

Гришанова Т.Г., Вавин Г.В., Григорьев Е.В., Будаев А.В., Евтушенко А.Я.
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 г. Кемерово

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ С ТЯЖЕЛЫМИ ТРАВМАМИ

Проведен анализ результатов лечения 101 пациента с тяжелыми травмами: изолированной черепно-мозговой, сочетанной и сочетанной черепно-мозговой. Установлено, что вследствие первичных и вторичных повреждений мозга образуются и поступают в систему общего кровотока нейронспецифические белки. Это является патогенетическим обоснованием определения данных белков как маркеров первичного и вторичного повреждения головного мозга, объективно свидетельствующих о локализации и степени повреждения тканевых структур мозга. В сочетании с широко используемыми в клинике интегральными шкалами (APACHE II, SAPS II, SOFA, ШКГ) определение маркеров повреждения позволяет повысить объективность констатации функционального состояния ЦНС в посттравматическом периоде, выбрать наиболее адекватный, патогенетически обоснованный и эффективный для оценки результатов лечения комплекс интенсивной терапии и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма; маркеры повреждения мозга; интегральная система оценки тяжести состояния.

Grishanova T.G., Vavin G.V., Grigoryev Ye.V., Budaev A.V., Evtushenko A.Ya.
 Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

PECULIARITIES OF NEURON SPECIFIC PROTEIN CONCENTRATION ALTERATIONS IN SEVERELY TRAUMATIZED PATIENTS

The analysis of 101 severely traumatized patients treatment: isolated craniocerebral trauma, combined trauma and combined craniocerebral trauma. It was established that neuron specific proteins are formed and appear in general blood circulation due to initial and secondary brain damage. This fact is supposed to be a pathogenic rationale of these proteins to be considered initial and secondary brain damage markers that testify objectively localization and degree of brain tissue damage. Combined with other integral scales widely used in clinical practice (APACHE II, SAPS II, SOFA, The Glasgow Coma Scale, GCS) damage markers isolation allows to increase verification objectivity of CNS functional condition in posttraumatic period and to choose the most adequate, pathogenetically substantiated and effective complex of intensive therapy and rehabilitation measures to evaluate treatment results.

Key words: combined craniocerebral trauma; brain damage markers; integral system of patient's state severity evaluation.

Во всем мире травматизм является актуальной медико-социальной проблемой, связанной с неуклонным ростом числа террористических актов, локальных военных конфликтов, техногенных катастроф и автодорожных аварий. Несмотря на ус-

пехи медицины, летальность и инвалидизация пострадавших с тяжелыми травмами остается угрожающе высокой [1, 2]. Это в значительной мере связано с недостаточной информативностью традиционных методов исследования, не отражающих локализацию и степень повреждения ЦНС, нарушение функций которой и является основной причиной неблагоприятных исходов при тяжелых травмах. В настоящее время определение тяжести посттравматического состояния проводится по интегральным шкалам, которые суммой баллов отражают степень полиорганной

Корреспонденцию адресовать:

ГРИШАНОВА Татьяна Григорьевна,
 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.
 Тел/ф.: 8(3842)73-48-56, сот. +7-903-984-28-32.
 E-mail: gtg@kemsma.ru

недостаточности. Однако оценить с помощью шкал вклад структурно-морфологического дефицита конкретной системы в патогенез тяжести посттравматического состояния и, прежде всего, повреждений ЦНС не представляется возможным [3, 4].

Цель исследования — установить возможность использования показателей концентрации нейронспецифических белков в крови для прогноза тяжести и исходов посттравматического состояния.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено у 101 пациента с тяжелыми механическими травмами, возраст которых колебался от 19 до 63 лет и составлял в среднем $38,9 \pm 2,4$ лет. Большую часть пациентов ($n = 89$) составили лица трудоспособного возраста (до 50 лет), преимущественно мужчины ($n = 74$). Контролем служили показатели обследования 20 практически здоровых людей (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 35 до 64 лет (средний возраст $53,2 \pm 2,1$ года).

Все больные были разделены по характеру повреждения на три группы. I группу составили пациенты ($n = 39$) с изолированной черепно-мозговой травмой (ИЧМТ), II группу — больные ($n = 29$) с сочетанной травмой (СТ), III группу — пациенты ($n = 33$) с сочетанной черепно-мозговой травмой (СЧМТ). Независимо от травмы, пациенты были также разделены на группы по исходу заболевания — выжившие ($n = 41$) и умершие ($n = 60$). Наблюдения проводились в течение первых 4 суток с момента поступления в стационар. В сыворотке крови определяли нейронспецифическую енолазу (NSE) и нейроглиальный белок S100B твердофазным, неконкурентным методом. Метод основан на использовании двух видов моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы NSE и S100B. Нейроглиальный белок S100B является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. S100B присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках. Нейронспецифическая енолаза (NSE) — гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного мозга и периферической нервной ткани) [5].

