

NEUROMARKERIŲ S100B IR NSE REIŠMĖ VERTINANT PACIENTŲ, PATYRUSIŲ GALVOS SMEGENŲ TRAUMĄ, MIRTINGUMO IR BAIGČIŲ PROGNOZĘ

Alina Vilké^{1,2}, Vilma Traškaitė², Diana Bilskienė², Indrė Jarutienė², Vaiva Skaraitė²,
Rimantas Vilcinis^{1,3}, Arimantas Tamašauskas^{1,3}, Andrius Macas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neuromokslų institutas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurochirurgijos klinika

Raktažodžiai: galvos smegenų trauma, neuromarkeriai, mirtingumo prognozė, baigčių prognozė, S100B, neuronų specifinė enolazė.

Santrauka

Įvadas. Galvos smegenų trauma (GST) – tai heterogeninė pataloginė būklė, pasireiškianti plačiu klininių simptomų spektru. Pacientų, patyrusių GST, prognozės vertinimas tampa neatsiejama klinikinės priežiūros dalimi, dėl didelės tokių pacientų baigčių įvairovės. Klinikinėje praktikoje žinomi keli smegenims specifiški biocheminiai žymenys, tačiau daugiausia naudojami ir iširti žymenys S100B baltymas ir NSE (neuronų specifinė enolazė), kurie ir pasirinkti nustatyti pacientų, patyrusių GST, mirtingumo ir baigčių prognozė. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti žymenų S100B ir NSE prognostines galimybes, vertinant mirtingumą ir ilgalaikį išgyvenamumą pacientams po GST.

Metodika. Prospektyvinis stebėjimo tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose, Anesteziologijos klinikoje, tiriant Neurochirurgijos klinikos pacientus, kurie pateko į ligoninę dėl galvos smegenų traumos nuo 2013 iki 2017 metų. Tiriamųjų grupę sudarė 183 suaugę pacientai, kuriems reikėjo atlikti skubią operaciją dėl GST. Neuromarkerių ištyrimui pacientų kraujo mėginiai buvo imami keturis kartus: iš karto pacientui patekus į ligoninę (N1), po stacionarizavimo praėjus 24 val. (N2), 48 val. (N3) ir 72 val. (N4). Visos p reikšmės < 0,05 laikomos statistiškai reikšmingomis.

Rezultatai. Kiekvieno tiriamosios grupės paciento

kraujo mėginiuose buvo matuojamos ir lyginamos tarpusavyje abiejų neuromarkerių S100B baltymo ir NSE vidutinės koncentracijos. Taip pat abiejų neuromarkerių koncentracijos visuose keturiuose kraujo mėginiuose buvo lyginamos tarp išgyvenusiųjų po GST ir mirusiųjų ligoninėje pacientų. Išmatavus neuromarkerių NSE ir S100B koncentracijas N3 (praėjus 48 val. po stacionarizavimo) ir N4 (praėjus 72 val. po stacionarizavimo) gauti statistiškai reikšmingi abiejų neuromarkerių skirtumai, o N2 (praėjus 24 val. po stacionarizavimo) mėginiuose statistiškai reikšmingas skirtumas gautas tik S100B. Abiejų neuromarkerių koncentracijos visuose keturiuose mėginiuose statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp išgyvenusiųjų ir tiriamųjų, kurie mirė, grupėse. ROC kreivės analizė buvo naudojama išskirti tam tikras neuromarkerių koncentracijos ribas kiekvieno matavimo atveju. Neuromarkerių koncentracijos buvo lyginamos tarp mirusiųjų ligoninėje ir išgyvenusiųjų po GST pacientų.

Išvada. S100B ir NSE žymenys yra patikimi ilgalaikio išgyvenamumo prognostiniai veiksniai pacientams, patyrusiems GST, nors žymuo S100B yra patikimesnis vertinant pacientų mirtingumo ligoninėje prognozė.

Įvadas

Galvos smegenų trauma (GST) – tai heterogeninė pataloginė būklė, apimanti įvairius klininius sutrikimus. Be to, GST išlieka viena iš dažniausių mirties ir negalios priežasčių jaunų žmonių amžiaus grupėje ir socialinė ekonominė GST žala yra labai didelė. Europoje GST patiria daugiau kaip 500 gyventojų iš 100 000, o hospitalizuojama 200 as-

menų iš 100 000 [1]. GST patogenezeje galvos smegenų potrauminis pažeidimas skirstomas į pirminį ir antrinį. Pirminis galvos smegenų potrauminis pažeidimas sukelia funkcinį ir struktūrinį neuronų sužalojimą dėl tiesioginio kinetinio poveikio. Antrinį galvos smegenų potrauminį pažeidimą geriausiai apibūdina neurocheminė patofiziologinė kaskada, kuri apima uždegimą, medžiagų apykaitos pusiausvyros sutrikimą, mitochondrijų funkcijos sutrikimą ir kitus intrakranialinius procesus. Antrinis galvos smegenų potrauminis pažeidimas vystosi kaip atsakas į pirminį žalingą veiksnį ir gali sukelti smegenų edemą bei intrakranialinę hipertenziją, kuri dar labiau apsunkina paciento būklę [2]. Ankstesnėje medicinos literatūroje nurodoma, kad pagrindinė žala galvos smegenims padaroma iš karto po smūgio, tačiau šiuo metu randama vis daugiau įrodymų, kad įvykus galvos smegenų pažeidimui dalis neuronų prarandama vėliau, per kelias ir daugiau valandų po traumos. Lyg ir išlieka galimybė apsaugoti galvos smegenis nuo platesnio pažeidimo ir tikėtis geresnių traumos baigčių [3]. Atlikti neuroprotekcinę agentų tyrimai su gyvūnais neleidžia besąlygiškai teigti, kad jie yra visiškai veiksmingi žmonių populiacijai. Todėl dabartinė galvos smegenų traumos gydymo strategija remiasi antrinės galvos smegenų traumos neuropatofiziologinės kaskados nutraukimu, užkertant kelią dar nepažeistų ląstelių žūčiai arba sumažinant antrinio galvos smegenų pažeidimo apimtį ir sudarant palankias sąlygas neuronų funkcijų regeneracijai. Siekiant šių tikslų, neurologinės būklės stebėseną tampa neatskiriama pacientų su GST gydymo dalis. Be to, dėl sveikatos sutrikimo baigties įvairovės, prognozė tampa neatsiejama pacientų, patyrusių GST, klinikinės priežiūros dalimi [4].

Pasaulyje žinoma ir tiriama nemažai smegenims būdingų biocheminių žymenų, pvz. S100B, neuronų specifinė enolazė (NSE), glialinis fibrilinės rūgšties baltymas, laktatdehidrogenazė, mielino bazinis baltymas, kreatino kinazė-B ir kt. Pacientų po sunkios galvos smegenų traumos mirtingumui ligoninėje prognozuoti buvo pasirinkti S100B ir NSE. Remiantis prieš tyrimą atlikta literatūros apžvalga, šie neurožymenys apibūdinami kaip labiausiai specifiniai ir vertingiausi prognozuojant sveikatos sutrikimo baigtį [5-8]. Prognostinių modelių sukūrimas palengvintų gydytojų galimybes naudoti ribotus medicinos išteklius bendraujant su pacientų artimaisiais, pagerintų sveikatos priežiūrą bei padėtų pamatą ateities medicinos tyrimams [9].

Tyrimo tikslas: įvertinti S100B ir NSE reikšmę prognozuojant pacientų mirtingumą ir ilgalaikį išgyvenamumą po GST. Mirtingumas ligoninėje buvo apibrėžtas kaip pirminė baigtis, o baigtis po 6 ir 12 mėnesių po išrašymo iš ligoninės buvo laikoma antrine baigtimi.

Tyrimo objektas ir metodai

Tyrimo dizainas. Prospektyvinis stebėjimo tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose, Anesteziologijos klinikoje, tiriant Neurochirurgijos klinikos pacientus, kurie pateko į ligoninę dėl galvos smegenų traumos nuo 2013 iki 2017 metų. Regioninės bioetikos sutikimas buvo gautas prieš pradėdant tyrimą (leidimo numeris - BE-2-22).

Populiacija. Tiriamųjų grupę sudarė 183 suaugę pacientai, kuriems reikėjo atlikti skubią operaciją dėl GST. Imties dydis apskaičiuotas taikant statistinę formulę pagal J.Schwarze [10]. Į tyrimą įtraukti tik suaugę GST patyrę pacientai, t.y. pacientai vyresni kaip 18 metų. Pacientai po kardiopulmoninio gaivinimo, nėščiosios ir žindytės bei pacientai - vaikai į tyrimą nebuvo įtraukti. Dėl dalyvavimo tyrime buvo gauti pacientų ar jų artimųjų informuoti sutikimai.

