппах ГСО-1 и ГСО-0 существенно не различалась, однако уровень белка был в целом выше в подгруппе ГСО-1, чем в подгруппе ГСО-0. Из-за значительного разброса значений ЭТ-1 в подгруппах значимыми различия были только на 4-е сутки периода наблюдений. При этом ЭТ-1 в подгруппе ГСО-0 по отношению к КГ был выше только как тенденция, а в подгруппе ГСО-1 превышал контрольные значения с 4-х по 14-е сутки ($p < 0,01$). Корреляционный анализ ЭТ-1 и ГСО с 3-х по 7-е сутки показал преимущественное влияние на уровень его развития ГСО_{легких} в меньшей степени — ГСО_{мозга}. Так, были установлены связи ЭТ-1–ГСО_{легких}: $r = 0,428$ при $p < 0,001$; ЭТ-1–ГСО₀₁: $r = 0,386$ при $p < 0,01$, ЭТ-1–ГСО_{мозга}: $r = 0,270$ при $p = 0,025$. Уровень ЭТ-1 был значимо связан и с объемом поражения легких: $r = 0,586$ при $p < 0,0001$ (при ранжировании пневмоний по тяжести: 0 — нет, 1 — сегментарная; 2 — полисегментарная; 3 — долевая; 4 — тотальная). После 4-х суток также становилась значимой корреляция ЭТ-1 с исходом ($r = 0,443$ при

$p < 0,001$). В последние годы в ряде исследований изучалась патогенетическая роль и диагностическая ценность ЭТ-1 при пневмониях, SIRS и сепсисе [13]. Показано увеличение уровней предшественника ЭТ-1 при пневмониях в зависимости от клинической тяжести. Его уровни были выше у пациентов с неблагоприятными результатами лечения, включая летальные исходы [17, 18]. В группе больных с сепсисом уровень ЭТ-1 коррелировал с тяжестью состояния больных по шкалам APACHE II и SOFA, а также с уровнями прокальцитонина и СРБ [14].

Для всех белков в ROC-анализе не показано значимой прогностической ценности в раннем предсказании развития ГСО. Значения белка S100 варьировали в диапазоне от 0,1 до 2,12 мкг/л; НСЕ — от 4,2 до 60,6 мкг/л; ЭТ-1 — от 0,09 до 1,72 пмоль/л в 1-е сутки после ТЧМТ. Лучшие результаты прогностической модели выявлены для белка S100. Согласно экспертной шкале значений AUC ROC, выявлено среднее качество прогностической модели — площадь под характеристической кривой для белка S100 была $0,689 \pm 1,110$ при $p = 0,097$. Для остальных белков результаты были еще менее удовлетворительными. Эндотелин-1 и НСЕ имели AUC ROC: $0,658 \pm 0,109$ при $p = 0,164$ (среднее качество модели) и $0,597 \pm 0,114$ при $p = 0,394$ (неудовлетворительное качество модели) соответственно.

В связи с тем, что для белка S100 был показан лучший результат в ROC-анализе, его включили в состав комплекса переменных при отборе моделей множественной логистической регрессии раннего прогнозирования ГСО в остром периоде ТЧМТ. В регрессионных моделях с белком S100 варьировали лабораторные и клинические показатели, имевшие значимые корреляции с показателем ГСО₀₁ в 1-ю неделю после травмы: значение шкалы комы Глазго, относительное количество лимфоцитов в крови, лейкоцитарного индекса интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу, количество тромбоци-

Таблица 3. Динамика белков S100, НСЕ и эндотелина-1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы в зависимости от развития гнойно-септических осложнений, Me (LQ-UQ)

