



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО

## (12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2001461

(22) 14.09.2020

(46) Бюл. 166, 2020

(71)(73) Махмадзода Ф.И. (TJ); Рахимов Н.О. (TJ);  
Давлатов М.В. (TJ)

(72) Махмадзода Ф.И. (TJ); Рахимов Н.О. (TJ);  
Давлатов М.В. (TJ)

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЧЕРЕПНО-  
МОЗГОВЫХ ТРАВМ У БОЛЬНЫХ С КРАНИО-  
АБДОМИНАЛЬНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ**

(56) 1. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5.

2. Stefan Moritz, Jan Warnat, Sylvia Bele, Bernhard Martin Graf, Chris Woertgen. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Anesthesiol. 2010 Jan. 22.

3. Feng Cheng, Qiang Yuan, Jian Yang, Wenming Wang, Hua Liu. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. US National Library of Medicine. 04.09.2014.

4. Eric Peter Thelin, Emma Jeppsson, Arvid Frostell, Mikael Svensson, Stefania Mondello, Bo-Michael Bellander, David W. Nelson. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. US National Library of Medicine. 08.09.2016.

5. Manfred Herrmann, Noreen Curio, Stefan Jost, Michael T. Wunderlich, Hans Synowitz, Claus-W. Wallesch. Protein S-100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12671254/>

6. Pelinka L.E, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: Relationship to brain damage and outcome. J Neurotrauma 2004;21:1553–1561.

(57) Изобретение относится к медицине, а точнее к нейрохирургии и абдоминальной хирургии, и может быть использовано для ранней диагностики и прогнозирования черепно-мозговых травм у больных с кранио-абдоминальными повреждениями.

Для этого в первые сутки с момента получения кранио-абдоминальной травмы в сыворотке периферической венозной крови у пострадавших лиц определяют содержание показателей S100β белка и нейроспецифической енолазы. При уровне анализа S100β белка в сыворотке от 2,16 мкг/л до 14,0 мкг/л исход заболевания считается неблагоприятным. При показателях ниже 2,16 мкг/л и динамическое ее снижение, предполагают о положительном течении заболевания.

При уровне анализа NSE в сыворотке от 162 мкг/л до 1050 мкг/л исход заболевания считается неблагоприятным. При показателях ниже 162 мкг/л и динамическое ее снижение предполагают о положительном течении заболевания.

Изобретение относится к медицине, а точнее к нейрохирургии и абдоминальной хирургии, и может быть использовано для прогнозирования черепно-мозговых травм (ЧМТ) у больных с кранио-абдоминальными повреждениями.

Исследования биомаркеров для диагностики различных поражений головного мозга ведутся уже более 20 лет, но в настоящее время идеальный биомаркер так и не найден. Среди биохимических маркеров активно исследуется определение уровня нейроспецифических белков, в частности протеин S100 $\beta$ , нейроспецифическая енолаза (NSE), основной миелиновый белок, мозговой нейротрофический фактор.

Биомаркеры S100 $\beta$  и нейроспецифическая енолаза (NSE), вошли в лабораторную диагностику благодаря своему нейроспецифичности. Белок S100 $\beta$  наиболее изучен и часто используется в качестве маркера повреждения головного мозга в различных исследованиях. Так, его повышение отмечается при инсультах ЧМТ, хронической ишемии головного мозга, сахарном диабете, опухолях головного мозга, перинатальных повреждениях нервной системы [1]. А высвобождение NSE в кровь и период ее полураспада у пациентов, не пораженных ЧМТ, составляет около 24 ч, у пациентов, страдающих от ЧМТ - до 48 ч [2]. Недавние обзоры и метаанализ подчеркивают его свойства как независимого маркера функционального исхода и смертности [3], хотя он уступает S100 $\beta$  [4]. Содержание белка S100 $\beta$  в сыворотке крови в норме составляет менее 0,2 мкг/л. О развитии у пациента церебральных осложнений в послеоперационном периоде свидетельствует его содержание более 0,5 мкг/л в сыворотке крови. Также отмечается, что в сыворотке крови самая минимальная концентрация S100 $\beta$  наблюдается непосредственно перед индукцией в анестезию и значительно увеличивается во время операции, достигая максимальных значений к его окончанию, и затем снижается в первый операционный день. По некоторым данным, уровень этого протеина возвращается к исходному уже через 18 часов после операции.