Duomenys ir kriterijai. Pacientų demografiniai duomenys buvo renkami ir dokumentuojami ligos istorijose. Be to, kiekvieno tiriamosios grupės paciento tyrimo duomenys bei gyvybinių funkcijų rodikliai buvo kruopščiai dokumentuojami specialiaame tyrimo protokole. Tiriamųjų pacientų neurologinį ištyrimą atliko gydytojas neurochirurgas. Tiriamųjų sąmonės būklę įvertinta naudojant Glasgow komų skalę (GKS). Pagal GKS neurologinis pažeidimas vertinamas lengvas, kai GKS 15 - 13 balų, vidutiniu - GKS 12 - 9 balai ir sunkiu - GKS 8 - 3 balai. Visiems tiriamiesiems pacientams buvo atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT) ir jos rezultatai įvertinti patyrusio gydytojo radiologo. Tiriamųjų galvos smegenų KT duomenys: pažeidimo tipas ir pusė, hematomo storis (dydis) ir lokalizacija, smegenų kontūzija, smegenų vidurinės linijos dislokacija, smegenų įstrigimas, kaukolės lūžimas buvo renkami ir dokumentuojami pacientų ligos istorijose ir specialiuose kiekvieno tiriamojo tyrimo protokoluose. Kartu buvo dokumentuojamos atliekamos chirurginės operacijos.

Pagrindinis šio tyrimo tikslas - nustatyti žymenų S100B ir NSE įtaką prognozuojant mirtingumą ligoninėje ir ilgalaikį išgyvenamumą pacientams po GST, nes, remiantis literatūros apžvalgos duomenimis, neuromarkeriai S100B ir NSE yra gerai ištirti, labiausiai patikimi ir turi reikšmingą prognostinę vertę [11, 12]. Neuromarkeriams ištirti pacientų kraujo mėginiai buvo imami keturis kartus: iš karto pacientui patekus į ligoninę (N1), po stacionarizavimo praėjus 24 val. (N2), 48 val. (N3) ir 72 val. (N4).

Papildomi duomenys: GKS, sistolinis, diastolinis ir vidurinis neinvazinis arterinis kraujo spaudimas, kraujo įsotinimas deguonimi (saturacija), artimo infraraudoniesiems spinduliams diapazono (AISD) spektroskopijos įvertinimas, ventiliacijos ir oksigenacijos parametrai, kraujo dujų

1 lentelė. Tiriamosios grupės pacientų duomenys
GOS - Glasgow baigčių skalė; N – tiriamųjų skaičius.

Duomenys	N=183 (100 proc.)	p reikš- mė
Lytis n, (proc.)	183 (100 proc.)	0,664
Moterys n, (proc.)	47 (25,7 proc.)	
Vyrai n, (proc.)	136 (74,3 proc.)	
Amžiaus vidurkis	55,31 (±17,193)	0,000
Moterys	62,89 (±17,014)	
Vyrai	52,68 (±16,52)	
Matavimai (pacien- tai), n (proc.)		
Stacionarizavimo metu (N1)	114 (62,29 proc.)	
24 val. po staciona- rizavimo (N2)	107 (58,47 proc.)	
48 val. po staciona- rizavimo (N3)	104 (56,83 proc.)	
72 val. po staciona- rizavimo (N4)	99 (54,1 proc.)	
Pažeidimo pusė, n (proc.)		
Kairė	88 (48 proc.)	
Dešinė	66 (36 proc.)	
Abi pusės	25 (14 proc.)	
Duomenų nėra	4 (2 proc.)	
Pažeidimo tipas, n (proc.)		
Subdurinė hema- toma	94 (51,36 proc.)	
Mišri hematoma	29 (15,84 proc.)	
Intracerebrinė kartu su kita hematoma	19 (10,38 proc.)	
Epidurinė hema- toma	17 (9,28 proc.)	
Poūmė subdurinė hematoma	11 (6,01 proc.)	
Intracerebrinė he- matoma	3 (1,64 proc.)	
Subarachnoidinė hemoragija	2 (1,09 proc.)	
Duomenų nėra	8 (4,4 proc.)	
Baigtys pagal GOS, n (proc.)		
GOS 1 mirtis	49 (26,78 proc.)	
GOS 2 Ilgalaikė vegetacinė būklė	12 (6,56 proc.)	
GOS 3 Sunkus neį- galumas	44 (24,04 proc.)	
GOS 4 Vidutinis neįgalumas	41 (22,40 proc.)	
GOS 5 Pasveikimas	35 (19,13 proc.)	
Duomenų nėra	2 (1,09 proc.)	

tyrimo, bendro kraujo tyrimo bei elektrolitų tyrimų atsakymai buvo registruojami pacientui patekus į ligoninę, perioperaciniu laikotarpiu ir po stacionarizavimo praėjus 24, 48 ir 72 val.

Baigtys. Šio tyrimo metu mirtingumas ligoninėje buvo pirminė baigtis. Antrinė baigtis – ilgalaikis išgyvenamumas po GST ir skubios galvos smegenų operacijos. Glasgow baigčių skalė (angl. *Glasgow Outcome Scale* - GOS) buvo naudojama nustatyti neurologinę būklę išleidžiant pacientą iš ligoninės. Siekiant įvertinti antrines baigtis, informacija apie tiriamosios grupės pacientų būklę buvo rinkta praėjus 6 ir 12 mėnesių po išrašymo iš ligoninės. Deja, atsakomumas į užklausimus buvo mažas (28 proc. ir 26 proc. atitinkamai po 6 ir po 12 mėnesių) dėl netikslių tiriamųjų kontaktinių duomenų, kontaktinių duomenų nebuvimo arba dėl atsako nebuvimo.

Statistinė analizė ir metodai. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį programų paketą SPSS. Prieš pritaikant reikiamą statistinį metodą buvo įvertinami normalieji kintamieji. Šiame straipsnyje kiekybiniai kintamieji išreikšti mediana ir interkvartiliniu pločiu ar vidutiniu standartiniu nuokrypiu (SN). Kokybiniai kintamieji išreikšti dažniu ir procentais. Statistiniams skaičiavimams buvo naudojami Stjudent'o (t) testas, Pearson'o chi kvadrato (χ^2) testas ir Mano - Vitnio testas.

ROC kreivės (angl. *Receiver operating characteristic*) analizė buvo naudojama paskirstyti pacientus į mirusių ir išgyvenusių grupes. Ploto po ROC kreive matavimai buvo reikalingi nustatyti ribines reikšmes pacientų klasifikacijai. ROC kreivės analizė buvo naudojama išskirti tam tikras

2 lentelė. Bendras mirtingumas ir ilgalaikis išgyvenamumas

Baigtys	Po 6 mėnesių	Po 12 mėnesių
Išgyveno	44 (24,0 proc.)	37 (20,2 proc.)
Mirė	46 (25,1 proc.)	49 (26,8 proc.)
Duomenų nėra	93 (50,8 proc.)	97 (53,0 proc.)
Iš viso	183 (100 proc.)	183 (100 proc.)

3 lentelė. Vidutinės neurožymens NSE koncentracijos
NSE – neuronų specifinė enolazė; SN – standartinis nuokrypis.

	Vi- dur- kis	SN	1-as in- terkvar- tilius	Me- dia- na	3-ias in- terkvar- tilius
Stacionarizavi- mo metu	19,36	50,60	3,84	7,87	16,97
24 val. po stacio- narizavimo	15,55	30,71	3,56	6,52	13,97
48 val. po stacio- narizavimo	16,51	35,21	3,08	5,26	14,77
72 val. po stacio- narizavimo	16,44	40,53	2,65	4,66	13,83

4 lentelė. Kiekvieno neurožymens NSE matavimo rezultatų palyginimas

NSE – neuronų specifinė enolazė; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

	N2_NSE lyginant su N1_NSE	N3_NSE lyginant su N2_NSE	N4_NSE lyginant su N3_NSE	N3_NSE lyginant su N1_NSE	N4_NSE lyginant su N1_NSE	N4_NSE lyginant su N2_NSE
P reikšmė	0,015	0,048	0,347	0,004	0,000	0,002

5 lentelė. Vidutinės neurožymens S100B koncentracijos

S100B – kalcij surišantis baltymas beta; SN – standartinis nuokrypis.

	Vidurkis	SN	1-as interkvartilius	Mediana	3-ias interkvartilius
Stacionarizavimo metu	87,08	176,50	10,03	21,4	83,09
24 val. po stacionarizavimo	72,49	139,55	7,21	16,55	62,06
48 val. po stacionarizavimo	74,29	181,22	7,21	16,04	48,63
72 val. po stacionarizavimo	51,47	135,13	7,21	11,24	22,96

6 lentelė. Kiekvieno neurožymens S100B matavimo rezultatų palyginimas

S100B – kalcij surišantis baltymas beta; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

	N2_S100B lyginant su N1_S100B	N3_S100B lyginant su N2_S100B	N4_S100B lyginant su N3_S100B	N3_S100B lyginant su N1_S100B	N4_S100B lyginant su N1_S100B	N4_S100B lyginant su N2_S100B
P reikšmė	0,018	0,008	0,002	0,001	0,000	0,000

neuromarkerių ribines reikšmes.

