

Шарлай К.Ю.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

## Динаміка рівнів нейроавтоантитіл у крові хворих на тяжку черепно-мозкову травму

**Резюме.** *Актуальність.* Як відомо, тяжка черепно-мозкова травма супроводжується розвитком гіпоксії з подальшою загибеллю нервових клітин. Важливу роль у патологічному процесі відіграють автоімунні реакції клітинного і гуморального типу. **Мета роботи:** вивчити вміст у крові автоантитіл до нейроантигенів у хворих на тяжку черепно-мозкову травму. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії в післяопераційному періоді. Контрольну групу становили 20 здорових добровольців. Вміст автоантитіл до мозкових антигенів (основного білка мієліну (МВР), кальційзв'язуючого білка (S-100), нейроспецифічної енолази (NSE) та загального мозкового антигена) визначали методом імуноферментного аналізу на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 14-ту добу після оперативного втручання. **Результати.** Було виявлено, що рівень автоантитіл до основного білка мієліну на 1-шу добу, а також упродовж усього дослідження вірогідно не відрізнявся від рівня здорових добровольців. Концентрація автоантитіл до кальційзв'язуючого білка на 1-шу добу вірогідно не відрізнялась від рівня здорових добровольців, але на 3-тю добу вона збільшилась, різниця між показниками пацієнтів і здорових добровольців була статистично вірогідною. На 5-ту добу відбувалося зниження показників зі збереженням вірогідної різниці. На 7-му та 14-ту добу рівні автоантитіл пацієнтів поступово знижувалися ( $p > 0,05$ ). Рівень автоантитіл до нейроспецифічної енолази на 1-шу добу не перевищував показники здорових добровольців ( $p > 0,05$ ). На 3-тю добу рівень збільшився, досягнувши піка на 5-ту добу, коли різниця порівняно з показниками здорових добровольців була статистично вірогідною. В подальшому відбувалося зниження показників зі збереженням статистично вірогідної різниці. Рівні автоантитіл до загального мозкового антигена на 1-шу добу були підвищені, але вірогідно не відрізнялися від показників здорових добровольців. В подальшому показники зростали, досягнувши піка на 5-ту добу, коли вони статистично різнилися з показниками здорових добровольців. Надалі спостерігалось зниження показників на 7-му та 14-ту добу зі збереженням статистично вірогідної різниці. **Висновки.** Результати нашого дослідження показали, що тяжка черепно-мозкова травма викликає підвищення рівнів специфічних автоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові хворих. Зафіксований високий рівень автоантитіл до нейроспецифічної енолази, білка S-100, загального мозкового антигена і низький — до основного білка мієліну, що дозволяє зробити висновок про те, що саме нейрони і астроглія схильні насамперед до змін та пошкодження, оскільки до їх антигенів активується автоімунний процес.

**Ключові слова:** тяжка черепно-мозкова травма; автоімунні реакції; автоантитіла до нейроантигенів

### Вступ

Тяжка черепно-мозкова травма (ТЧМТ), як і гостре порушення мозкового кровообігу, супроводжується розвитком гіпоксії з подальшою загибеллю нервових клітин. Механізми розвитку патологічного процесу вивчені досить ґрунтовно,

встановлені оборотні і необоротні зміни нервових клітин. Важливу роль у цьому відіграють запальні реакції, каскад прозапальних цитокінів та автоімунні реакції клітинного і гуморального типу [1]. Якщо роль автоімунних реакцій на антигени мозку в розвитку віддалених наслідків перенесе-

ної ТЧМТ не викликає заперечень, то участь автоімунних механізмів у її розвитку в гострій період захворювання визнається не всіма. Автоімунні реакції можуть бути спрямовані проти антигенів різних типів нервових клітин: нейронів, маркером яких є нейроспецифічна енолаза (НСЕ), гліальних клітин, маркером яких є білок S-100, мієлінових оболонки, де маркером є основний білок мієліну. Спрямованість автоімунних реакцій щодо певних нервових клітин при розвитку ТЧМТ вивчена недостатньо.

