

**ДИАГНОСТИКА ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
УРОВНЯ ПРОТЕИНА S-100В У ПОСТРАДАВШИХ**

Г.А. Файзуллаева

Кыргызская государственная медицинская академия
им. И. К. Ахунбаева, кафедра нейрохирургии,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Цель работы: определение диагностической ценности уровня протеина S-100В в сыворотке крови у пострадавших с ЧМТ легкой степени тяжести.

Материалы и методы: проведено проспективное исследование уровня протеина S-100В в сыворотке крови у 19 пострадавших, получавших консервативное лечение по поводу ЧМТ легкой степени тяжести в клинике нейрохирургии Национального Госпиталя МЗ КР с 2012 по 2017 годы. Всем пострадавшим в приемном отделении проводили клинико-неврологический осмотр, КТ и МРТ головного мозга, электроэнцефалографию. Уровень протеина S-100В в сыворотке крови определяли сразу при поступлении больного, затем повторно – через 24 и 48 часов. Проведен сравнительный анализ данных, полученных при клинико-инструментальном обследовании и уровня протеина S-100В у пострадавших с легкой ЧМТ.

Результаты и их обсуждение: в первые 6 часов с момента травмы увеличение уровня S-100В выше нормальных значений (более 0,105 мкг/л) отмечено у 11 (58%) больных. Повышение уровня S100В в сыворотке крови свидетельствовало о наличии структурного повреждения вещества мозга (его ушибе). У пострадавших с повышенным уровнем S-100В (n = 11) повреждения мозга на КТ выявлены только в 73% случаев, на МРТ – в 100%. При нормальном уровне S-100В (n = 8) патологии вещества мозга на КТ и МРТ не обнаружено.

Зависимости между уровнем S-100В и видом повреждения мозга, локализацией и объемом очага повреждения, наличием переломов костей черепа не выявлено. Также не получено достоверной взаимосвязи между уровнем S100В и изменениями на ЭЭГ ($p > 0,05$).

Выводы: Протеин S100В является высокочувствительным биохимическим маркером повреждения нервной ткани. Повышение уровня S100В в сыворотке крови у пострадавших с легкой ЧМТ может являться дополнительным критерием при определении диагноза ушиба головного мозга.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, биохимические маркеры, протеин S100В.

**ЖАПА ЧЕККЕНДЕРДИН S-100В ПРОТЕИН ДЕНГЭЭЛИН АНЫКТОО ЖОЛУ МЕНЕН
ЖЕҢИЛ БАШ МЭЭ ЖАРААТЫНЫН ДИАГНОСТИКАСЫ**

Г.А. Файзуллаева

И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
нейрохирургия кафедрасы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Эмгектин максаты: Бейтаптардын канындагы S-100В протеин деңгээлинин жеңил баш мээ жараатынын даражасын аныктоодогу баалуулугун талдоо.

Материал жана методдор: Бейтаптардын канындагы S-100В протеин деңгээлин жеңил баш мээ жараатынан жапа чеккен жана консервативдүү дарылоо алган бейтаптарда аныктоо боюнча Улуттук Госпиталдын нейрохирургия клиникасында 2012 жылдан 2017 жылга чейин изилдөө жүргүзүлгөн. Бардык бейтаптарга клиникалык-неврологиялык, мээнин КТ/МРТ изилдөөлөрү жана электроэнцефалография жасалган. S-100В протеин деңгээли бейтаптар клиникага келээри менен, 24 жана 48 сааттан кийин аныкталган. Клиникалык-инструменталдык жана S-100В протеин деңгээлин аныктоодогу алынган жыйынтыктарга салыштырма талдоо берилген.