Visos p reikšmės <0,05 laikomos statistiškai reikšmingomis.

Rezultatai

Demografiniai duomenys. Neurožymens buvo ištirti 114 (62 proc.) iš 183 tiriamųjų pacientų. Visi 4 kraujo ėminių tyrimai buvo atlikti 99 pacientams, nes kiti 15 (13 proc.) pacientų per pirmąsias 3 dienas po GST neišgyveno (1 lentelė).

Į tyrimą buvo įtraukti 136 (74,3 proc.) vyrai ir 47 (25,7 proc.) moterys. Vyrų ir moterų skaičius reikšmingai nesiskyrė, nors moterys buvo žymiai vyresnės nei vyrai. Lytis neturėjo esminės įtakos tiriamųjų išgyvenamumui. Išsami informacija apie išgyvenusiuoju ir mirusiųjų pacientų amžių pateikta 2 lentelėje.

Pacientams patekus į Priėmimo ir skubios pagalbos skyrių tiriamųjų grupės GKS mediana buvo 9 su interkvartiliniu plociu [5, 15]. Ši reikšmė reikšmingai nesiskyrė, ly-

ginant su GKS reikšme išrašymo iš ligoninės metu (p=0,510).

88 pacientams (48,08 proc.) buvo pažeista kairioji smegenų pusė, 66 (36,06 proc.) – dešinioji, o 25 (13,6 proc.) pacientai patyrė abipuses traumas. Duomenų apie 4 pacientus trūko. Dažniausia GST buvo subdurinė hematoma – 94 pacientams (51,36 proc.).

Pagal GOS 49 pacientai mirė ligoninėje, o mirtingumas ligoninėje po sunkios GST ir operacijos buvo 26,78 proc. Duomenų apie 2 pacientus negauta. Tiriamosios grupės pacientams buvo įvertintas bendras mirtingumas ir ilgalaikis išgyvenamumas per 6 ir 12 mėnesių po išrašymo iš ligoninės, apskaičiuotas numatomas bendras mirtingumas ir ši informacija pateikta 2 lentelėje.

Neurožymenų tyrimas. Neurožymenų (NSE ir S100B) tyrimas buvo atliktas stacionarizavimo metu (N1), praėjus 24 val. (N2), 48 val. (N3) ir 72 val. (N4) po patekimo į ligoninę.

Vidutinė neurožymens NSE koncentracija (vidurkiai ir interkvartiliniai intervalai nurodyti skliausteliuose) pateikta 3 lentelėje. Palyginus visų keturių matavimų rezultatus

nustatyta, kad visi matavimų rezultatai, išskyrus vieną, žymiai skyrėsi vienas nuo kito. Statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta tik tarp N3 ir N4 neurožymens NSE matavimų rezultatų (4 lentelė).

Taip pat buvo matuojama vidutinė neurožymens S100B koncentracija. Gautų rezultatų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai, taip pat vidurkiai ir interkvartiliniai intervalai pateikti 5 lentelėje.

Taip pat tarpusavyje buvo lyginamos neurožymens S100B koncentracijos ir aptikta, kad visos nustatytos vertės statistiškai reikšmingai skiriasi viena nuo kitos (p<0,05) (6 lentelė).

Neurožymens ir mirtingumas ligoninėje. Abiejų neurožymenų visų keturių matavimų koncentracijos buvo palygintos tarp išgyvenusiuoju ir ligoninėje mirusiųjų pacientų (7 lentelė). Nustatytas N3 ir N4 matavimų rezultatų NSE bei S100B ir N2 matavimo rezultatų S100B statistiškai reikšmingas skirtumas. Pirmasis abiejų žymenų matavi-

mas, kuris buvo atliktas stacionarizavimo metu, nebuvo esminis ir reikšmingai nesiskyrė.

Neurožymenys ir ilgalaikis išgyvenamumas. Abiejų neurožymenų koncentracija taip pat buvo lyginama tarp pacientų, kurie mirė ir kurie išgyveno per 6 mėnesius po išrašymo iš ligoninės. Kaip minėta anksčiau, buvusių pacientų arba jų artimųjų atsakomumas į užklausimus buvo labai žemas, todėl gauti rezultatai gali skirtis nuo faktinių. NSE ir S100B koncentracijos, standartiniai nuokrypiai ir p reikšmės pateiktos 8 lentelėje. Gauti rezultatai rodo, kad visi keturi abiejų neurožymenų rodmenys reikšmingai skyrėsi tarp išgyvenusių ir mirusių pacientų.

Toks pat tiriamosios grupės NSE ir S100B koncentracijų stebėjimas bei palyginimas buvo atliktas ir po 12 mėnesių nuo išrašymo iš ligoninės. Rezultatai buvo panašūs, jie pateikti 9 lentelėje.

Iš gautų rezultatų galima daryti prielaidą, kad abu neurožymenys yra vertingi ir patikimi ilgalaikiam išgyvenamumui prognozuoti.

7 lentelė. Neurožymenų koncentracijų palyginimas tarp mirusių ir išgyvenusių pacientų

NSE – neuronų specifinė enolazė; S100B – kalcij surišantis baltymas beta; SN – standartinis nuokrypis; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

		Vidurkis	SN	P reikšmė
N1_NSE	išgyveno	20,2883	58,60911	0,364
	mirė	15,9435	18,08806	
	Iš viso	19,0964	50,75125	
N2_NSE	išgyveno	13,9900	32,08846	0,070
	mirė	19,4171	27,34230	
	Iš viso	15,4788	30,83566	
N3_NSE	išgyveno	12,1529	30,17761	0,001
	mirė	29,2458	45,93689	
	Iš viso	16,4676	35,37559	
N4_NSE	išgyveno	11,8168	31,09761	0,015
	mirė	31,3526	61,08034	
	Iš viso	16,4490	40,74435	
N1_S100B	išgyveno	64,7326	108,36856	0,099
	mirė	148,5148	283,18775	
	Iš viso	87,7171	177,15534	
N2_S100B	išgyveno	43,3635	77,82029	0,035
	mirė	151,3839	219,41979	
	Iš viso	72,9974	140,06932	
N3_S100B	išgyveno	32,7331	56,53423	0,002
	mirė	199,7492	322,10292	
	Iš viso	74,8925	182,00524	
N4_S100B	išgyveno	30,0635	61,13310	0,005
	mirė	123,2378	248,45640	
	Iš viso	51,9309	135,74693	

ROC kreivės analizė. Rezultatai rodo, kad neurožymenys gali būti patikimi mirtingumo ligoninėje ir ilgalaikio išgyvenamumo prognozės rodikliai, tačiau, siekiant pritaikyti šias išvadas klinicinei praktikai, turi būti žinomos faktinės vertės. ROC kreivės analizė panaudota apibrėžti konkrečias ribines vertes kiekvienam NSE ir S100B matavimui bei suskirstyti pacientus į mirtingumo arba išgyvenamumo grupę. Taip pat palyginta kiekvieno neurožymens koncentracija tarp ligoninėje mirusių ir išgyvenusių pacientų. Analizė parodė, kad ne visi matavimai yra svarbūs, nes pačiam pirmajam NSE neurožymens matavimui statistškai reikšmingos ribinės vertės nebuvo (10 lentelė).

Tačiau nustatyta, kad visos vėlesnių NSE matavimų ribinės vertės yra statistškai reikšmingos. ROC kreivės analizės ir NSE ribinių verčių rezultatai pateikti 11 lentelėje ir 1 paveikslėlyje.

Tokią pačią analizę atlikus su S100B neurožymeniu,

8 lentelė. Vidutinių NSE ir S100B koncentracijų palyginimas tarp pacientų, kurie mirė arba išgyveno po išrašymo iš ligoninės per 6 mėnesius

NSE – neuronų specifinė enolazė; S100B – kalcij surišantis baltymas beta; SN – standartinis nuokrypis; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

		Vidurkis	SN	P reikšmė
N1_NSE	išgyveno	19,8565	19,21125	0,015
	mirė	11,5466	19,51304	
	Iš viso	15,6356	19,65961	
N2_NSE	išgyveno	25,1071	28,32262	0,016
	mirė	12,9309	16,71369	
	Iš viso	18,6132	23,48183	
N3_NSE	išgyveno	29,8388	45,41473	0,000
	mirė	9,2497	14,47471	
	Iš viso	18,6412	33,76448	
N4_NSE	išgyveno	33,1735	60,55371	0,008
	mirė	8,3720	11,53475	
	Iš viso	19,1349	42,18437	
N1_S100B	išgyveno	176,6339	286,26233	0,004
	mirė	53,5853	129,20605	
	Iš viso	114,1330	227,69227	
N2_S100B	išgyveno	156,8943	196,51481	0,001
	mirė	35,2994	80,83323	
	Iš viso	92,0437	157,63272	
N3_S100B	išgyveno	191,7869	317,68048	0,003
	mirė	30,4155	67,68328	
	Iš viso	104,0235	232,55868	
N4_S100B	išgyveno	119,7743	248,81821	0,014
	mirė	29,4268	73,95556	
	Iš viso	67,9081	175,57944	

nustatytos statistiškai reikšmingos kiekvieno matavimo ribinės vertės. Rezultatai pateikti 12 lentelėje ir 2 paveikslėlyje.

