Иммунологические маркеры тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы

Л. НГАНКАМ*, д.м.н. Н.В. КАЗАНЦЕВА, М.М. ГЕРАСИМОВА

Immunological markers of severity and outcome of traumatic brain injury

L. NGANKAM, N.V. KAZANTSEVA, M.M. GERASIMOVA

Тверская государственная медицинская академия

Проведено микроскопическое и иммунологическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) 100 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) различной степени тяжести в динамике — на 1-е, 10-е и 21-е сутки после травмы. Содержание в ЦСЖ пациентов с ЧМТ антител к основному белку миелина (ОБМ) и фосфолипидам (ФЛ) достоверно отличалось от контрольной группы (больные с травмой мягких тканей головы, но без ЧМТ) и достоверно выше в группе пациентов с тяжелой ЧМТ. Уровень антител к ОБМ в ликворе сильно коррелировал с оценкой тяжести состояния больного по шкале комы Глазго в 1-й день ЧМТ и степенью восстановления неврологического статуса к 21-му дню. Уровень антител к ФЛ сильно коррелировал с выраженностью цитоза, содержанием эритроцитов и белка в ликворе. Корреляция содержания антител к ОБМ и антител к ФЛ в ЦСЖ была слабой. Выявлено различное диагностическое значение антител к ОБМ и ФЛ в острейшем периоде ЧМТ. Содержание антител к ОБМ может использоваться в качестве маркера тяжести и прогноза ЧМТ, а значительное повышение уровня антител к ФЛ свидетельствует о тяжести сосудистых осложнений травмы.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, антитела к основному белку миелина, антитела к фосфолипидам, прогноз.*

A microscopic immunological study of cerebral spinal fluid (CSF) of 100 patients with traumatic brain injury (TBI) of different severity was carried out in the 1st, 10th and 21st days after trauma. The content of antibodies to basic myelin protein (BMP) and phospholipids (PL) significantly differed from that in the control group (patients with soft tissue head injuries without TBI) and was significantly higher in patients with severe TBI. The level of antibodies to BMP in the CSF was strongly correlated with scores on the Glasgow Coma Scale in the 1st day after TBI and the degree of recovery of neurological status in the 21st day. The level of antibodies to PL was strongly correlated with the severity of cytosis, content of CSF erythrocytes and proteins. The correlation between antibodies to BMP and antibodies to PL was weak. The different diagnostic value of antibodies to BMP and to PL in the most acute period of TBI was found. In conclusion, content of antibodies to BMP may be used as a marker of TBI severity and outcome while the significant elevation of antibodies to PL indicates the severity of vascular complications of trauma.

Key words: *traumatic brain injury, antibodies to basic myelin protein, antibodies to phospholipids, prognosis.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается важнейшей проблемой современной медицины. Известно, что наиболее тяжелым последствием ЧМТ является диффузное аксональное повреждение (ДАП) с вторичной дегенерацией нервных клеток. Ряд авторов [10, 16] показали, что в мозге пациентов с тяжелой ЧМТ с летальным исходом даже при отсутствии выраженных макроскопических изменений мозга наблюдаются нарастающие со временем диффузные микроскопические изменения в виде дегенерации аксонов. Применение методов нейровизуализации часто не позволяет своевременно оценить тяжесть и, особенно, прогноз травмы мозга, так как для ЧМТ характерен субмикроскопический уровень повреждения, затрагивающий такие жизненно важные структуры, как ретикулярная формация, ствол головного мозга и мозолистое тело [1, 2, 13, 15, 16]. Даже при летальной травме мозга обнаруживаемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменения могут быть минимальны и, наоборот, при выраженных признаках повреждения мозга и обширных кровоизлияниях может наблюдаться полное восстановление функций. С другой стороны, при легкой ЧМТ, особенно повторной, в 20—30% случаев наблюдается инвалидизация с выраженными вегетативными и соматическими нарушениями [1, 5, 13, 15].