Натыйжалар жана талкуу: Жарааттан кийинки биринчи 6 саат аралыгында S-100В протеиндин жогорку көрсөткүчтөрү ($> 0,105$ мкг/л) 11 (58%) бейтапта аныкталган. S-100В протеиндин жогорулашы мээнин структуралык зыянга учуроосу (эзилүүсү) бар экендигин белгилеген. S-100В протеиндин жогорку көрсөткүчтөрү табылган бейтаптарда мээнин КТ изилдөөсү 73% жана МРТ изилдөөсү 100% учурда эзилүү өзгөрүүсү бар экендигин көрсөткөн. S-100В протеиндин нормалдык көрсөткүчтөрү аныкталган бейтаптарда КТ жана МРТ изилдөөлөрү эч кандай патологиялык өзгөрүштү тапкан эмес. S-100В протеиндин деңгээли менен ЭЭГ изилдөөсүндөгү аныкталган өзгөрүүлөр ортосунда кандайдыр бир көз карандылык табылган жок ($p > 0,05$).

Жыйынтыктар: S-100B протеин нерв тканынын зыянга учуроосунун жогорку сезимтал биохимиялык маркери болуп саналат. Анын кандагы курамынын жогорулашы жеңил баш мээ жараатында мээ эзилүүсүн тастыктаган кошумча критерий болуусу мүмкүн.

Негизги сөздөр: жеңил баш мээ жарааты, биохимиялык маркер, S100B протеини.

DIAGNOSIS OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY DETECTING S-100B PROTEIN LEVEL IN VICTIMS

G.A. Faizullaeva

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I. K. Akhunbaev,

Dpt. of Neurosurgery,

Bishkek, the Kyrgyz Republic

Resume. Objective: to determine the diagnostic value of protein S-100B level in blood serum at patients with mild head injury.

Material and methods. We conducted prospective assessment of protein S100B level in blood serum at 19 patients, received conservative treatment because of mild head injury at Neurosurgical Clinic of National Hospital for the period of time 2012-2017. All patients underwent clinico-neurological examination, brain CT and brain MRI, electroencephalography (EEG). The level of protein S100B in blood serum was determined at once during patients' admission, then repeated evaluation – in 24 and 48 hours. The comparative analysis of data, received by clinico-instrumental examination and measurement of protein S100B level at patients with mild head injury, was carried out.

Results and discussion. We revealed the increase of protein S100B level higher than normal value (more than 105 tg/l) at 11 (58%) patients during first 6 hours after trauma. The elevation of protein S100B level in blood serum showed that there was structural damage of brain tissue (brain contusion). Brain CT revealed foci of brain injuries only at 73% of patients with increased protein S100B level (n=11 patients), while MRI - at 100%. Brain CT and MRI revealed no pathological areas in brain at patients with normal value of protein S-100e (n=8 patients).

There were no correlations between protein S100B level and type of brain injury, localization and volume of pathological focus and presence of cranial bones fractures. Also there was no significant correlation between protein S-100B level and changes in EEG ($p > 0,05$).

Conclusions. Protein S100B is high-sensitivity biochemical marker of neural tissue damage. The elevation of protein S-100B level in blood serum at patients with mild head injury may be the additional criteria at determining the diagnosis of brain contusion.

Key words: mild head injury, biochemical markers, protein S100B.

Актуальность. Легкая черепно-мозговая травма (ЧМТ) является ведущей в структуре черепно-мозгового травматизма, на ее долю приходится 75-90% всех повреждений головного мозга. Легкая ЧМТ возникает вследствие воздействия травмирующей силы небольшой интенсивности и характеризуется кратковременной утратой сознания, умеренно выраженной общемозговой симптоматикой и легкими неврологическими расстройствами, которые регрессируют в течение нескольких дней. Уровень угнетения бодрствования пострадавших к моменту поступления в стационар соответствует 13-15 баллам по шкале комы Глазго (ШКГ) [2, 3, 5].