Aptarimas

Kaip minėta, galvos smegenų trauma (GST) yra viena iš pagrindinių mirties priežasčių visame pasaulyje ir žmo-

9 lentelė. Vidutinių NSE ir S100B koncentracijų palyginimas tarp pacientų, kurie mirė arba išgyveno po išrašymo iš ligoninės per 12 mėnesių

NSE – neuronų specifinė enolazė; S100B – kalcij surišantis baltymas beta; SN – standartinis nuokrypis; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

		Vidurkis	SN	P reikšmė
N1_NSE	išgyveno	19,4381	19,04643	0,022
	mirė	12,3296	21,14867	
	Iš viso	16,1851	20,17794	
N2_NSE	išgyveno	24,6024	27,94476	0,014
	mirė	13,4570	18,10445	
	Iš viso	19,2288	24,16774	
N3_NSE	išgyveno	29,0781	44,70789	0,001
	mirė	9,8619	15,72705	
	Iš viso	19,6513	34,81909	
N4_NSE	išgyveno	32,7142	59,26543	0,009
	mirė	8,5612	12,20932	
	Iš viso	20,3912	43,66202	
N1_S100B	išgyveno	171,7681	282,94932	0,002
	mirė	57,8348	140,46565	
	Iš viso	119,6292	234,33534	
N2_S100B	išgyveno	152,5266	194,40187	0,000
	mirė	36,3526	87,97170	
	Iš viso	96,5141	162,26249	
N3_S100B	išgyveno	185,4933	313,22318	0,004
	mirė	32,7227	73,80250	
	Iš viso	110,5492	240,03717	
N4_S100B	išgyveno	115,6754	244,17610	0,008
	mirė	32,0935	80,64256	
	Iš viso	72,2128	181,88752	

10 lentelė. N1 matavimo NSE ribinė vertė

NSE – neuronų specifinė enolazė; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu.

Neurožymuo	Ribinė vertė (NSE koncentracija kraujo serume)	Išgyveno proc.	Mirė ligoninėje proc.	Iš viso proc.	P reikšmė (Pirsono chi kvadrato (χ^2))
N1_NSE	< 16,4	57,5	17,7	75,2	0,105
	≥ 16,4	15,0	9,7	24,8	
	Iš viso:	72,5	27,4	100	

nės nuolat kenčia nuo šios patologijos, tačiau GST dažnis yra dar didesnis mažas ir vidutines pajamas turinčiose šalyse, kuriose GST dažnis eismo avarijose ir toliau neproporcingai didėja tarp jaunų vyrų [13]. Be to, šias traumas dažnai patiria mažiau išsilavinę asmenys, užimantys žemesnes pareigas, bedarbiai ir asmenys, turintys žemesnį socialinį bei ekonominį statusą. Taigi, socialinis ir ekonominis statusas vaidina vieną iš pagrindinių vaidmenų GST valdyme ir gali kelti tam tikrus sunkumus tolesnio gydymo ir tyrimo metu, įskaitant tolesnį paciento stebėjimą po išrašymo iš ligoninės. Atliekant tyrimą, susidūrėme su šia problema, nes dažnai nebuvo įmanoma susisiekti su buvusiais pacientais ir jų artimaisiais dėl netikslų kontaktinių duomenų arba jų nebuvimo. Nors Europos valstybėse pacientai su negalia po GST gyvena ilgiausiai, svarbu suprasti, kad GST yra nevienalytė ir sudėtinga patologinė būklė, apimanti įvairius klinikinius sutrikimus [14]. Žinoma, GST pasekmės daro įtaką tokie veiksniai kaip amžius ir kitos šalutinės ligos, tad šis nevienalytiškumas apunkina GST prognozavimą. Pacientai po GST atsigauja labai nevienodai, nes kai kuriems išgyvenusiams atsistato visos arba beveik visos funkcijos, tuo tarpu kiti lieka su sunkia negalia. Šis neapibrėžtumas gali kelti neįtikėtiną nerimą pacientams, kitiems šeimos nariams ir gydytojams. Taigi, potrauminiu laikotarpiu pacientų išgyvenamumo prognozavimas yra labai sudėtingas [15].

Pastaraisiais metais mokslininkai ne kartą ieškojo idealių diagnostikos biologinių žymenų, kuriais būtų galima vadovautis GST pradinio ir vidurinio gydymo etapų metu. Įvykus GST, pirminį galvos smegenų sužalojimą sukelia biomechaninis poveikis, o antrinis sužalojimas įvyksta dėl biocheminių kaskadų, kurias sukelia pažeisti neuronai, glijos ląstelės ir kraujagyslės [16]. Neurožymenys turėtų būti naudingi diagnozuojant GST, teikiant informaciją apie GST sunkumą ir prognozuojant baigtį, įskaitant išgyvenamumą [17-19]. Pagrindiniai neurožymenų kriterijai yra didelis specifiskumas ir jautrumas, jų greitas patekimas į kraują, smegenų skystį bei šlapimą [18]. Taip pat svarbu, kad šie neurožymenys išsiskirtų tik po neatitaisomo CNS audinių pažeidimo ir koreliuotų su pažeidimo sunkumo laipsniu ir kad būtų minimalus neurožymenų kintamumas dėl amžiaus ir lyties. Dabar klinikinėje praktikoje yra taikomi keli biologiniai žymenys, tokie kaip baltymas S100B, glijos rūgštinis fibrilinis baltymas (GFAP), neuronų specifinė enolazė (NSE). Be to, intensyviai tiriami smegenų neurotrofinis faktorius (BDNF), neurofilamentinis baltymas (NF), pagrindinis mielino proteinas (MBP), interleukinas-1 (IL-1), interleukinas-6 (IL-6), Tau baltymas, bet jie retai naudojami klinikinėje praktikoje. Tobulėjant medicinos

tyrimams, dedamos pastangos atrasti idealų neurožymenį smegenų pažaidai nustatyti [17, 20-22].

Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti neurožymenų S100B ir NSE įtaką prognozuojant mirtinumą ligoninėje ir ilgalaikį išgyvenamumą. Šie du neurožymenys pasirinkti neatsitiktinai, kadangi jie yra plačiai naudojami ir tiriami kitų neurologų [11]. S100B yra kalcį surišantis baltymas, daugiausia esantis brandžių perivaskuliarinių astrocitų citoplazmoje [23]. S100B gali būti laikomas patikimu gydymo įstaigos diagnostikos neurožymeniu [24], nes dideli S100B baltymo kiekiai yra siejami su prasta GST baigtimi ir koreliuoja su sužalojimo sunkumu [25]. Svarbu pastebėti, kad didesnė

11 lentelė. Neurožymens NSE ribinės vertės N2, N3 ir N4 matavimuose
NSE – neuronų specifinė enolazė; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

Neurožymuo ir matavimo numeris	Ribinė vertė (NSE koncentracija kraujo serume)	Išgyveno proc.	Mirė ligoninėje proc.	Iš viso proc.	P reikšmė (Person'o chi kvadrato (χ^2))
N2_NSE	< 4,36	25,5	1,9	27,4	0,005
	≥ 4,36	48,1	24,5	72,6	
	Iš viso:	73,6	26,4	100	
N3_NSE	< 7,93	55,3	8,7	64,1	0,000
	≥ 7,94	19,4	16,5	35,9	
	Iš viso:	74,8	25,2	100	
N4_NSE	< 5,49	48,5	8,2	56,7	0,015
	≥ 5,50	27,8	15,5	43,3	
	Iš viso:	76,3	23,7	100	

12 lentelė. Neurožymens S100B ribinės vertės N2, N3 ir N4 matavimuose
S100B – kalcį surišantis baltymas beta; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