Вероятной причиной тяжелой посттравматической аксонопатии может служить аутоиммунное воспаление, вызванное нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в момент травмы и стойким контактом иммунной системы организма с антигенами мозга, в том числе с белками, формирующими миелин аксонов [1—8, 14].

В ряде исследований показано, что сразу после тяжелой ЧМТ выявляются изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета с появлением в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов и антител к мозговым антигенам [3—4, 6]. Иммунопатологический процесс при ЧМТ протекает непосредственно в

© Коллектив авторов, 2011

*e-mail: ngankam@yandex.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:61

мозговых структурах. Мало изучена роль аутоиммунного воспаления при легкой ЧМТ.

Целью данного исследования было определение прогностического значения антител к основному белку миелина (ОБМ) и фосфолипидам (ФЛ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с ЧМТ в острейшем периоде заболевания.

Материал и методы

Основную группу составили 100 пациентов, 30 женщин и 70 мужчин 9—72 лет с различной тяжестью ЧМТ.

Критерием для включения больных в исследование было отсутствие в анамнезе ранее перенесенной ЧМТ, признаков острого воспаления, ревматических и аутоиммунных заболеваний, заболеваний нервной системы, тяжелых соматических заболеваний, исключались пострадавшие с сочетанной травмой.

По тяжести ЧМТ и результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа — 60 пациентов с сотрясением (СГМ) или ушибом головного мозга легкой степени (УМЛСТ), отсутствием изменений на КТ или очагами ушиба менее 20 мм^3; 2-я группа — 26 пациентов с ушибом мозга средней степени тяжести (УМССТ) с очагом ушиба на КТ до 60 мм^3; 3-я группа — 14 больных с тяжелым ушибом головного мозга (УМТСТ) с наличием субарахноидального кровоизлияния и очагом ушиба на КТ от 60 мм^3 или с множественными очагами ушиба размерами 10—30 мм^3.

Контрольную группу составили 30 пациентов, госпитализированных с подозрением на сотрясение головного мозга, которым диагноз был исключен в условиях стационара.

Тяжесть состояния пациентов с ЧМТ при поступлении оценивалась по шкале комы Глазго. Степень восстановления функций у пациентов с ЧМТ на момент выписки из стационара оценивалась по 5-балльной шкале: 5 баллов — полное восстановление, 4 — значительное, 3 — умеренное, 2 — минимальный положительный эффект, 1 — ухудшение состояния, 0 — летальный исход.

Всем пациентам основных групп было проведено микроскопическое и иммунологическое исследование ЦСЖ в 1-й и 10-й день ЧМТ, а пациентам 2-й и 3-й групп еще и при выписке из стационара на 21-й день травмы. В контрольной группе исследование ликвора проводилось однократно. Иммунологическое исследование включало определение антител к ОБМ и к ФЛ в ЦСЖ. Всем пациентам проводились также КТ головного мозга, исследование глазного дна, электроэнцефалография, рутинные лабораторные исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартных программ, с определением критерия Стьюдента и анализом коэффициентов корреляции значимых параметров.

Результаты исследования

Анализ клинической картины ЧМТ в динамике показал, что, несмотря на достоверные различия в степени тяжести обследованных пациентов в 1-е сутки заболевания (в среднем 14,7±0,4 балла по шкале Глазго в 1-й группе, 13,3±1,0 балла — во 2-й и 10,2±1,2 балла в 3-й), уже к 21-му дню у 87% пациентов наблюдалось полное (51%) или значительное (36%) восстановление, у 11% пациентов наблюдался умеренный регресс симптомов и только у 2% наблюдалась незначительная положительная динамика. Летальный исход не наблюдался, что позволило расценить всю группу в целом как нетяжелую ЧМТ.

При оценке степени восстановления неврологических функций к моменту выписки из стационара (21-му дню после травмы) по 5-балльной шкале по группам было установлено, что полное восстановление наблюдалось у большинства (67%) в 1-й группе и только у 42% 2-й группы пациентов, в 3-й группе полный регресс симптомов не наблюдался.