Висока інвазивність, вартість і не завжди достатня інформативність методів дослідження головного мозку (зокрема, моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) при різній його патології) примусили впроваджувати в клінічну практику дослідження біохімічних й імунологічних маркерів, які дозволили б визначити ступінь ураження головного мозку, прогнозувати вихід [2]. Пошкодження мозку супроводжуються змінами в його нейрохімії і нейроімунології, зокрема зростанням вмісту нейроспецифічних білків та автоантитіл до них. Цей факт і використовується для діагностики пошкодження нервової тканини. До основних маркерів пошкодження мозку відносять білок S-100 (маркер астроцитарної активації), нейроспецифічну енолазу, матричну металопротеїназу 9, фактор von Willebrand і нейтрофільний фактор росту В-типу [3, 4].

Білок S-100 виходить у системний кровотік при пошкодженні гематоенцефалічного бар'єру незалежно від механізму пошкодження головного мозку [5, 6]. Підвищення рівня білка S-100 в сироватці крові тісно корелює з тяжкістю черепно-мозкової травми [7, 8], видом пошкодження мозкової тканини, що виявляється при комп'ютерній томографії (КТ), підвищенням ВЧТ понад 25 мм рт.ст., тяжкістю черепно-мозкової травми і нейропсихічними дисфункціями [9–12], оцінкою стану за шкалою коми Глазго [4, 9, 13–15].

Білок S-100 — астрогліальний білок, особливо великий його вміст в білій речовині мозку і шваннівських клітинах, а також у кардіоміоцитах [16]. НСЕ — гліколітичний нейроспецифічний ізофермент енолази, існує в трьох ізоформах — у, уу і ау [4, 17, 18]. Цей фермент в основному міститься в сірій речовині мозку (особливо багато його в корі) і служить маркером нейронального пошкодження при ЧМТ, епілепсіях, гіпоксії мозку, енцефаліті і пухлинах мозку [4, 16]. Період напіврозпаду НСЕ становить до 2 діб [4].

Тому важливе вивчення автоімунної відповіді організму на пошкодження головного мозку у вигляді підвищених рівнів специфічних автоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові хворих із ТЧМТ, що може свідчити про наявність автоімунного компонента в патогенезі розвитку травматичної хвороби головного мозку.

**Мета роботи:** вивчити вміст у крові автоантитіл до нейроантигенів у хворих на тяжку черепно-мозкову травму.

## Матеріали та методи

Обстежено 40 хворих з ізольованою ТЧМТ, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» у 2015–2016 рр. Контрольну групу становили 20 здорових добровольців віком від 35 до 55 років. При надходженні всі хворі були обстежені за загальноприйнятою схемою, що включає в себе консультацію нейрохірурга та за потреби інших спеціалістів, забір крові та сечі для лабораторного дослідження (клінічні, біохімічні аналізи, коагулограма), проведення ядерно-магнітно-резонансної томографії. Усім дослідженим хворим були проведені ургентні оперативні втручання. Вміст автоантитіл до мозкових антигенів (основного білка мієліну (МВР), кальційзв'язуючого білка (S-100), нейроспецифічної енолази (NSE) та загального мозкового антигена) визначали методом імуоферментного аналізу на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 14-ту добу захворювання після оперативного втручання. Рівень автоантитіл до мозкових антигенів висловлювали в умовних одиницях. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica з визначенням  $M \pm \sigma$  (середня  $\pm$  стандартне відхилення), для оцінки вірогідності відмінностей застосовували t-критерій Стьюдента.

## Результати та обговорення

У 1-шу — 14-ту добу встановлені високі рівні автоантитіл до окремих нейроантигенів. Так, рівень автоантитіл до основного білка мієліну становив на 1-шу добу  $28,1 \pm 3,3$  ум.од. порівняно з  $26,2 \pm 1,1$  ум.од. у здорових добровольців ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

На 3-тю, 5-ту добу його рівень мав тенденцію до зниження і становив  $27,1 \pm 4,7$  та  $26,2 \pm 4,1$  ум.од. На 7-му добу відбувалося його незначне збільшення до  $26,4 \pm 3,7$  ум.од., а потім зниження до