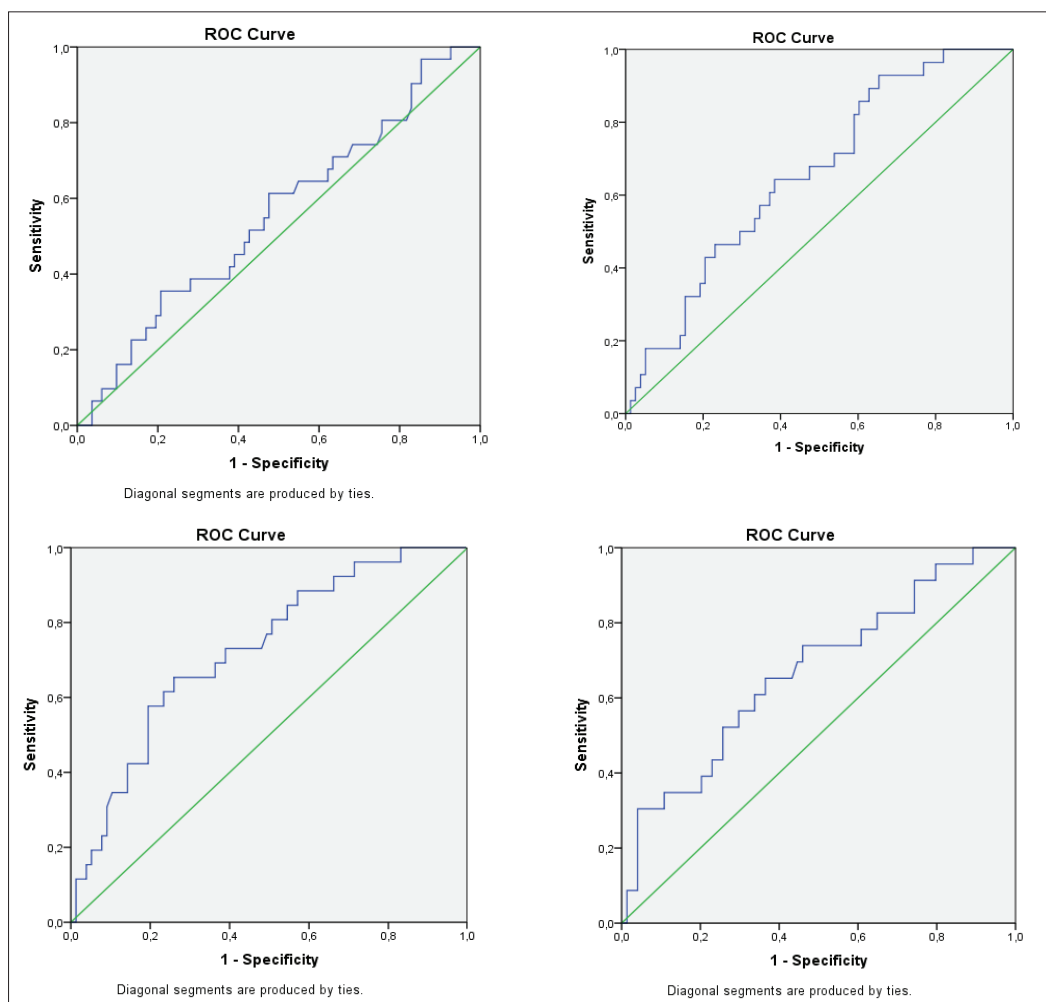
Neurožymuo ir matavimo numeris	Ribinė vertė (S100B koncentracija kraujo serume)	Išgyveno proc.	Mirė ligoninėje proc.	Iš viso proc.	P reikšmė (Pirsono chi kvadrato (χ^2))
N1_S100B	< 23.32	45,1	10,6	55,8	0,025
	≥ 23.32	27,4	16,8	44,2	
	Iš viso:	72,6	27,4	100	
N2_S100B	< 112.62	67,0	16,0	83,0	0,000
	≥ 112.62	6,6	10,4	17,0	
	Iš viso:	73,6	26,4	100	
N3_S100B	< 28.2	57,3	10,7	68,0	0,001
	≥ 28.2	17,5	14,6	32,0	
	Iš viso:	74,8	25,2	100	
N4_S100B	< 21.63	59,2	10,2	69,4	0,002
	≥ 21.63	17,3	13,3	30,6	
	Iš viso:	76,5	23,5	100	

nei 0,5 $\mu\text{g/l}$ S100B koncentracija laikoma neįprasta ir rodo astrocitų žuvimą [5]. Pagal medicinos literatūroje pateiktus ankstesnius tyrimus, šis žymuo gali būti naudojamas kaip ankstyvas ir patikimas prastos neurologinės baigties prognostinis rodiklis [6]. Amerikos neurologijos akademijos gairėse nurodoma, kad S100B atspindi smegenų išeminės/hipoksinės traumos sunkumą po širdies sustojimo [7]. Be to, Skandinavijos GST valdymo gairėse teigiama, kad jei S100B yra mažesnis nei 0,10 $\mu\text{g/l}$, pacientas gali būti išleistas neatlikus KT [26]. Tačiau S100B matavimas ir sprendimų priėmimas remiantis neurožymenų kiekiu kitose šalyse dar nėra patvirtintas.

Tuo tarpu NSE yra fermentas, dalyvaujantis neuronų ląstelių ir eritrocitų glikolizėje [22]. Naudojami NSE diagnostikai yra sudėtinga, nes NSE kiekis gali padidėti esant nedidelei GST, jis pasižymi mažu specifiskumu smegenų traumos atžvilgiu ir kadangi NSE yra eritrocituose, jį sunku panaudoti tiksliai diagnostikai [27]. Tačiau Amerikos neurologijos akademija teigia, kad didesnis kaip 33 $\mu\text{g/l}$ NSE kiekis yra susijęs su prasta komoje esančių pacientų neurologine baigtimi [8].

Apibendrinant, kalcį surišantis baltymas beta (S100B) ir neuronų specifinė enolazė (NSE) yra plačiai tyrinėjami, o padidėjusi šių žymenų koncentracija kūno skysčiuose gali būti susijusi su antrinio sužalojimo progresavimu [12], net jei S100B laikomas geresniu ir patikimesniu prognostiniu rodikliu negu NSE.

Kaip jau minėta, tyrimo tikslas buvo įvertinti S100B ir NSE įtaką prognozuojant pacientų, patyrusių GST, mirtinumą ligoninėje ir ilgalaikį išgyvenamumą. Mūsų tyrimo planas reikšmingai nesiskyrė nuo kelių ankstesnių medicinos literatūroje pateiktų tyrimų [28, 29]. Neurožymenų koncentracija paprastai nustatoma stacionarizavimo metu ir vėliau kelis kartus kartojama, praėjus tam tikram valandų skaičiui. Ankstesniuose moksliniuose tyrimuose buvo įrodyta, kad S100B baigties prognozavimo galimybės žymiai padidėja maždaug po 12 valandų, palyginti su verte, išmatuota stacionarizavimo metu [30]. Vienas aspektas, kuris gali skirtis nuo kai kurių tyrimų, yra tolesnio stebėjimo laikas. Ilgalaikės baigties vertinimui buvo pasirinktas 6 ir 12 mėnesių po išrašymo iš ligoninės laikotarpis. Taigi, baigties vertinimas po 6 mėnesių klinikinį GST tyrimų metu taikomas kaip standartinis [15]. Be to, svarbu pastebėti, kad visiems mūsų tyrime dalyvavusiems pacientams buvo atliekama skubi neurochirurginė



1 pav. NSE N1, N2, N3 ir N4 matavimų ROC kreivės

NSE – neuronų specifinė enolazė; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

operacija.

Visų keturių matavimų rezultatai buvo palyginti tarpusavyje. Visi NSE matavimai, išskyrus vieną, žymiai skyrėsi vienas nuo kito. Neurožymens S100B koncentracija parodė, kad visos nustatytos vertės statistiškai reikšmingai skiriasi lyginant vieną su kita. Didžiausia abiejų neurožymenų koncentracija buvo nustatyta per pirmąjį matavimą, t. y. stacionarizavimo metu. Todėl galima pripažinti, kad šių neurožymenų rezultatai buvo gana panašūs.