В таблице представлены результаты исследования ЦСЖ в 1-й, 10-й и 21-й день ЧМТ. Цитоз и содержание белка в ЦСЖ в 1-й день травмы оказались достоверно выше в 3-й группе пациентов, но уже к 10-му дню эти показатели снижались, а к 21-му дню ЧМТ даже в 3-й группе пациентов наблюдалась санация ликвора. Проведенный анализ ЦСЖ у пострадавших с ЧМТ показал, что изменения в ликворе обнаруживаются уже при ушибе головного мозга легкой степени (1-я группа) в виде повышения цитоза, по сравнению с контрольной группой. Следует также отметить, что при ушибе головного мозга легкой степени имело место наличие эритроцитов в ЦСЖ. Наиболее выраженные изменения ликвора наблюдались у пострадавших 2-й и 3-й групп в виде повышения содержания эритроцитов, белка и цитоза с преобладанием нейтрофилов в ликворе. На 10-й день ЧМТ наблюдалось повышение белка и процентного состава лимфоцитов с одновременным снижением цитоза и эритроцитов, что могло быть вызвано присутствием аутоиммунного воспаления. Следует отметить, что по показателям белка, цитоза и эритроцитов во 2-й и 3-й группах были выявлены достоверные различия (p<0,001).

Выявленные в ЦСЖ изменения позволяют предполагать, что при ЧМТ имеет место воспалительная реакция мозговой ткани и повышение проницаемости ГЭБ. При наличии в ликворе излившейся крови на каждые 600 эритроцитов должен приходиться 1 лейкоцит [9]. В связи с этим количество лейкоцитов в ликворе, не обусловленных излившейся кровью, а появившихся в результате активации иммунной системы мозга при ЧМТ, может иметь диагностическое значение. На рис. 1 представлена динамика содержания лейкоцитов в ЦСЖ, обусловленных активацией иммунной системы (не связанных с излившейся кровью) в 3 основных группах пациентов с ЧМТ. Оно было достоверно выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й. На 10-й и 21-й день исследования в 3-й группе содержание таких лейкоцитов достоверно выше, чем во 2-й.

При иммунологическом исследовании ликвора у всех пациентов с ЧМТ наблюдалось достоверное повышение содержания антител к ОБМ и ФЛ по сравнению с пациентами контрольной группы. На рис. 2 представлена динамика уровня антител к ОБМ и ФЛ (усредненные показатели по всем пациентам с ЧМТ). К 10-му дню после травмы выявлено достоверное повышение содержания антител к ОБМ по сравнению с исходным уровнем, а к 21-му дню — значительное снижение этого показателя, не достигающее значений контрольной группы. Динамика антител к ФЛ имела более плавный характер без максимума на 10-й день травмы.

На рис. 3 представлена динамика антител к ОБМ (фрагмент А) и к ФЛ (фрагмент Б) в зависимости от степе-

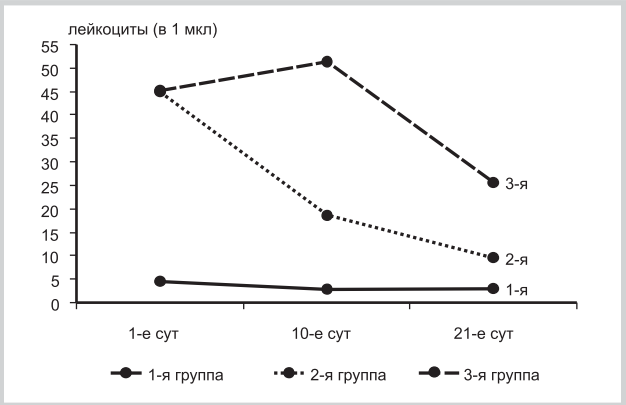

Рис. 1. **Содержание лейкоцитов в ЦСЖ в изученных группах больных в разные периоды ЧМТ.**

Здесь и на рис. 2 — период обследования (сутки после травмы). По оси ординат — число лейкоцитов в мкл.