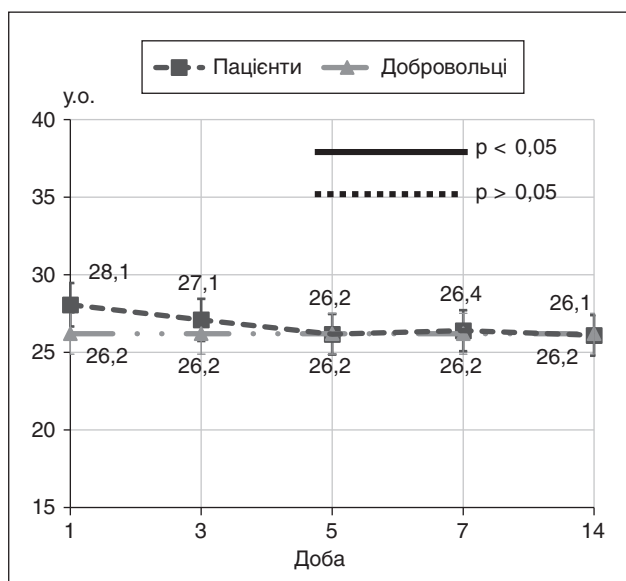
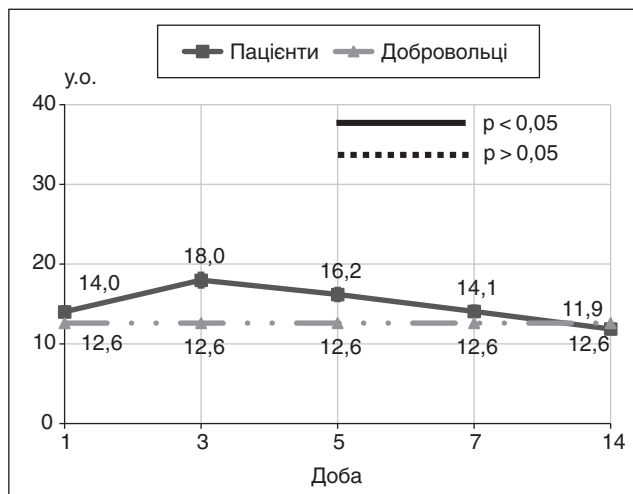
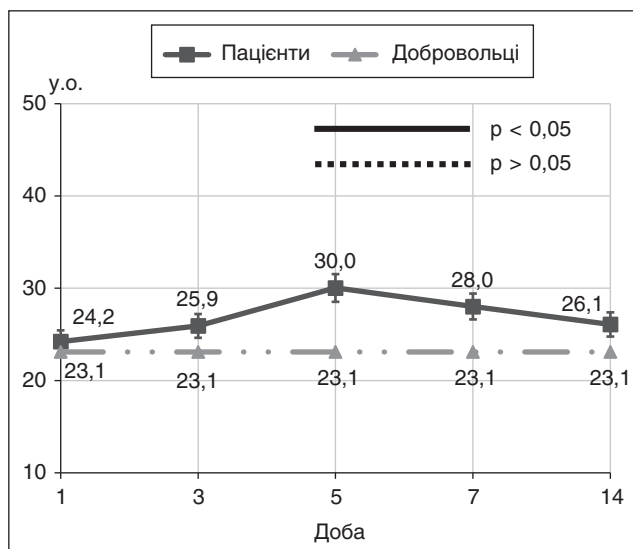


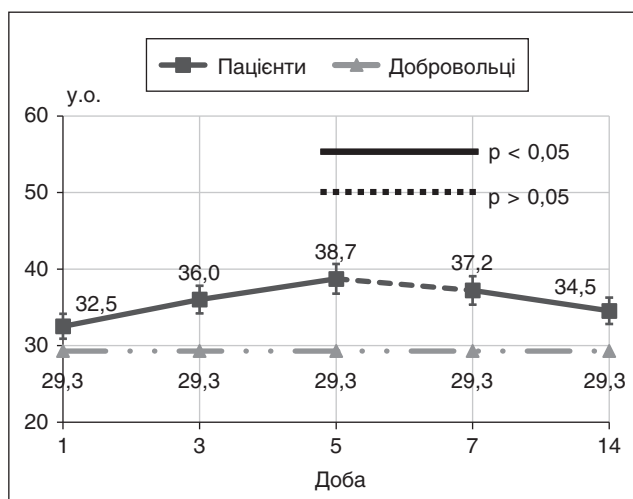
Рисунок 1. Рівень автоантитіл до основного білка мієліну в сироватці крові хворих на ТЧМТ



**Рисунок 2. Рівень автоантитіл до кальційзв'язуючого білка (S-100) в сироватці крові хворих на ТЧМТ**



**Рисунок 3. Рівень автоантитіл до нейроспецифічної енотази в сироватці крові хворих на ТЧМТ**



**Рисунок 4. Рівень автоантитіл до загального мозкового антигена в сироватці крові хворих на ТЧМТ**

26,1 ± 2,8 ум.од. Рівні автоантитіл до основного білка мієліну статистично не відрізнялись від таких у здорових добровольців на кожному з етапів.