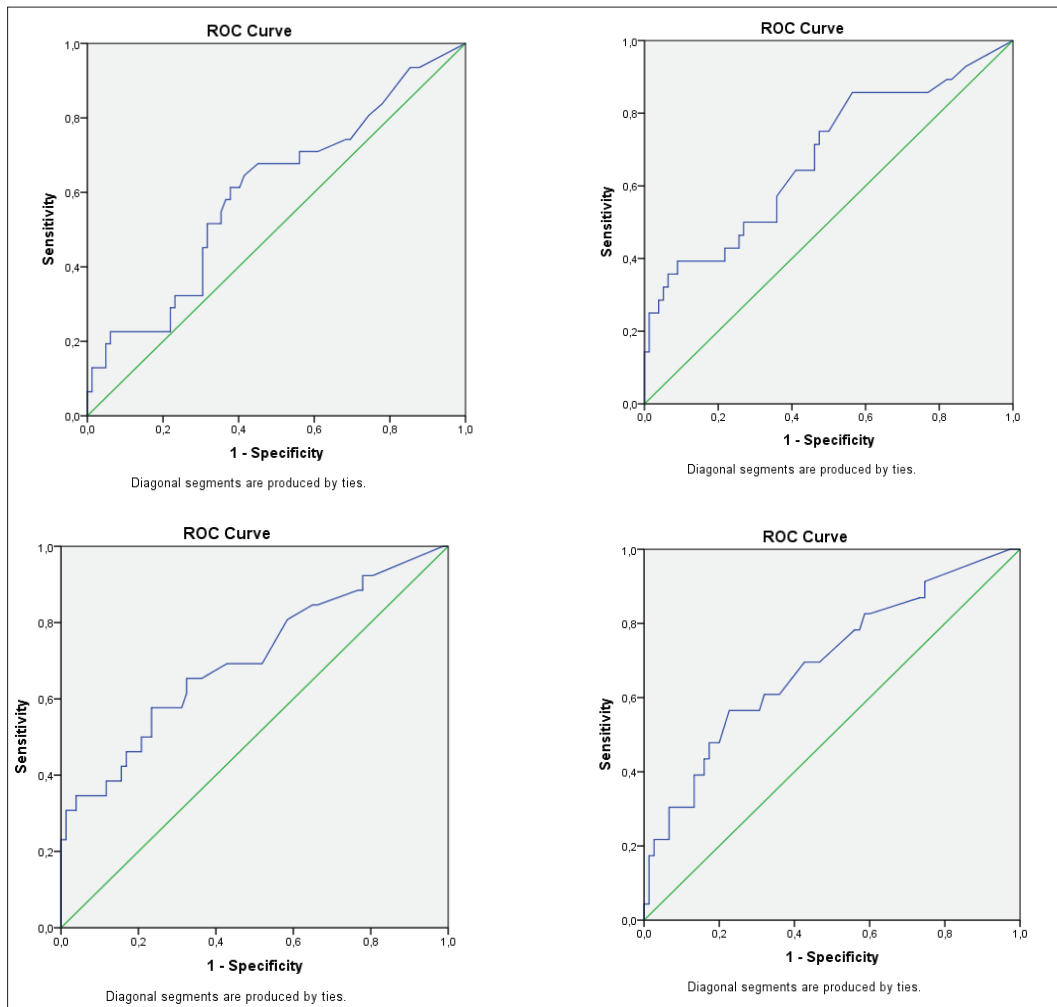
Tačiau lyginant pacientų, kurie išgyveno ir kurie mirė ligoninėje, NSE ir S100B vertes, šių dviejų žymenų skirtumas yra įtikinantis. Visi S100B matavimai, išskyrus pirmąjį, statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp išgyvenusių ir neišgyvenusių pacientų, palyginti tik su trečiuoju ir ketvirtuoju NSE matavimais. Nors medicinos literatūroje yra aprašyti

tyrimų, kurie rodo, kad pirmasis S100B matavimas stacionarizavimo metu nėra toks vertingas mirtingumui prognozuoti, kaip matavimai, atlikti po kelių valandų ar net dienų [30, 31]. Prognozuojant ilgalaikį išgyvenamumą, nustatyta, kad visi matavimai statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp dviejų pacientų grupių. Taigi, mūsų atliktas tyrimas taip pat rodo, kad S100B koncentracija yra susijusi su mažesniu pacientų, patyrusių GST, išgyvenamumu. Mirtiniais atvejais S100B koncentracija buvo žymiai didesnė. Tai atitinka Pfortmueller ir bendraautorių nustatytus rezultatus [32]. Stamataki su bendraautoriais neseniai atliktame S100B ir kraujavimo tyrime nustatyta, kad S100B baltymas yra reikšmingai susijęs su hipoperfuzija ir stipriu kraujavimu bei sumažėjusiu pacientų po skubios operacijos dėl kraujavimo sustabdymo išgyvenamumu [33]. Tai gali paaiškinti,

kodėl S100B koncentracija yra susijusi su sumažėjusiu išgyvenamumu.

Reikėtų paminėti, kad ROC kreivės analizė buvo atlikta tik pacientams, kurie mirė arba išgyveno ligoninėje. Šis statistinis metodas buvo naudojamas apibrėžti konkrečią ribinę vertę kiekvienam NSE ir S100B matavimui, kuris atspindi tikimybę mirti ligoninėje. Pirmasis NSE matavimas gali būti laikomas labiausiai neinformatyviu, nes ROC kreivės analizės metu nepavyko nustatyti jokios statistiškai reikšmingos vertės. Pagal mūsų tyrimo rezultatus didžiausią prognozavimo potencialą turėjo antrasis S100B matavimas ir trečiasis NSE matavimas. Šie rezultatai sutampa su kito tyrimo, kurį atliko Rodríguez-Rodríguez ir bendraautoriai, rezultatais [28].

Atlikus tyrimą nustatėme, kad didžiausia abiejų neuromarkerių koncentracija buvo išmatuota stacionarizavimo metu, nors šios reikšmės nebuvo prognostiškai vertingos ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp išgyvenusių ir mirusių ligoninėje tiriamųjų. Tuo tarpu Pfortmueller su bendraautoriais pastebėjo, jog S100B koncentracijos stacionarizavimo metu teigiamai koreliuoja su pažeidimo sunkumu ir sumažėjusiu išgyvenamumu sunkią traumą patyrusiems pacientams, ir tokiu atveju S100B baltymo lygio kraujyje tyrimas stacionarizavimo metu gali būti naudojamas įvertinti pažeidimo sunkumą sunkią traumą patyrusiems pacientams [32]. Deja, mūsų atliktame tyrime nebuvo naudota pažeidimų sunkumo skalė (angl. *Injury Severity Score* - ISS), todėl sudėtinga lyginti tyrimų rezultatus, kadangi Pfortmueller ir



2 pav. S100B N1, N2, N3 ir N4 matavimų ROC kreivės

S100B – kalcij surišantis baltymas beta; N1 – tyrimas stacionarizavimo metu; N2 – tyrimas praėjus 24 val. po stacionarizavimo; N3 – tyrimas praėjus 48 val. po stacionarizavimo; N4 – tyrimas praėjus 72 val. po stacionarizavimo.

kiti nustatė S100B koncentracijų reikšmingą koreliaciją su pažeidimo sunkumu pagal ISS [33]. Taip pat Pfortmueller ir kiti padarė išvadą, kad S100B koncentracijos lygis stacionarizavimo metu yra reikšmingas pažeidimo sunkumo ir išgyvenamumo įvertinimui po sunkios traumos. S100B koncentracijos didesnės kaip 0.2 µg/l siejamos su sumažėjusiu išgyvenamumo rodikliu visiems sunkią traumą patyrusiems pacientams nepriklausomai nuo buvusios galvos traumos [33]. Deja, mūsų tyrimo išvados skiriasi, nors ir nustatėme, kad stacionarizavimo metu S100B koncentracijos buvo didžiausios, bet jos turėjo mažą prognostinį reikšmingumą, net jeigu sietume pažeidimo sunkumo didėjimą su didėjančia S100B koncentracija. Tačiau galima teigti, mūsų tyrimas atskleidė, kad abu markeriai - S100B ir NSE gali būti naudojami GST baigtims prognozuoti. Nors S100B žymuo yra nežymiai geresnis ir patikimesnis vertinant mirtingumą ligoninėje, ilgalaikio išgyvenamumo prognozei abu žymenys S100B ir NSE yra tinkami ir patikimi. Be to, mūsų tyrimo rezultatus dalinai atitinka kitų tyrėjų, tokių kaip Rodriguez-Rodriguez su bendraautoriais, Thelin ir kitų, gautos išvados [28, 29].

Thelin ir bendraautorių tyrimo tikslas buvo sužinoti NSE ir S100B žymenų atskirai ir kartu įtaką baigčių prognostikai, įvertinti pažeidimo sunkumą ir nustatyti, ar šių žymenų koncentracijos lygiams kraujyje galėjo turėti įtakos ekstrakranijiniai veiksniai [29]. Šiame tyrime dalyvavo daugiau kaip tūkstantis pacientų, gydytų dėl GST Karolinoskos universitetinės ligoninės neurologijos intensyviosios terapijos skyriuje Švedijoje. Šio tyrimo išvados visiškai ar dalinai atitiko mūsų gautas išvadas. Visų pirma, Thelin ir kiti patvirtino, kad didelės ar padidėjusios neuromarkerių - S100B ir NSE koncentracijos koreliuoja su nepalankiomis baigtimis ir kad šią koreliaciją labiau atspindi S100B, negu NSE. Be to, nustatyta, jog S100B žymens koncentracija labiau skiriasi tarp GOS lygių, ypač praėjus 24 – 36 val. po traumos. Jie taip pat pastebėjo, kad abu žymenys, t. y. ir S100B, ir NSE, nepriklausomai koreliuoja su ilgalaikėmis baigtimis, nors S100B koreliuoja tiksliau. Beje, šių autorių tyrimo metu buvo stebima NSE markerio sąsaja su ekstrakranijine trauma, matuojant iki 48 val. po GST, to mes negalime palyginti su savo tyrimo rezultatais, kadangi savo tyrime nevertinome ekstrakranijinių pažeidimų. Pagrindinė jų tyrimo išvada, kad abu neuromarkeriai nepriklausomai koreliuoja su ilgalaikėmis funkcinėmis baigtimis, tačiau S100B yra tikslesnis baigčių prognostinis faktorius.