Для оценки тяжести травмы и прогноза пациентов использовались шкалы: комы Глазго (APACHE II,

SAPS II), ежедневной оценки органной дисфункции и эффективности терапии (SOFA).

Материалы исследований подвергнуты статистической обработке [6] с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11).

При обработке данных, имеющих нормальное распределение, применяли методы параметрической статистики: *t*-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Равенство дисперсий оценивали с помощью критерия Левена. Если распределение отличалось от нормального, использовались непараметрические аналоги *t*-критерия Стьюдента: для зависимых выборок — критерий Вилкоксона (*T*), для независимых — критерий Манна-Уитни (*U*). Сравнение частот проводили, используя критерий Пирсона χ^2 . Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Связь считали статистически значимой при достижении уровня статистической значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения концентрации нейронспецифических белков в посттравматическом периоде представлены в таблице 1. Как следует из приведенных данных, в группе пациентов с ИЧМТ максимальное значение концентрации белка NSE отмечается на первые сутки повреждения с последующим снижением к четвертым суткам после травмы. Наименее значительное увеличение концентрации белка NSE было у пострадавших с СЧМТ. Концентрация белков в первые сутки превышала показатели контрольной группы в 2,8 раза. На 2-4 сутки она незначительно снижалась, оставаясь выше контрольных показателей в 2,2 раза.

У больных с СТ увеличение концентрации NSE было менее выражено, чем у пострадавших с СЧМТ. В первые сутки после СТ концентрация NSE превышала исходную в 2,4 раза, что достоверно ниже ($p = 0,02$), чем в группе с СЧМТ. На 2-4 сутки концентрация белка снижалась, но оставалась увеличенной в 1,5 раза по сравнению с контролем.

Аналогичные изменения происходили и с концентрацией белка S100B. Наибольшее повышение концентрации S100B происходило в группе больных с СЧМТ. В первые сутки концентрация S100B в 4 раза превышала показатели контроля. В последующем она продолжала нарастать.

Сведения об авторах:

ГРИШАНОВА Татьяна Григорьевна, ассистент, кафедра патологической физиологии, ГБОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: gtg@kemsma.ru

ВАВИН Григорий Валерьевич, канд. мед. наук, зав. курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: okb-lab@mail.ru

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. курсом анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: grigoriev@mail.ru

БУДАЕВ Алексей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии, ГБОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: kemsma@kemsma.ru

ЕВТУШЕНКО Александр Яковлевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии, ГБОУ ВПО «КемГМА Минздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: president@kemsma.ru

Таблица 1
Динамика концентрации нейронспецифических белков в раннем посттравматическом периоде (М ± т)

Показатели	Группы	К	Посттравматический период (сутки)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	ИЧМТ (n = 39)		13 ± 3,2*	11,8 ± 3,3	9,8 ± 1,9**	9,8 ± 1,9**
	СТ (n = 29)	6,5 ± 1,2 (n = 20)	15,9 ± 4,5*	15,4 ± 1,2*	10,1 ± 2,5	9,6 ± 3,4**
	СЧМТ (n = 33)		18,3 ± 4,2*	17,5 ± 6,8*	15,4 ± 5,5	14,9 ± 5,8*
S100B (нг/мл)	ИЧМТ (n = 39)		374,3 ± 172,7*	547,7 ± 245,3	567,5 ± 132,5	561 ± 233,4**
	СТ (n = 29)	90 ± 12 (n = 20)	301,5 ± 83*	276 ± 130,1	106,6 ± 30	105 ± 31**
	СЧМТ (n = 33)		365,5 ± 121,4*	460,2 ± 163,5	463,7 ± 168,4	455,3 ± 161,3*

Примечание: К - контроль; * p < 0,05 в сравнении с контролем; ** p < 0,05 в сравнении с первыми сутками;

ИЧМТ - изолированная черепно-мозговая травма; СТ - сочетанная травма; СЧМТ - сочетанная черепно-мозговая травма;

NSE - нейронспецифическая енолаза; S100B - нейроглиальный белок.

У пострадавших с СЧМТ, как и в группе ИЧМТ, концентрация S100B в первые сутки была в 4 раза выше контрольной и возрастала в дальнейшем.

В меньшей степени возросла в первые сутки концентрация белка S100B в группе пациентов с СТ, которая на 3-4 сутки не отличалась от контроля.