К легкой ЧМТ относят сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени. Дифференциальную диагностику сотрясения и ушиба мозга проводят с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного

мозга. Сотрясение мозга – наиболее легкая клиническая форма ЧМТ, при которой отсутствуют структурные повреждения вещества мозга, а все изменения носят функциональный и обратимый характер. На томограммах при сотрясении мозга патологии вещества мозга не выявляют. Ушиб мозга характеризуется наличием морфологических очагов деструкции и структурных повреждений в коре и белом веществе мозга. Примерно у 50% пострадавших с ушибом мозга легкой степени при КТ в веществе мозга выявляют зону пониженной плотности – очаг гемангиопатической посттравматической ишемии или ушиб I вида [1,2]. У ряда больных с ушибом мозга легкой степени изменения на томограммах не обнаруживают, что, вероятно, связано с ограничениями чувствительности метода, так как при патологоанатомических исследованиях у погибших пострадавших выявляют точечные диапедезные

кровоизлияния в белом веществе мозга, для визуализации которых разрешающая способность КТ недостаточна [1-3].

Для уточнения степени тяжести повреждения головного мозга при легкой ЧМТ (сотрясение мозга или его ушиб) определяют уровень специфических биохимических маркеров повреждения нервной ткани. Одним из таких маркеров является протеин S-100 beta (S-100p).

Изучение белков семейства S100В берет свое начало в 1965 году, когда В.В. Мооре впервые выделил из мозга быка специфичный белок, который получил название «S-100P» из-за своей способности растворяться в 100%-ом насыщенном растворе сульфата аммония при нейтральном pH (S – solution (англ.) – растворимый) [12]. Позднее с развитием чувствительных иммунологических методов диагностики протеин S-100 был выделен из мозга отдельных видов млекопитающих, птиц, рептилий и человека. В настоящее время описан 21 белок из группы S100В [4, 15].

S100В – это маленький протеин-димер с молекулярной массой приблизительно 10,5 кД, принадлежащий к семейству кальцийсвязывающих белков. Установлено, что S100В присутствует в клетках центральной и периферической нервной системы, а также в некоторых других органах и тканях (в клетках мозгового слоя надпочечников, поджелудочной железы, в миоцитах и адипоцитах). Содержание протеина S100В в центральной нервной системе значительно превышает концентрацию его в других тканях и составляет 2,8 мкг/мг белка (0,1-0,5% от общего количества белка). В головном мозге белка S100В приблизительно в 104 раз больше, чем в любом другом органе. Содержание S-100 в периферических тканях составляет не более 20 нг/мг. Наибольшее количество белка S-100 (около 85-90% от их общего содержания в нервной ткани) сосредоточено в астроцитах, 10-15% расположено в нейронах, минимальное его количество определяется в олигодендроцитах [4, 15].

До сих пор свойства и роль протеина S100В остаются малоизученными и являются объектом активного изучения биохимиков, биологов и физиологов. Такие особенности белка S-100, как видовая неспецифичность и способность к взаимодействию с ионами Ca^{2+} , свидетельствуют о важной роли данного протеина в регуляции различных внутриклеточных процессов (дифференциации, роста, смерти клеток) и метаболических реакциях нервной ткани [4, 11, 15].

Референсные значения уровня протеина S-100 в сыворотке крови составляют от 0,005 до 0,105

мкг/л. Установлено, что при структурных повреждениях головного мозга различного генеза (инсульт, ЧМТ) и нарушении целостности гематоэнцефалического барьера уровень S100В в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и периферической крови повышается [4, 7, 9-11, 15-20].

Целью нашего исследования явилось определение диагностической ценности уровня протеина S-100В в сыворотке крови у пострадавших с ЧМТ легкой степени тяжести.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование уровня протеина S100В в сыворотке крови у 114 пострадавших, получавших консервативное лечение по поводу ЧМТ легкой степени тяжести в клинике нейрохирургии Национального Госпиталя МЗ КР с 2012 по 2017 годы.

Критериями включения пациентов в исследование были: клиническая картина изолированной ЧМТ легкой степени (уровень угнетения бодрствования 13-15 баллов по ШКГ); возраст пострадавших от 18 до 75 лет; время с момента травмы не более 6 часов; отсутствие признаков алкогольного опьянения. Мужчин было 98 (86,0%), женщин – 16 (14,0%). Средний возраст составил 36 лет.