Кардинально інша ситуація спостерігалась серед показників інших нейроавтоантитіл. На 1-шу добу рівень автоантитіл до кальційзв'язуючого білка перевищував рівень здорових осіб (12,6 ± 0,9 ум.од.) і становив 14,0 ± 3,2 ум.од. (p > 0,05) (рис. 2).

На 3-тю добу він збільшився до 18,0 ± 2,6 ум.од., різниця між показниками пацієнтів і здорових добровольців була статистично вірогідною. На 5-ту добу відбувалося зниження показників (16,2 ± 2,4 ум.од.) зі збереженням вірогідної різниці. На 7-му та 14-ту добу рівні автоантитіл пацієнтів поступово знижувалися — відповідно до 14,1 ± 2,3 та 11,9 ± 1,6 ум.од. (p > 0,05).

Рівень автоантитіл до нейроспецифічної енотази на 1-шу добу не перевищував показники здорових добровольців (23,1 ± 1,4 ум.од.) і становив 24,2 ± 1,8 ум.од. (p > 0,05) (рис. 3).

На 3-тю добу рівень збільшився до 25,9 ± 3,1 ум.од., досягши піка на 5-ту добу (30,0 ± 2,3 ум.од.), коли різниця порівняно з показниками здорових добровольців була статистично вірогідною. В подальшому відбувалося зниження показників зі збереженням статистично вірогідної різниці: на 7-му добу рівні становили 28,0 ± 2,4 ум.од. та 26,1 ± 2,3 ум.од. — на 14-ту добу.

Рівні автоантитіл до загального мозкового антигена на 1-шу добу були підвищені, але вірогідно не відрізнялися від показників здорових добровольців (29,3 ± 1,2 ум.од.) і становили 32,5 ± 1,8 ум.од. (рис. 4).

У подальшому показники зростали і на 3-тю добу становили 36,0 ± 2,6 ум.од., досягши піка на 5-ту добу (38,7 ± 2,6 ум.од.), коли вони статистично різнилися з показниками здорових добровольців. Надалі спостерігалось зниження показників до 37,2 ± 2,1 ум.од. на 7-му добу та 34,5 ± 3,2 ум.од. на 14-ту добу зі збереженням статистично вірогідної різниці.

## ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження показали, що ТЧМТ викликає напруження стресорних та імунітологічних механізмів в організмі пацієнта. Це підтверджується наявністю підвищених рівнів специфічних автоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові хворих із ТЧМТ. Зафіксований високий рівень автоантитіл до нейроспецифічної енотази, білка S-100, загального мозкового антигена і низький — до основного білка мієліну. Це дозволяє зробити висновок про те, що саме нейрони й астроглія схильні насамперед до змін та пошкодження, оскільки до їх антигенів активується автоімунний процес. Тому в подальшому необхідно враховувати наявність автоімунного компонента в патогенезі розвитку травматичної хвороби головного мозку, який може негативно впливати на тяжкість перебігу ТЧМТ, її наслідки і летальність.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Содержание нейроаутоантител в крови больных при геморрагическом и ишемическом мозговом инсульте / Лиственный Н.И., Бельская Л.Н., Глоба М.Б. [и др.] // *Український неврологічний журнал*. — 2014. — № 3–4. — С. 103–104.
2. Диагностика и мониторинг нейронального повреждения при тяжелой черепно-мозговой травме / М.А. Молдованов, В.Е. Клименко, А.В. Полещук [и др.] // *Общая реаниматология*. — 2010. — Т. VI, № 1. — С. 17–21.
3. Early biomarkers of stroke / M.A. Reynolds, H.J. Kirchick, J.R. Dahlen [et al.] // *Clinical Chemistry*. — 2003. — Vol. 49, № 10. — P. 1733–1739.
4. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders / J.E. Lima, O.M. Takayanagui, L.V. Garcia [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2004. — Vol. 37. — P. 19–26.
5. S-100 Proteins in the human peripheral nervous system / Gonzalez-Martinez T., Perez-Pinera P., Diaz-Esnal B., Vega J.A. // *Microsc. Res. Techniq.* — 2003. — Vol. 60(6). — P. 633–638.
6. De Kruijk J.R. Prediction of posttraumatic complaints after mild traumatic brain injury. Early symptoms and biochemical markers / De Kruijk J.R., Leffers P., Menheere P.P. [et al.] // *J. Neural. Neurosurg. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 73(6). — P. 727–732.
7. Woertgen C. Early S-100B serum level correlates to quality of life in patients after severe head injury / Woertgen C., Rothoel L.D., Brawanski A. // *Brain Injury*. — 2002. — Vol. 16(9). — P. 807–816.
8. Biberthaler P. Evaluation of S-100b as a specific marker for neuronal damage due to minor head trauma / Biberthaler P., Mussack T., Wiedemann E. [et al.] // *World J. Surg.* — 2001. — Vol. 25(1). — P. 93–97.
9. Unden J. Serum S100B levels in patients with epidural haematomas / Unden J., Bellner J., Astrand R., Romner B. // *Brit. J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 19(1). — P. 43–45.
10. Pelinka L.E. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome / Pelinka L.E., Kroepfl A., Leixnering M. [et al.] // *J. Neurotrauma*. — 2004. — Vol. 21(11). — P. 1553–1561.
11. Mussack T., Biberthaler P., Wiedemann E. et al. S-100b as a screening marker of the severity of minor head trauma (MHT) — a pilot study / Mussack T., Biberthaler P., Wiedemann E. [et al.] // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2000. — Vol. 76. — P. 393–396.
12. Rasmussen L.S. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery — time profile and correlation with cognitive dysfunction / Rasmussen L.S., Christiansen M., Eliassen K. [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2002. — № 46(5). — P. 547–551.
13. Kruijk J.R. S-100 Band neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients / De Kruijk J.R., Leffers P., Menheere P.P. [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2001. — Vol. 103(3). — P. 175–179.
14. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Константинова Н.А. [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2005. — Т. 105(8). — С. 36–40.
15. Snyder-Ramos S.A. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients / Snyder-Ramos S.A., Gruhlke T., Bauer H. [et al.] // *Anaesthesia*. — 2004. — Vol. 59(4). — P. 344–349.
16. Kecskes Z. NSE and S100 after hypoxia in the newborn pig / Z. Kecskes, K.R. Dunster, P.B. Colditz // *Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P. 953–957.
17. Neuron specific enolase (NSE): A valuable prognostic factor of central nervous system dysfunction following cardiac surgery / E.A. Konstantinou, K. Venetsanou, A.P. Mitsos [et al.] // *British Journal of Anaesthetic & Recovery Nursing*. — 2008. — Vol. 9, № 1. — P. 22–28.
18. Neuron-Specific Enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children / R.P. Berger, M.C. Pierce, S.R. Wisniewski [et al.] // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109, № 2. — P. 31.

Отримано 30.09.2017 ■

Шарлай Е.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

## Динамика уровней нейроаутоантител в крови пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

**Резюме. Актуальность.** Как известно, тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается развитием гипоксии с последующей гибелью нервных клеток. Важную роль в патологическом процессе играют аутоиммунные реакции клеточного и гуморального типа. **Цель** работы — изучить содержание в крови аутоантител к нейроантигенам у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. **Материалы и методы.** Обследовано 40 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии в послеоперационном периоде. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Содержание аутоантител к мозговым антигенам (основному белку миелина (МВР), кальцийсвязывающему белку (S-100), нейроспецифической энлазе (NSE) и общему мозговому антигену) определяли методом иммуноферментного анализа на 1-е, 3-и, 5, 7, 14-е сутки после оперативного вмешательства