Kitą svarbų tyrimą atliko Rodriguez-Rodriguez su bendraautoriais Virgen del Rocío universitetinėje ligoninėje Ispanijoje, kur ištyrė 99 pacientus, patyrusius GST [28]. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti S100B baltymo ir NSE reikšmę, prognozuojant trumpalaikį ir ilgalaikį išgyvenamumą

pacientams po GST. Ilgalaikiam išgyvenamumui įvertinti buvo pasirinktas 6 mėnesių laikotarpis po išrašymo iš ligoninės. Svarbu tai, kad šio tyrimo metu taip pat buvo naudota ROC kreivės analizė ribinėms vertėms nustatyti. Jų tyrimo išvados buvo panašios į mūsų. Rodriguez-Rodriguez su bendraautoriais nustatė S100B žymens pranašumą prieš NSE, nes S100B nėra priklausomas nuo kitų kintamųjų, kaip pavyzdžiui hemolizės. Taip pat nustatyta, kad didžiausia prognostinė vertė pasiekama matuojant S100B koncentraciją praėjus 72 val. po GST. Galiausiai, jų tyrimas atskleidė, kad abu markeriai - S100B ir NSE yra ankstyvi prognostiniai trumpalaikio ir ilgalaikio išgyvenamumo žymenys pacientams po GST, tačiau S100B baltymas pasižymėjo didesne prognostine reikšme negu NSE. Ši mokslininkų išvada visiškai atitinka mūsų tyrimo išvadą.

Prognostiniai modeliai. Per kelis paskutinius dešimtmečius sparčiai daugėjo ištirtų medžiagų, kurios vertinamos kaip potencialūs biomarkeriai pacientams, patyrusiems GST. Deja, kol kas nė viena medžiaga nebuvo pakankamai jautri ir specifiška naudoti klinikinėje diagnostikoje nervinio audinio pažeidimo apimčiai įvertinti ar reikšminga paciento priežiūroje ir paciento baigtims prognozuoti. Vis dėlto dauguma ištirtų medžiagų yra galimi GST biomarkeriai, tarp kurių yra S100B ir NSE [35]. Neuromarkerių tyrimų esmė – nustatyti tam tikrą jų dydį, kuris būtų naudingas klinikinėje praktikoje parenkant gydymą, priimant sprendimus ir prognozuojant baigtis. Po daugelio tyrinėjimų metų reikšmingas neuromarkerio dydis vis dar neatrastas ir panašus, kad jo nustatyti nepavyks, kadangi neuromarkerių koncentracija priklauso nuo daugelio kitų veiksnių, tokių kaip amžius, rasė, glomerulų filtracijos greitis, pažeidimo sunkumas, hemolizė, voleminė būklė ir kūno sudėjimas [34, 28, 35]. Taigi, šiuo metu neuromokslininkai kuria įvairius prognostinius protokolus pacientams, patyrusiems GST. Prognostiniai modeliai – tai statistiniai modeliai, kurie baigčių prognozei renka pacientų kohortos duomenis, žinoma, įtraukiant neuromarkerių įvertinimus, klinikinius duomenis ir radiologinius tyrimus.

Prieš kelerius metus buvo pradėta taikyti keletas prognostinių modelių pacientų, patyrusių GST, baigčių prognozei. Tikėtasi, kad šie modeliai bus plačiai naudojami rutininėje klinikinėje praktikoje ir į pacientų gydymą įtrauks tiek gydytojus, tiek artimuosius. Lengvos GST atveju baigčių spėjimas padeda identifikuoti pacientus, kuriems reikalingiausia ankstyva intervencija ir rehabilitacija. Tuo tarpu nustačius sunkią GST, baigčių numatymas padeda parenkant paciento priežiūrą ir konsultuojant šeimos narius [34]. Taip pat šie modeliai gali būti naudojami baigtims palyginti tarp įvairių institucijų, sveikatos sistemų ir šalių. Svarbu, kad ligoninių naudojami modeliai būtų paremti jų

šalies duomenimis apie populiacijos specifinius faktorius ir dažniausias traumų ypatybes. Moksliniai tyrimai gali padėti įtvirtinti ar inicijuoti šių modelių plėtojimą. Taip pat svarbu nuspręsti, kurie neuromarkeriai turėtų būti tiriami ir įtraukiami į prognostinį modelį. Yra žinoma keletas potencialių biomarkerių, kurie pacientų kohortų tyrimų metu parodė ryšį su GST baigtimis. Į šiuos biomarkerius įtraukti S100B, NSE ir MBP [15]. Mūsų studija kartu su kitų tyrėjų atliktais moksliniais tyrimais įrodo, kad S100B ir NSE įvertinimų derinys yra patikimas šių prognostinių modelių komponentas.

Be to, prognostinių modelių sėkmė labai priklauso nuo išsikeltų tikslų. Įvairiuose tyrimuose dažniausiai nepalankiausia baigtimi laikoma mirtis, tačiau pacientus, patyrusius GST, dažnai išstinka vegetacinė būklė ar sunki negalia, kurios taip pat laikomos nepalankiomis baigtimis ir turėtų būti apgalvotos. Nuspėti ir apibrėžti GST baigtis yra sudėtinga. Suprantama, kad labai daug veiksnių apsprendžia paciento baigtis po GST. Atskiras šių veiksnių grupes sudaro pažeidimo mechanizmo įvairovė, paciento ypatybės, taip pat fizinės, kognityvinės ir emocinės būklės atsigavimo sudėtingumas. Labai svarbu įtraukti visus kintamuosius, kad būtų galima sukurti patikimą, jautrų ir specifinį modelį, kuris padėtų prognozuoti baigtis po GST.

Tyrimo ribotumai ir privalumai. Svarbu aptarti tam tikrus tyrimo ribotumus. Vienas iš jų yra palyginti mažas tiriamųjų skaičius ir, kad būtų galima pagrįsti mūsų tyrimo rezultatus, turėtų būti tiriamos didesnės populiacijos. Antra, visi pacientai, remiantis baigtimis, buvo suskirstyti į dvi grupes – mirusiųjų ir išgyvenusiųjų, bet nebuvo atsižvelgta į kitas nepalankias funkcines baigtis, tokias kaip vegetatyvinė būklė ir sunki negalia. Dalis pacientų, įtrauktų į tyrimą, buvo neidentifikuoti ir/ar nebuvo galimybės gauti jų kontaktinių duomenų tyrimo eigoje, todėl ne su visais pacientais ar jų artimaisiais pavyko susisiekti. Tai galėjo turėti įtakos ilgalaikio išgyvenamumo rezultatams. Kita vertus, vienas iš šio tyrimo privalumų buvo perspektyvino stebėjimo tyrimo metodo pasirinkimas, dėl to duomenų rinkimas vyko realiu laiku. Be to, tiriamieji buvo stebimi ir po išrašymo iš ligoninės praėjus 6 ir 12 mėnesių, kas leido geriau išanalizuoti tiriamąją problemą. Taip pat mums pavyko sudaryti gana homogenišką tiriamųjų grupę, kadangi visi tiriami pacientai buvo patyrę GST ir jiems tą pačią dieną, po patekimo į ligoninę buvo atlikta skubi operacija.

Išvados

1. Neuromarkeriai - S100B ir NSE yra patikimi ilgalaikio išgyvenamumo ir mirtingumo ligoninėje prognostiniai faktoriai pacientams, patyrusiems GST. Tačiau, S100B žymuo yra nežymiai geresnis ir patikimesnis, vertinant mir-

tingumo ligoninėje prognozę, nors abu neuromarkeriai gali būti laikomi kaip tinkami ir patikimi ilgalaikio išgyvenamumo prognostiniai veiksniai.

2. Reikia atlikti daugiau tyrimų šioje srityje, kad tyrimo rezultatus būtų galima pritaikyti klinikinėje praktikoje. Kita vertus, neuromarkerių reikšmė baigčių prognozei yra neiginčijama. Neuromarkerių įtraukimas į prognostinius modelius rodo, kad jų tyrimai yra tikslingi, tačiau būtina atlikti tolimesnius tyrimus, kol šiuos prognostinius modelius bus galima pradėti naudoti rutininėje klinikinėje praktikoje ir taip pagerinti pacientų, patyrusių GST, priežiūrą.

Padėka

Norime padėkoti visiems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Anesteziologijos klinikos ir Neuromokslų instituto bendradarbiams, Neurochirurgijos intensyviosios terapijos, Galvos smegenų traumų skyrių, Laboratorinės medicinos klinikos darbuotojams už suteiktą neįkainojamą pagalbą Alinai Vilkei formuojant tyrimo imtį disertaciniam darbui ir rengiant šią publikaciją.

Parama

Tyrimui buvo suteikta dalinė parama iš Lietuvos sveikatos mokslų universiteto paramos Mokslo fondo.