По линии скорой медицинской помощи с места происшествия доставлены 101 (88,6%) больных, обратились самостоятельно – 11,4%.

Всем пострадавшим в приемном отделении проводили клиничко-неврологический осмотр и КТ головного мозга. По данным КТ оценивали вид и объем очага повреждения мозга, величину латеральной дислокации, состояние базальных цистерн, наличие переломов костей черепа.

Уровень угнетения бодрствования у всех больных соответствовал 15 баллам по ШКГ. Удовлетворительное состояние было у 76 (66,7%) пострадавших, средней тяжести – у 38 (33,3%). Общемозговая симптоматика в виде головной боли, тошноты и рвоты отмечена при поступлении у 100% больных, легкая неврологическая симптоматика в виде анизорефлексии, нистагма, анизокории – у 30 (26,3%).

По данным КТ, повреждения вещества мозга были выявлены у 48 (42,1%) пострадавших. У 45 больных диагностированы субдуральные гематомы малого объема (от 1 до 12 см³), у 12 – эпидуральные гематомы 6 см³ и 25 см³, у 6 – травматическое внутрижелудочковое кровоизлияние объемом 7 см³. Переломы костей свода черепа выявлены у 71 (62,3%) пострадавших.

В течение 24 ч с момента травмы всем пострадавшим также выполняли МРТ головного мозга

и электроэнцефалографию (ЭЭГ). МРТ головного мозга проводили по стандартному протоколу, включающему T1 – и T2 – взвешенные изображения, а также режим FLAIR (с подавлением сигнала от ЦСЖ), позволяющий лучше визуализировать структуры мозга, непосредственно примыкающие к желудочкам. На основании данных ЭЭГ определяли нарушения функциональной электрической активности головного мозга, а также наличие и локализацию очагов пароксизмальной активности.

Уровень протеина S100B в сыворотке крови определяли при поступлении больного в приемное отделение, затем повторно – через 24 и 48 ч методом электрохемилюминесцентного анализа. Данные, полученные при обследовании пострадавших, обрабатывали с помощью пакета прикладных программ SPSS v. 21. Использовали непараметрические методы статистики.

Результаты и их обсуждение

Исходный уровень протеина S100B в сыворотке крови у пострадавших с легкой ЧМТ составил в среднем 0,27 мкг/л (от 0,032 до 1,32 мкг/л). В первые 6 ч с момента травмы увеличение уровня S100B выше нормальных значений (более 0,105 мкг/л) отмечено у 67 пострадавших (58,8%). Обнаружена тенденция к постепенному снижению уровня S100B в сыворотке крови через 24 и 48 ч с момента травмы. Через 24 ч после травмы повышенный уровень S100B был у 29 (25,4%) больных, через 48 ч – у 18 (15,8%).

При обнаружении при КТ повреждений головного мозга (n=48) увеличение исходного уровня S100B выше нормальных значений отмечено у всех пациентов, при нормальной КТ-картине (n=67) – у 31 (27,2%). Уровень S100B у больных с очагами повреждения мозга по КТ составил в среднем 0,495 мкг/л, у пострадавших с нормальной КТ – 0,103 мкг/л.

Выявлена зависимость между уровнем S100B и объемом очага повреждения мозга по данным КТ ($p < 0,05$). У пострадавших с более высоким уровнем S100B на томограммах выявляли очаги повреждения мозга большего объема.

По данным МРТ повреждения вещества мозга выявлены у 65 (57,0%) пострадавших. При анализе данных КТ и МРТ и уровня S100B отмечено, что у 18 пострадавших с нормальной КТ-картиной уровень S100B превышал нормальные значения, а при МРТ у этих больных в режиме FLAIR были выявлены множественные очаги высокой интенсивности в белом веществе обоих больших полушарий, расположенные перивентрикулярно

и в мозолистом теле, соответствующие диффузному поражению вещества мозга. Такие же изменения при МРТ были обнаружены у одного больного с травматическим внутрижелудочковым кровоизлиянием. При отсутствии патологических изменений при МРТ уровень S100B в сыворотке крови оставался нормальным.