| Показатели | Значения показателей в подгруппах ТЧМТ на этапах исследования (сутки) | | | | | |
|----------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Подгруппы | 1-е | 4-е | 7-е | 10-е | 14-е |
| S100, мкг/л | ГСО-0 | 0,40 (0,31–0,71) ⁴ | 0,17 (0,13–0,20) ² | 0,12 (0,10–0,18) | 0,10 (0,08–0,10) | 0,10 (0,07–0,12) |
| | ГСО-1 | 0,59 (0,40–0,88) ⁴ | 0,19 (0,16–0,30) ^{4,а} | 0,19 (0,16–0,27) ^{4,с} | 0,22 (0,16–0,24) ^{4,д} | 0,20 (0,10–0,21) ^а |
| НСЕ, мкг/л | ГСО-0 | 9,30 (7,25–12,55) ¹ | 8,10 (4,95–8,80) | 7,50 (4,60–9,20) ¹ | 7,90 (4,70–8,40) ³ | 9,20 (7,50–9,80) ³ |
| | ГСО-1 | 12,00 (8,90–14,50) ⁴ | 10,00 (6,40–16,90) ⁴ | 13,18 (8,55–24,20) ^{4,б} | 16,50 (8,90–28,10) ^{4,с} | 17,80 (12,25–21,30) ^{4,б} |
| Эндотелин-1, пмоль/л | ГСО-0 | 0,17 (0,11–0,29) | 0,27 (0,23–0,47) ¹ | 0,26 (0,19–0,37) ¹ | 0,26 (0,15–0,60) ¹ | 0,21 (0,13–0,70) ¹ |
| | ГСО-1 | 0,29 (0,19–0,50) ¹ | 0,39 (0,29–0,66) ⁴ | 0,45 (0,33–0,62) ³ | 0,59 (0,47–0,87) ⁴ | 0,41 (0,29–1,40) ³ |

Примечания: статистическая значимость различий подгрупп больных (ГСО-0 и ГСО-1) в сравнении с КГ: ¹ — $p < 0,05$; ² — $p < 0,02$; ³ — $p < 0,01$; ⁴ — $p < 0,001$; между подгруппами без гнойно-септических осложнений (ГСО-0) и с гнойно-септическими осложнениями (ГСО-1): ^а — $p < 0,05$; ^б — $p < 0,02$; ^с — $p < 0,01$; ^д — $p < 0,001$.

тов в литре крови $\times 10^9$, уровни в сыворотке крови С-реактивного белка и С1-ингибитора эстеразы, количество фибриногена плазмы крови. Изменение этих показателей в остром периоде ТЧМТ показано нами ранее [1].

Путем варьирования комбинаций переменных был получен ряд моделей с удовлетворительной (R-квадрат от 0,7 до 0,8) и высокой (R-квадрат $> 0,95$) точностью аппроксимации и выведены соответствующие уравнения множественной регрессии (табл. 4). Методом частотного анализа было определено, что при значении $Y \geq 5$ была высокая вероятность развития инфекционных осложнений, а при $Y < 5$ — низкая их вероятность в остром периоде ТЧМТ. Фактическая точность прогнозирования ГСО в нашем исследовании в 1–2-е сутки после травмы по совокупности переменных 1 и 2 составляла менее 90 %, в то время как для 3-й и 4-й совокупностей была равна 100 %. Несмотря на то, что между показателем ГСО₀₁ и ШКГ в 1-е сутки после травмы была значимая корреляция ($r = -0,362$ при $p = 0,030$), включение в совокупности переменных ШКГ не увеличивало точность аппроксимации; в то время как исключение S100 значительно ухудшало качество прогностических моделей.

Таким образом, раннее прогнозирование развития ГСО с отличным качеством моделей возможно только путем использования комбинаций лабора-

торных показателей в множественном регрессионном анализе.

Список литературы

1. Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А. и др. Белки системы фактора Хагемана в воспалительной реакции острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы // *Общая реаниматология*. — 2010. — VI(4). — С. 10-17.
2. Andresen J., Shafi N., Bryan R. Jr. *Endothelial Influences on cerebrovascular tone* // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 318-327.
3. Chatfield D.A., Brahmabhatt D.H., Sharp T. et al. *Juguloarterial endothelin-1 gradients after severe traumatic brain injury* // *Neurocrit. Care.* — 2011. — Vol. 14, № 1. — P. 55-60.
4. Chen D.Q., Zhu L.L. *Dynamic change of serum protein S100b and its clinical significance in patients with traumatic brain injury* // *Chin. J. Traumatol.* — 2005. — Vol. 8, № 4. — P. 245-248.
5. Collazos J., Esteban C., Fernández A., Genollá J. *Measurement of the serum tumor marker neuron-specific enolase in patients with benign pulmonary diseases* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 150, № 1. — P. 143-145.
6. Dauberschmidt R., Marangos P.J., Zinsmeyer J. et al. *Severe head trauma and the changes of concentration of neuron-specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid* // *Clin. Chim. Acta.* — 1983. — Vol. 131. — P. 165-170.
7. Eto M., Barandier C., Rathgeb L. et al. *Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin Bconvertingenzyme1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen activated protein kinase* // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 89. — P. 583-590.
8. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O. et al. *Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury* // *Shock.* — 2000. — Vol. 22, № 2. — P. 102-107.