Interesų konfliktas

Autoriams nekilo jokių interesų konfliktų.

Literatūra

1. Styrke J, Staltnacke BM, Sojka P, Bjornstig U. Traumatic brain injuries in a well-defined population: epidemiological aspects and severity. *J Neurotrauma* 2007; 24:1425–36.
<https://doi.org/10.1089/neu.2007.0266>
2. Adelson PD. Cerebral oximetry in the head-injured patient: is it time for widespread application? *Clin Neurosurg* 2007; 54:58–63.
3. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours 'Talk and Die revisited'. *J Clin Neurosci* 2001; 8:398–403.
<https://doi.org/10.1054/jocn.2001.0916>
4. Davies DJ, Su Z, Clancy MT, Lucas SJ, Dehghani H, Logan A, Belli A. Near-infrared spectroscopy in the monitoring of adult traumatic brain injury: a review. *J Neurotrauma* 2015; 32(13):933–41.
<https://doi.org/10.1089/neu.2014.3748>
5. Lippi G, Aloe R, Numeroso F, Cervellin G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. *Clinical Biochemistry* 2011; 44:567–75.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.03.133>
6. Kovesdi E, Luckl J, Bukovics P, Farkas O, Pal J, Czeiter E, Szellar D, Doczi T, Komoly S, Buki A. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir* 2010; 152:1–17.
<https://doi.org/10.1007/s00701-009-0463-6>
7. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survi-

- vors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67:203-10. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd>
8. Sawauchi S, Taya K, Murakami S, Ishi T, Ohtsuka T, Kato N, Kaku S, Tanaka T, Morooka S. Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury. *No Shinkei Geka* 2005; 33:1073-80.
 9. Vilkė A, Bilskienė D, Šaferis V, Gedminas M, Bieliauskaitė D, Tamašauskas A, Macas A. Predictive value of early near-infrared spectroscopy monitoring of patients with traumatic brain injury. *Medicina* 2014; 50(5):263-8. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2014.10.001>
 10. Schwarze J. *Grundlagen der Statistik 2*. 5th edition; Herne/Berlin: Neue Wirtschaftsbriefe, 1993.
 11. Yokobori S, Hosein K, Burks S, Sharma I, Gajavelli S, Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury—a systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19(8):556-65. <https://doi.org/10.1111/cns.12127>
 12. Wolf H, Frantal S, Pajenda G, Leitgeb J, Sarahrudi K, Hajdu S. Analysis of S100 calcium binding protein B serum levels in different types of traumatic intracranial lesions. *J Neurotrauma* 2015; 32:23-7. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3202>
 13. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000; 356:923-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02689-1)
 14. Polinder S, Meerding WJ, Mulder S. et al. Assessing the burden of injury in six European countries. *Bull World Health Org* 2007; 85:27-34. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.030973>
 15. Sandsmark DK. Clinical outcomes after traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16:52. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0654-5>
 16. Rodriguez-Rodriguez A, Egea-Guerrero JJ. The utility of biomarkers in traumatic brain injury clinical management. *Critical Care* 2016; 20:376. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1545-5>
 17. Astrand R, Uden J, Reinstrop P, Romner B. Neuromarkers. Management of severe traumatic brain injury. 2012; 225-229.
 18. Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, Brawanski A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma* 1999; 47:1126-1130. <https://doi.org/10.1097/00005373-199912000-00026>
 19. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, Jochum M. Serum S100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2669-2674. <https://doi.org/10.1097/00003246-200212000-00010>
 20. Macas A, Bilskienė D, Gembickij A, Žarskus A, Vilkė A, Rimaitis M, Šuškevičienė I, Rugytė D, Tamašauskas A. Multimodal neuromonitoring. *Acta Medica Lituanica*. 2012; 19(3):180-186. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v19i3.2445>
 21. Šuškevičienė I., Nekrašienė M., Rugytė D.Č., Vilkė A., Bukauskas T., Bilskienė D., Macas A. Naujagimių ir kūdikių smegenų ląstelių apoptozė ir perioperacinis periodas: ar yra ryšys? *Sveikatos mokslai*, 2013; 1:133-137.
 22. Vilkė A., Juškė M., Petkevičius P., Šuškevičienė I., Bilskienė D., Macas A. Neuromarkeriai. *Sveikatos mokslai*, 2014; 24:87-93. <https://doi.org/10.5200/sm-hs.2014.030>
 23. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F. et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(6):1008-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.009>
 24. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: More than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem* 2012, 120:644-659. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x>
 25. Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, Lamers KJ, Borm GF, Beems T, Edwards M, Rosmalen CF, Vissers JL. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology* 2010; 75(20):1786-93. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd62d2>
 26. Uden J, Ingebrigtsen T, Romner B. Scandinavian Neurotrauma, C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: An evidence and consensus-based update. *BMC Med* 2013; 11:50. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-50>
 27. Bogoslovsky T, Gill J, Jeromin A, Davis C, Diaz-Arrastia R. Fluid biomarkers of traumatic brain injury and intended context of use. *Diagnostics* 2016; 6:37. <https://doi.org/10.3390/diagnostics6040037>
 28. Rodriguez-Rodriguez A, Egea-Guerrero JJ, Gordillo-Escobar E, Enamorado-Enamorado J, Hernandez-Garcia C, Ruiz de Azua-Lopez Z, Vilches-Arenas A, Guerrero JM, Murillo-Cabezas F. S100B and neuron-specific enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurological Research* 2016. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1144410>
 29. Theelin EP, Jeppsson E, Frostell A, Svensson M, Mondello S, Bellander BM, Nelson D. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Critical Care* 2016; 20:285. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1450-y>
 30. Theelin EP, Johannesson L, Nelson D, Bellander BM. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013; 30(7):519-28. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2553>
 31. Gradisek P, Osredkar J, Korsic M, Kremzar B. Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury.

Brain Inj 2012; 26(12):1472-81.

<https://doi.org/10.3109/02699052.2012.694567>

31. Pfortmueller CA, Drexel C, Krahenmann-Muller S, Leichtle AB, Fiedler GM, Lindner G, Exadaktylos AK. S-100 B concentrations are a predictor of decreased survival in patients with major trauma, independently of head injury. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152822.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152822>
32. Stamataki E, Stathopoulos A, Garini E, Kokkoris S, Glynos C, Psachoulia C. et al. Serum S100B protein is increased and correlates with interleukin 6, hypoperfusion indices, and outcome in patients admitted for surgical control of hemorrhage. *Shock* 2013; 40:274-280.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182a35de5>
33. Gao J, Zheng Z. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11):19881-19885.
34. Dadas A, Washington J, Marchi N, Janigro D. Improving the clinical management of traumatic brain injury through the pharmacokinetic modeling of peripheral blood biomarkers. *Fluids Barriers CNS* 2016;13:21.
<https://doi.org/10.1186/s12987-016-0045-y>

VALUE OF NEUROMARKERS S100B AND NSE FOR MORTALITY AND OUTCOME PREDICTION AFTER TBI

A. Vilkė, V. Traškaitė, D. Bilskienė, I. Jarutienė, V. Skaraitė, R. Vilcinis, A. Tamašauskas, A. Macas

Key words: traumatic brain injury, neuromarkers, mortality prediction, outcome prediction, S100B, neuron specific enolase.

Summary

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) is a heterogeneous pathological condition including a wide range of clinical disorders. Due to diversity of outcomes, prognosis becomes the integral part

of the clinical care of TBI patients. A number of brain-specific biochemical markers are available but S100B and neuron specific enolase (NSE) were chosen for the prediction of in-hospital mortality after severe TBI as they have been widely used and investigated by other neuroscientists. The main aim of this research was to evaluate S100B and NSE prediction capacity of mortality and long term survival in patients after traumatic brain injury (TBI).

Materials and methods. A prospective observational study was held in Anaesthesiology clinic of Lithuanian University of Health sciences, Neurosurgery department from 2013 to 2017. 183 adult patients (aged >18 years) suffering from TBI with the need of urgent surgery were involved in the study. Blood samples for neuromarkers investigation were obtained at hospital admission and 24, 48 and 72 hours' after hospital admission. All p values <0.05 were considered statistically significant.

Results. Mean concentrations of both neuromarkers were measured and compared among each measurement. Concentrations of both neuromarkers of all four measurements were also compared between those patients who survived and those who died in hospital. Statistically significant difference was found in N3 and N4 measurements of both NSE and S100B and in N2 measurement of S100B. All four measurements of both neuromarkers differed significantly among those who survived and those who died in long term survival perspective. ROC curve analysis was used to define particular cut-off values for each measurement. Concentrations of each neuromarker were compared between those patients who died in hospital and those who survived.

Conclusion. S100B and NSE are reliable predictors of long term survival for patients who experienced TBI, although neuromarker S100B is defined as a slightly better and more reliable predictor of in-hospital mortality.

Correspondence to: vilkealina@gmail.com

Gauta 2017-04-06