При ЭЭГ у всех больных через 24 ч с момента травмы были обнаружены умеренные диффузные изменения электрической активности головного мозга. У 70 (61,4%) пострадавших при ЭЭГ регистрировали пароксизмальную активность.

Зависимости между уровнем S100B и видом повреждения мозга, локализацией и объемом очага повреждения, наличием переломов костей черепа не выявлено. Также не получено достоверной взаимосвязи между уровнем S100B и изменениями на ЭЭГ ($p > 0,05$).

За последние два десятилетия в нейротравматологии значительно возрос интерес к изучению биохимических маркеров повреждения вещества мозга, по уровню которых возможно было бы оценивать степень повреждения нервной ткани и прогнозировать течение и исход ЧМТ. Основными требованиями, предъявляемыми к таким маркерам, являются их коммерческая доступность и относительная простота определения в биологических средах больного. Одним из биохимических маркеров астроглии повреждения нервной ткани является протеин S100B – специфический кальцийсвязывающий белок, который синтезируется главным образом в клетках астроглии [4, 11, 15-20].

В ходе экспериментальных и клинических исследований установлено, что при повреждении мозга (ушиб, гематома) содержание протеина S100B в периферической крови и ЦСЖ увеличивается. Доказана взаимосвязь между уровнем S100B и тяжестью ЧМТ. У пострадавших с ЧМТ тяжелой степени концентрация S100B в биологических средах значительно выше, чем у больных с ЧМТ легкой и средней степени тяжести [4, 7, 9-11, 15, 16, 18].

Обнаружена зависимость между уровнем протеина S100B и изменениями на КТ головного мозга. Увеличение уровня S100B в первые сутки после травмы может свидетельствовать о наличии очагов повреждения мозга, выявляемых при КТ. Нормальный уровень S100B отмечается у пострадавших без патологических изменений на КТ [7, 10, 13, 14, 20].

Некоторые исследователи описывают взаимосвязь между уровнем S100B и объемом очага повреждения мозга – у пострадавших с более высо-

ким уровнем S100B на КТ выявляют очаги повреждения мозга большего объема [9, 13, 17].

Ряд авторов предлагают определять уровень S100B при поступлении всем пострадавшим с ЧМТ, мотивируя это тем, что неврологический осмотр часто может быть затруднен в связи с наличием алкогольного или наркотического опьянения, а проведение КТ головного мозга всем без исключения больным представляет определенные технические трудности [7, 10, 16, 19].

Известно, что у ряда пострадавших с клинической картиной легкой ЧМТ патологических изменений на томограммах головного мозга не обнаруживают, что может быть связано с ограничением метода вследствие малой разрешающей способности аппарата КТ. Наиболее чувствительным методом диагностики у пострадавших с легкой ЧМТ является МРТ головного мозга, при которой возможна четкая визуализация повреждений белого и серого вещества, оценка перивентрикулярных структур и отека мозга. При легкой ЧМТ изменения при МРТ головного мозга обнаруживают у 41-47% пострадавших, при КТ – только у 28,8-34% [1-3, 6, 7, 9].

Недавние исследования показали, что оценка уровня S100B у пострадавших с легкой ЧМТ может помочь в дифференциальной диагностике между сотрясением мозга и его ушибом. При легкой ЧМТ повышение уровня S100B указывает на наличие структурных повреждений вещества мозга (ушиб мозга) и отмечается у 24-38% пострадавших [7, 8, 10].

В нашем исследовании среди пострадавших с легкой ЧМТ и повышенным уровнем S100B в сыворотке крови (n=67) повреждения мозга на КТ выявлены в 83 (72,8%) случаев, на МРТ – 114 (100,0%). Таким образом, повышение уровня S100B у пострадавших с легкой ЧМТ может быть дополнительным критерием при определении диагноза ушиба головного мозга.