**Результаты.** Было обнаружено, что уровень аутоантител к основному белку миелина (МВР) на 1-е сутки, а также на протяжении всего исследования достоверно не отличался от уровня здоровых добровольцев. Концентрация аутоантител к кальцийсвязывающему белку (S-100) на 1-е сутки достоверно не отличалась от уровня здоровых добровольцев, но на 3-и сутки она увеличилась, и разница между показателями пациентов и здоровых добровольцев была статистически достоверной. На 5-е сутки происходило снижение показателей с сохранением достоверной разницы. На 7-е и 14-е сутки уровни аутоантител пациентов постепенно снижались ( $p > 0,05$ ). Уровень аутоантител к нейроспецифической энлазе на 1-е сутки не превышал показатели здоровых добровольцев ( $p > 0,05$ ). На 3-и сутки уровень увеличился, достигнув пика на 5-е сутки, когда разница по сравнению с показателями здоровых добровольцев была статистически

достоверной. В дальнейшем происходило снижение показателей с сохранением статистически достоверной разницы. Уровни аутоантител к общему мозговому антигену на 1-е сутки были повышены, но достоверно не отличались от показателей здоровых добровольцев. В дальнейшем показатели росли, достигнув пика на 5-е сутки, когда они статистически отличались от показателей здоровых добровольцев. В дальнейшем наблюдалось снижение показателей на 7-е и 14-е сутки с сохранением статистически достоверной разницы. **Выводы.** Результаты нашего исследования показали, что тяжелая черепно-мозговая

травма вызывает повышение уровней специфических аутоантител к мозговым антигенам в сыворотке крови больных. Зафиксирован высокий уровень аутоантител к нейроспецифической энлазе, белку S-100, общему мозговому антигену и низкий — к основному белку миелина, что позволяет сделать вывод о том, что именно нейроны и астроглия склонны в первую очередь к изменениям и повреждениям, поскольку к их антигенам активируется аутоиммунный процесс.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма; аутоиммунные реакции; аутоантитела к нейроантигенам

K.Yu. Sharlai

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Dynamics of levels of neuroautoantibodies in the blood of patients with severe traumatic brain injury

**Abstract. Background.** As you know, severe traumatic brain injury is accompanied by the development of hypoxia with the subsequent death of nerve cells. The autoimmune reactions of the cellular and humoral type play an important role in the pathological process. The purpose of the work was to study the content of autoantibodies to brain antigens in the blood of patients with severe traumatic brain injury. **Materials and methods.** 40 patients with isolated severe traumatic brain injury were examined in the postoperative period. The control group consisted of 20 healthy volunteers. The content of autoantibodies to brain antigens (myelin basic protein (MBP), S-100 protein, neurospecific enolase (NSE) and heterophile brain antigen) was determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay on days 1, 3, 5, 7, 14 after operative intervention. **Results.** It was found that the level of autoantibodies to the MBP on day 1, as well as throughout the study, did not significantly differ from that of healthy volunteers. The concentration of autoantibodies to protein S-100 on day 1 was not significantly different from that of healthy volunteers, but on day 3 it increased, the difference between patients and healthy volunteers was statistically significant. On day 5, there was a decrease in the indicators with a significant difference. On days 7 and 14, the levels of autoantibodies in patients gradu-

ally decreased ( $p > 0.05$ ). The level of autoantibodies to the neuronspecific enolase on day 1 did not exceed the values of healthy volunteers ( $p > 0.05$ ). On day 3, the level increased reaching the peak on day 5, when the difference in comparison with healthy volunteers was statistically significant. In future, there was a decrease in the indicators with the preservation of statistical reliability. The levels of autoantibodies to the heterophile brain antigen on day 1 were elevated, but did not significantly differ from those of healthy volunteers. Subsequently, the figures increased reaching a peak on day 5, when they statistically varied from healthy volunteers. Afterwards, there was a decrease in the indicators on days 7 and 14, with a statistically significant difference remaining. **Conclusions.** The results of our study showed that severe traumatic brain injury causes elevated levels of specific autoantibodies to brain antigens in the blood serum of patients. A high level of autoantibodies to neurospecific enolase, protein S-100, heterophile brain antigen, and a low level to the myelin basic protein have been recorded. This allows us to conclude that neurons and astroglia are prone primarily to changes and damage, since an autoimmune process is activated to their antigens.

**Keywords:** severe traumatic brain injury; autoimmune reactions; antibodies to brain antigens