Таким образом, вне зависимости от характера травмы и конечных результатов интенсивной терапии, концентрации нейронспецифических белков у пострадавших в посттравматическом периоде претерпевают однотипные, однонаправленные изменения. Наиболее выраженное увеличение концентрации нейронспецифических белков наблюдается у пострадавших с СЧМТ.

При сравнении групп выживших и умерших установлено, что концентрация белка NSE в первые сутки после травмы увеличивалась в 2 и 3 раза, соответственно. У оставшихся в живых пациентов на третьи сутки после травмы уровень NSE возвратился к контрольным цифрам, а у умерших — оставался высоким относительно показателей контроля (табл. 2).

Отмечается повышение концентрации белка S100B у выживших на первые сутки в 1,5 раза по сравне-

нию с контрольными показателями, с последующим снижением до нормы к третьим суткам после травмы. В группе умерших идет нарастание концентрации S100B ко вторым суткам в 6,5 раз выше контроля и в последующем держится стабильно высоким. Больные с более высокими показателями погибали на 1-2 сутки после травмы.

Установленные, в зависимости от характера травмы, особенности изменений концентрации нейронспецифических белков имели важное значение для конечных результатов интенсивной терапии. В группе с ИЧМТ в различные сроки посттравматического периода погибли 29 человек, больных с СТ — 14 и с СЧМТ — 17 пациентов. Летальность у пациентов с тяжелыми травмами представлена в таблице 3.

Дальнейший анализ показал, что концентрация нейронспецифических белков, выраженность неврологического дефицита (по шкале ком Глазго) и полиорганной недостаточности (по остальным шкалам) у погибших и выживших пострадавших различались.

В группе пострадавших с ИЧМТ летальность составляла: на 1 сутки — 6,9 %, на 2-е — 13,8 %, на 3-и —

Таблица 2
Концентрация нейронспецифических белков в раннем посттравматическом периоде при благоприятном и неблагоприятном исходах

Показатели	Группы	К	Посттравматический период (сутки)			
			1	2	3	4
NSE (мкг/л)	Выжившие	6,5 ± 1,2	12,4 ± 2,4*	10,0 ± 1,6	8,5 ± 1,7	7,4 ± 1,3**
	Умершие		20,4 ± 2,7*	18,0 ± 3,92*	12,6 ± 1,8*	17,1 ± 3,8*
S100B (нг/мл)	Выжившие	90 ± 12	157 ± 45,5*	113,2 ± 23,5	99,5 ± 13,5	98,1 ± 15,3**
	Умершие		607 ± 94,2*	730 ± 103,4	858 ± 152,1	861 ± 150,3**

Примечание: К - контроль; * p < 0,05 в сравнении с контролем; ** p < 0,05 в сравнении с первыми сутками.

Information about authors:

GRISHANOVA Tatjana Grigorjevna, the assistant, the department of the pathologic physiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: gtg@kemsma.ru

VAVIN Grigoriy Valerievich, candidate of medical sciences, the head of the course of clinical laboratory diagnostics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: okb-lab@mail.ru

GRIGORYEV Yevgeniy Valerievich, doctor of medical sciences, professor, department head of anesthesiology and resuscitation, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: grigoriev@mail.ru

BUDAEV Aleksey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, the department of the pathologic physiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

YEVTUSHENKO Alexander Yakovlevich, doctor of medical sciences, professor, the department of the pathologic physiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: president@kemsma.ru

Таблица 3
Летальность у пациентов с тяжелыми травмами

Группы	Выжившие (чел.)	Умершие (чел.)			
		Всего	1 сутки	2 сутки	3 сутки
ИЧМТ	10	29	2	4	2
СТ	15	14	-	5	-
СЧМТ	16	17	-	10	3

6,9 % и на 4-е — 72,4 %; а неврологический дефицит (шкала Глазго) за сутки до гибели составлял $6,8 \pm 0,5$ баллов, тогда как у выживших — $10,5 \pm 0,6$ баллов ($P_t < 0,001$). Степень выраженности полиорганной недостаточности по шкале SOFA нарастала, и за сутки до гибели составляла $7,5 \pm 0,3$ баллов.

В группе пострадавших с СТ летальность составляла: на 2 сутки — 35,7 %, на 4-е — 64,3 %; а неврологический дефицит (шкала Глазго) за сутки до гибели равнялся $12,5 \pm 1,1$ баллов, тогда как у выживших — $13,8 \pm 1,4$ баллов. Степень выраженности полиорганной недостаточности по шкале SOFA нарастала, и за сутки до гибели составляла $7,5 \pm 0,3$ баллов, у выживших же на 1-е сутки составляла $5,0 \pm 0,7$ баллов и в последующем уменьшалась. При этом у 6 выживших к концу периода наблюдения неврологический дефицит отсутствовал.