Известен способ диагностики черепно-мозговых травм течения исходов лечения у пострадавших с ЧМТ. Прогностическим неблагоприятным считается увеличение содержания белка в сыворотке крови >4мкг/л [5]. Максимальная исходная концентрация протеин S100 $\beta$  отмечается у пострадавших с ДАП – в среднем 6,5мкг/л (от 5,2 до 7,9мкг/л) и у больных с очагами ушиба и разможения мозговой ткани - в среднем 3,2мкг/л, L. Pelinka и соавторы обнаружили, что у больных с различными исходами средняя концентрация протеина S100 $\beta$  в первые 24 ч после травмы составила 0,3-1,6мкг/л, с неврологическом дефицитом 1,1-4,9мкг/л, при неблагоприятном исходе 2,0-3,6 мкг/л. Значимый предиктор неблагоприятного исхода ЧМТ – увеличение уровня NSE в сыворотке крови >21,7мкг/л [6].

Цель изобретения прогнозирование черепно-мозговых травм у больных с кранио-абдоминальными повреждениями.

Поставленная цель достигается проведением определения показателей S100 $\beta$  белка и нейроспецифической енолазы NSE в сыворотке крови у больных с кранио-абдоминальными повреждениями.

Задачей настоящего изобретения является разработка способа, позволяющего проводить раннюю диагностику и прогнозирование исхода черепно-мозговых травм у больных с кранио-абдоминальными повреждениями.

Технический результат состоит в том, что способ позволяет проводить быструю скрининговую диагностику, сократить время и упростить методику прогнозирования исхода повреждения в первые сутки с момента её получения.

Технический результат достигается тем, что прогнозирование исхода черепно-мозговых травм у больных с кранио-абдоминальными повреждениями, включает забор крови из локтевой вены, в минимальном объеме 1,5-3,0 мл, натошак. Для количественного определения показателей S100 $\beta$  белка и NSE используется сыворотка крови, анализируемым иммуноферментным методом с применением диагностического набора для ИФА. Результаты исследования выявить тяжесть черепно-мозговых травм, определить показание к неотложной КТ и прогнозировать исход заболевания. При уровне анализа S100 $\beta$  белка в сыворотке от 2,16 мкг/л до 14,0 мкг/л исход заболевания считается неблагоприятным. При показателях ниже 2,16 мкг/л и динамическое ее снижение, предполагает о положительном течении заболевания. Увеличение уровня показателя S100 $\beta$  белка в сыворотке крови говорит о нарастании гематомы, усугублении тяжести черепно-мозговой травмы или вторичного паталогического прогресса ЧМТ.

При уровне анализа NSE в сыворотке от 162 мкг/л до 1050 мкг/л исход заболевания считается неблагоприятным. При показателях ниже 162 мкг/л и динамическое ее снижение предполагает о положительном течении заболевания. Увеличение уровня показателя нейроспецифической енолазы NSE в сыворотке крови говорит о нарастании гематомы, усугублении тяжести черепно-мозговой травмы или вторичного паталогического прогресса ЧМТ.

Указанным способом были обследованы 36 больных, в возрасте 21-56 лет с кранио-абдоминальными травмами легкой степени ЧМТ (n=16), средней (n=14) и тяжелой степени (n=6), госпитализированные в отделении сочетанных травм Национального медицинского центра «Шифобахш». Обследование проводили с соблюдением основных норм биомедицинской этики. Результаты обработаны с использованием пакета прикладных программ Microsoft и Excel Statistica 6.0. Тип исследования ретроспективный. Выборки случайные, одномоментные. Достоверность различия между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона.

Преимущество S100 $\beta$  состоит в том, что он стабилен и относительно не подвержен хранению, изменениям температуры и циклам замораживания-

оттаивания, что значительно облегчает обработку белка и надежность анализов. Другое преимущество S100 $\beta$  заключается в том, что на него не влияет гемолиз в образце, что делает его надежным образцом для использования в острых условиях.