Заключение. Увеличение уровня S100B выше нормальных значений отмечается у 58,8% пострадавших с легкой ЧМТ. Протеин S100B является высокочувствительным биохимическим маркером повреждения нервной ткани. Повышение его уровня в сыворотке крови (даже при отсутствии изменений при КТ) свидетельствует о структурном повреждении вещества мозга, что подтверждается данными МРТ. Повышение уровня S100B в сыворотке крови у пострадавших с легкой ЧМТ может являться дополнительным критерием при определении диагноза ушиба головного мозга.

Литература

1. Корниенко В.Н., Васин Н.Я., Кузьменко В.А. Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. - М.: Медицина, 1987. - С. 288.
2. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2000. - С. 568.
3. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Классификация черепно-мозговой травмы // В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. - М. «Антидор», 1998. - Том 1. - С. 47-128.
4. Мамытов М.М., Ырысов К.Б., Мамытова Э.М. Дифференцированный подход в лечении ушибов головного мозга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии (Москва), 2014. - №12. - С. 43-48.
5. Мамытов М.М., Ырысов К.Б., Мамытова Э.М. Нейрохирургические проблемы очаговых поражений головного мозга. - Бишкек: Алтын тамга, 2010. - 190 с.
6. Мамытов М.М., Ырысов К.Б., Мамытова Э.М. Факторы дифференцированного подхода в лечении тяжелых очаговых повреждений головного мозга // Лікарська справа, 2012. - №6. - С. 68-73.
7. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л. Докладная нейротравматология. - М.: Антидор, 2003. - С. 517.
8. Ырысов К.Б., Азимбаев К.А., Ырысова М.Б. Магнитно-резонансная томография в диагностике нейроструктурных нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2016. - №11-2. - С. 126-129.
9. Ырысов К.Б. Значение дополнительных методов исследования при черепно-мозговой травме // I Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». - Баку, Азербайджан. 30-31 марта 2012. - С. 69.
10. Akhtar J.I., Spear R.M., Senac M.O. Detection of traumatic brain injury with magnetic resonance imaging and S-100B protein in children, despite normal computed tomography of the brain // *Pediatr. Crit. Care Med.* - 2003. - Vol. 4 (3). - P. 322-326.
11. Biberthaler P., Mussack T., Wiedemann E. Evaluation of S-100B as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma // *World J. Surg.* - 2001. - Vol. 25 (1). - P. 93-97.
12. de Boussard C.N., Lundin A, Karlstedt D. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury // *J. Rehabil. Med.* - 2005. - Vol. 37. - P. 53-57.
13. Hermann M., Jost S., Kutz S. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography // *J. Neurotrauma.* - 2000. - Vol. 17 (2). - P. 113-122.
14. Ingebrigtsen T., Romner B., Marup-Jensen S. The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study // *Brain Inj.* - 2000. - Vol. 14 (12). - P. 1047-1055.

15. Korfias S., Stranjalis G., Papadimitriou A. Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts // *Curr. Med. Chem.* - 2006. - Vol. 13 (30). - P. 3719-3731.
16. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1965. - Vol. 19. - P. 739-744.
17. Muller K, Townend W, Biasca N. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury // *J. Trauma.* - 2007. - Vol. 62 (6). - P. 1452-1452.
18. Romner B., Ingebrigtsen T., Borgesen S.E. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings // *J. Neurotrauma.* - 2000. - Vol. 17 (8). - P. 641-647.
19. Sedaghat F., Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice // *Hippokratia.* - 2008. - Vol. 12 (4). - P. 198-204.
20. Stranjalis G., Korfias S., Papadimitriou A. Elevated serum S-100B protein as a predictor of failure to short-term return to work or activities after mild head injury // *J. Neurotrauma.* - 2004. - Vol. 21 (8). - P. 1070-1075.