У пострадавших с СЧМТ в течение первых 4-х суток после травмы летальность на 2 сутки составляла 58,8 %, на 3-и — 17,6 % и на 4-е — 23,6 %. Неврологический дефицит (шкала Глазго) за сутки до гибели равнялся $4,6 \pm 1,1$ баллам, тогда как у выживших — $14,3 \pm 0,5$ баллов. Степень выраженности полиорганной недостаточности (шкала SOFA) у пострадавших равнялась $9,4 \pm 0,8$ баллам, тогда как у выживших на 1-е сутки составила $4,0 \pm 1,0$ балла.

При анализе летальности среди пациентов в зависимости от начальной тяжести состояния по шкале APACHE II наблюдается четкая линейная связь с тяжестью состояния. «Пороговым» баллом для летальности по оценке шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой травмой можно считать 15 баллов, так как в группе пострадавших с исходной оценкой 15-19 баллов она достигает 39 %, то есть практически средних цифр, наблюдаемых при тяжелой травме [3, 7]. В группах с исходной оценкой 20-29 баллов число умерших пациентов уже превосходит число выживших. Аналогичное распределение частот летальности наблюдается и при оценке тяжести состояния пострадавших по шкале SAPS II. «Порогом» для оцен-

ки прогноза летальности у пациентов можно считать 10 баллов. Как и при оценке по APACHE II, наблюдается линейное нарастание летальности. «Порогом» для оценки прогноза летальности по шкале SOFA у пациентов можно считать 6 баллов. Аналогично с предыдущими шкалами, наблюдается линейная зависимость частоты летальных исходов от тяжести состояния.

При анализе изменений между интегральными шкалами APACHE II, SAPS II, SOFA и повышенными концентрациями белка S100B установлена прямая зависимость (коэффициент корреляции 0,90, 0,96 и 0,98, соответственно). Доля вклада в увеличение риска смертности при повышении концентрации белка NSE > 12,0 мкг/л и белка S100B > 150 нг/мл составляет 11,8 % и 14,0 %, соответственно, тогда как в сочетании с «пороговыми» значениями прогноза летальности по шкалам увеличивают риск до 26,6 % и 34,2 %, соответственно, а сумме двух факторов составляет 60,8 % (табл. 4).

Таблица 4
Доли вклада NSE и S100 в величины риска по APACHE II

Показатели	Фактор NSE	Фактор S100B	Оба фактора
Доля вклада в риск по APACHE II, %	26,6	34,2	60,8
Доля вклада в увеличение риска, %	11,8	14	25,8
Значения, уменьшающие риск	до 6,0	до 100	-
Значения, увеличивающие риск	> 12,0	> 150	-

ВЫВОДЫ:

1. Возрастание концентраций нейронспецифической енолазы и протеина S100B в сыворотке крови являются прогностически значимыми критериями при травмах, сопряженных с первичным повреждением головного мозга. Прогностическими признаками неблагоприятного исхода при изолированной ЧМТ и в сочетании с другими травмами являются более чем двукратное увеличение концентраций нейронспецифической енолазы и протеина S100B в сыворотке крови в первые 24 часа после травмы и отсутствие их нормализации в течение последующих 3-х суток.
2. Оценка тяжести повреждений ИЧМТ и тяжелых сочетанных травм без и в сочетании с ЧМТ при использовании шкал APACHE II, SOFA, SAPS II и Глазго в комплексе с определением маркеров повреждения головного мозга увеличивают достоверность прогнозирования исхода травмы на 60 %.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Качесов, В.А. Интенсивная реабилитация пострадавших с сочетанной травмой: монография /В.А. Качесов. — М., 2007. — 111 с.
2. Щедренок, В.В. Клинико-организационные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы /В.В. Щедренок, И.В. Яковенко, О.В. Могучая. — СПб.: РНХИ им. А.Л. Поленова, 2010. — 435 с.
3. Говоров, В.В. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой /В.В. Говоров, Н.В. Говорова, А.Э. Мангус //Политравма. — 2011. — № 2. — С. 42-47.
4. Wu, A.N.B. Tietz Clinical guide to laboratory tests. 4-th ed. /A.N.B. Wu. — USA: W.B. Saunders Company, 2006. — P. 358-359.
5. Галиева, Г.Ю. Изменения содержания нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей /Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Т.Ю. Бедарева //Бюл. Сибирской медицины. — 2010. — № 4. — С. 38-43.

6. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учеб. пособие /А.Н. Герасимов. – М.: ООО «МИА», 2007. – 480 с.
7. Интегральные системы в оценке прогноза тяжелой политравмы /А.И. Ярощечкий, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко и др. //Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 5(24). – С. 83-91.