Установлено, что все черепно-мозговые травмы увеличивают уровень S100  $\beta$  в сыворотке, но очаговые повреждения, такие как ушибы головного мозга и субдуральные гематомы, имеют более высокие уровни по сравнению с диффузными повреждениями, а объемы ушибов имеют прямую корреляционную связь с уровнями S100 $\beta$  в сыворотке крови. Это также подчеркивает, что количество пораженной ткани гораздо важнее точного пространственного расположения при оценке повреждения головного мозга с использованием S100 $\beta$ .

Вместе с тем также установлено, что S100 $\beta$  и NSE способны определить степени тяжести травмы, т.е. как показывает исследование, при легкой степени черепно-абдоминальных травм отмечается низкий уровень показателей S100 $\beta$  (0,52 мкг/л до 1,12 мкг/л) и NSE (74,0-121,0 мкг/л), при средней степени тяжести - S100 $\beta$  (1,12 мкг/л до 2,16 мкг/л) и NSE (121,0-162,0 мкг/л) и тяжелом - S100 $\beta$  (2,16 мкг/л до 14,0 мкг/л) и NSE (162,0-1050,0 мкг/л).

Таким образом, при невозможности проведения КТ или МРТ головного мозга и органов брюшной полости у больных с тяжелыми сочетанными черепно-абдоминальными травмами будут эффективнее проведение диагностики и прогнозирование с помощью современных технологий. На основе полученных результатов уровень белка S100 $\beta$  и нейроспецифической енолазы в сыворотке крови имеют высокую чувствительность и специфичность пороговых значений для прогнозирования исхода с тяжелыми сочетанными черепно-мозговыми травмами, что непосредственно позволяет улучшить результаты их лечения.

**Положительными сторонами предложенного способа являются:**

1. Безопасность;
2. Неинвазивность;
3. Высокая чувствительность и специфичность;
4. Ранняя лабораторная оценка тяжести ЧМТ;
5. Отслеживание усугубления или положительного сдвига процесса;
6. Предотвращение осложненных форм заболевания;

### Формула изобретения

Применение белка S100 $\beta$  и нейроспецифической енолазы (NSE) в качестве биомаркера для

прогнозирования черепно-мозговых травм у больных с черепно-абдоминальными повреждениями.

### 7. Прогностическая эффективность.

Изложенное выше находить подтверждение в следующем клиническом наблюдении.

**Пример 1.** Больной А., 35 лет поступил в отделение сочетанных травм Национального медицинского центра «Шифобахш» через 40 минут от момента получения сочетанной черепно-абдоминальной травмы с диагнозом:

Сочетанная черепно-абдоминальная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга легкой степени. Контуживный очаг в правой височной зоне. Повреждение печени. Внутреннее кровоизлияние?

При поступлении результаты показателей уровня S100 $\beta$  белка в сыворотке оказалось 2,01 мкг/л, а показатель NSE 142 мкг/л, что предполагало о положительном течении заболевания. На 3-е и 5-е сутки наблюдалось динамическое снижение обоих показателей.

В динамике состояние пострадавшего стало лучше, что подтверждало предполагаемый прогноз.

**Пример 2.** Пациент З., 29 лет, госпитализирован в отделение сочетанных травм Национального медицинского центра «Шифобахш» через 30 минут от момента получения травмы, с диагнозом: Сочетанная черепно-абдоминальная травма. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. Контуживный очаг в правой теменной области. Повреждение внутренних органов. Внутреннее кровоизлияние?

При поступлении результаты показателей уровня S100 $\beta$  белка в сыворотке оказалось 9,4 мкг/л, а показатель NSE 387 мкг/л (в последующем на 3-е и 4-е сутки наблюдалось динамическое увеличение обоих показателей), что предполагало об высоком риске развития посттравматических осложнений. На фоне лечения больной продолжал жаловаться на головную боль, головокружение, сохранялась неврологическая симптоматика. Диагностирована посттравматическая энцефалопатия. Прогноз подтвердился.

Таким образом, применение предложенного способа является, достаточно простым, неинвазивным и наиболее информативным, для ранней лабораторной оценки тяжести и прогнозирования исхода черепно-мозговых травм у больных с черепно-абдоминальными повреждениями.