Таблица 4. Показатели и уравнения множественной регрессии для различных совокупностей независимых переменных в раннем прогнозировании гнойно-септических осложнений у больных с ТЧМТ

| Показатели регрессионного анализа | Показатели множественной регрессии в зависимости от совокупности независимых переменных | | | |
|---|---|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | С1-ИЭ S100 ФГ | ЛИИ СРБ С1-ИЭ S100 | ЛИИ СРБ С1-ИЭ S100 Тр | Лимф СРБ С1-ИЭ S100 Тр |
| Множественный R | 0,880 | 0,891 | 0,992 | 0,991 |
| R-квадрат (коэф. детерминации) | 0,774 | 0,793 | 0,984 | 0,983 |
| Нормированный R-квадрат | 0,638 | 0,628 | 0,958 | 0,954 |
| Число наблюдений | 34 | 32 | 29 | 26 |
| P-значение | 0,061 | 0,058 | 0,007 | 0,008 |
| Стандартная ошибка оценки | 0,301 | 0,315 | 0,102 | 0,108 |
| 1) $Y = [0,783 - (0,062 \times \text{С1-ИЭ}) - (0,069 \times \text{S100}) + (0,168 \times \text{ФГ})] \times 10$ | | | | |
| 2) $Y = [0,630 - (0,063 \times \text{ЛИИ}) + (0,005 \times \text{СРБ}) - (0,072 \times \text{С1-ИЭ}) - (0,006 \times \text{S100})] \times 10$ | | | | |
| 3) $Y = [-1,054 + (0,089 \times \text{ЛИИ}) + (0,006 \times \text{СРБ}) - (0,050 \times \text{С1-ИЭ}) + (0,232 \times \text{S100}) + (0,004 \times \text{Тр})] \times 10$ | | | | |
| 4) $Y = [1,112 - (0,055 \times \text{Лимф}) + (0,003 \times \text{СРБ}) - (0,073 \times \text{С1-ИЭ}) + (0,063 \times \text{S100}) + (0,003 \times \text{Тр})] \times 10$ | | | | |
| Теоретическая точность распознавания в 1-е сутки последующего развития ГСО, % | 77,4 | 79,3 | 98,4 | 98,3 |

Примечания: при расчете зависимой переменной Y, устанавливающей зависимость между показателем ГСО₀₁, в котором гнойно-септические осложнения ранжированы: 0 — отсутствие осложнений, 1 — развитие осложнений в остром периоде ТЧМТ, использованы независимые переменные: С1-ИЭ — С1-ингибитор эстеразы (мг/дл); S100 — белок S100 (мкг/л); ФГ — количество фибриногена в плазме крови (г/л); ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу; СРБ — С-реактивный белок (мг/л); Тр — количество тромбоцитов в 1 л крови $\times 10^9$; Лимф — относительное количество лимфоцитов в формуле крови; 10 — эмпирический коэффициент для приведения значений Y к целым числам.

9. Kleindienst A., Ross Bullock M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury // *J. Neurotrauma*. — 2006. — Vol. 23. — P. 1185-1200.
10. Kleine T.O., Benes L., Zofel P. Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase in blood serum of acute care patients // *Brain. Res. Bull.* — 2003. — Vol. 61. — P. 265-279.
11. Mayer S.A., Linares G. Can a simple blood test quantify brain injury? // *Crit. Care*. — 2009. — Vol. 13, № 4. — P. 166.
12. McCarron R.M., Chen Y., Tomori T. et al. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 57, Suppl. 11. — P. 133-144.
13. Paulus P., Jennewein C., Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? // *Biomarkers*. — 2011. — Vol. 16. — P. S11-21.
14. Piechota M., Banach M., Irmanski R. et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients // *J. Intensive Care Med.* — 2007. — Vol. 22, № 4. — P. 232-239.
15. Rainey T., Lesko M., Sacho R. et al. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point // *Resuscitation*. — 2009. — Vol. 80, № 3. — P. 341-345.
16. Salonia R., Empey P.E., Poloyac S.M. et al. Endothelin-1 is increased in cerebrospinal fluid and associated with unfavorable outcomes in children after severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. — 2010. — Vol. 27, № 10. — P. 1819-1825.
17. Schuetz P., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis // *Endothelium*. — 2007. — Vol. 14, № 6. — P. 345-351.
18. Schuetz P., Stolz D., Mueller B. et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia // *BMC Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 28, № 8. — P. 22.
19. Van den Boogaard M., Ramakers B.P., van Alfen N. et al. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14, № 3. — P. R81.
20. Lenzlinger, P.M. Markers for cell-mediated immune response are elevated in cerebrospinal fluid and serum after severe traumatic brain injury in humans / P.M. Lenzlinger, V.H. Hans, H.I. Jöller-Jemelka et. al. // *J Neurotrauma*. — 2001 May. — 18(5). — 479-89.

Получено 21.02.13 □

Єпіфанцева Н.Н.^{1,2}, Борщикова Т.І.², Чурляєв Ю.А.^{1,2},
Раткін І.К.¹, Єкімовських А.В.^{1,2}
¹ДОО ДПО «Новокузнецкий державний інститут
удосконалення лікарів» Міністерства охорони здоров'я
Російської Федерації
²ІІДІ загальної реаніматології ім. В.А. Неговського РАМН
(Філія), м. Новокузнецк, Росія

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІЛКА S100, НЕЙРОНСПЕЦИФІЧНОЇ ЄНОЛАЗИ, ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Резюме. У статті надана динаміка зміни білка S100, нейронспецифічної єнолази та ендотеліну-1 у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми (ТЧМТ), а також порівняльна оцінка цих білків у ранньому прогнозуванні розвитку гнійно-септичних ускладнень і результату захворювання. У прогнозуванні результату ТЧМТ дуже гарна якість прогностичної моделі підтверджена для білка S100, гарна якість прогностичної моделі для нейронспецифічної єнолази, виявлена середня якість прогностичної моделі для ендотеліну-1. Для всіх білків не показана значуща прогностична цінність щодо раннього передбачення розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, білок S100, нейронспецифічна єнолаза, ендотелін-1.

Yepifantseva N.N.^{1,2}, Borschikova T.I.², Churlyayev Yu.A.^{1,2},
Ratkin I.K.¹, Yekimovskikh A.V.^{1,2}
¹State Educational Institution of Further Professional Education
«Novokuznetsk State Medical Refresher Institute» of Ministry
of Health of the Russian Federation
²Research Institute of General Reanimatology named after
V.A. Negovsky of Russian Academy of Medical Sciences
(Branch), Novokuznetsk, Russia

PROGNOSTICS VALUE OF S100 PROTEIN, NEURON-SPECIFIC ENOLASE, ENDOTHELIN-1 IN THE ACUTE PERIOD OF SEVERE BRAIN INJURY

Summary. The paper presents the dynamics of the S100 protein, neuron-specific enolase and endothelin-1 level in acute period of severe craniocerebral injury (SCCI), and the comparative evaluation of these proteins in the early prediction of septic complications and disease outcome. In predicting the outcome of SCCI very good quality of prediction model is validated for S100 protein, good quality of prediction model — for neuron-specific enolase, a mean quality prediction model — for endothelin-1. Significant predictive value for early prediction of purulent-septic complications has not been shown for all proteins.

Key words: craniocerebral injury, S100 protein, neuron-specific enolase, endothelin-1.