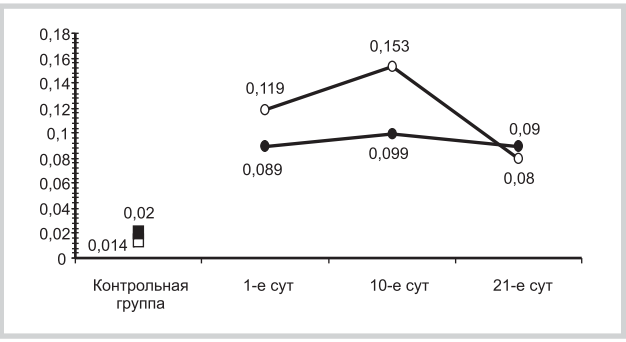

Рис. 2. **Динамика содержания антител к ОБМ (верхняя кривая) и ФЛ (нижняя кривая) в общей группе больных с ЧМТ.**

По оси ординат — ед. оптической плотности (здесь и на рис. 3 для сравнения — показатели в контрольной группе: ОБМ — 0,02, ФЛ — 0,014).

ни тяжести пациентов по группам. Обращает внимание достоверное нарастание уровня антител к ОБМ в каждой группе в зависимости от тяжести состояния пациентов, тогда как уровень антител к ФЛ среди пациентов основных групп достоверно повышается только в 3-й группе, а в 1-й и 2-й значительно не различается, но остается достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$).

С целью анализа взаимозависимости исследуемых параметров вычислялись коэффициенты корреляции между содержанием антител к ОБМ и ФЛ, степенью тяжести пациентов и баллом оценки по шкале Глазго в 1-й день травмы, степенью восстановления функций по 5-балльной шкале к моменту выписки из стационара (21-му дню) и данными микроскопического исследования ЦСЖ. Выявлена низкая степень корреляции уровня антител к ОБМ и ФЛ, а также низкая корреляция уровня антимозговых антител с возрастом и полом. Сильная отрицательная корреляция уровня антител к ОБМ выявлена с оценкой по шкале Глазго в 1-й день травмы (–0,61±0,06) и степенью восстановления функций к 21-му дню травмы (–0,85 ±0,01). Корреляция уровня антител к ОБМ с содержанием белка в ЦСЖ и цитозом низкая. При этом уровень антител к ФЛ сильно коррелировал с повышением содержания белка в ЦСЖ, цитозом (0,76±0,01) и содержанием эритроцитов (0,89±0,01), но слабо — с исходом заболевания и степенью тяжести ЧМТ в 1-й день по шкале Глазго. Таким образом, проведенные исследования показали различное

Результаты исследования СМЖ в группах больных с разной степенью тяжести ЧМТ

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	1-е сутки (n=60)	10-е сутки (n=10)	21-е сутки (n=4)	1-е сутки (n=26)	10-е сутки (n=23)	21-е сутки (n=15)	1-е сутки (n=14)	10-е сутки (n=14)	21-е сутки (n=10)
Белок, г/л	0,326±0,02	0,300±0,02	0,328±0,05	0,569±0,03*	0,590±0,06	0,502±0,03	1,09±0,07*	0,99±0,05	0,600±0,08
Цитоз, в 1 мкл	5,16±1,9	3,02±0,5	3,0±0,3	51,42±12,4*	20,3±5,1	10,1±2,1	161,18±19,9*	102,5±15,0	35,7±10,1
Лимфоциты, %	38,5±9,5	—	—	39,5±3,1	41,25±3,5	41,0±2,8	34,25±9,3	40,5±6,1	32±5,2
Нейтрофилы, %	58,5±11,5	—	—	59±2,6	58,5±4,1	59±3,2	66,5±20,3	59,5±17,1	68,5±14,2
Эритроциты, в 1 мкл	290±28	57±12	15±2	3873,07±54,1*	1015,1±32,5	205,0±41,1	69 603,5±90,8*	30 750,3±102,9	5972,5±51,2

Примечание. * — $p<0,001$ — достоверные различия показателя во 2-й и 3-й группе.

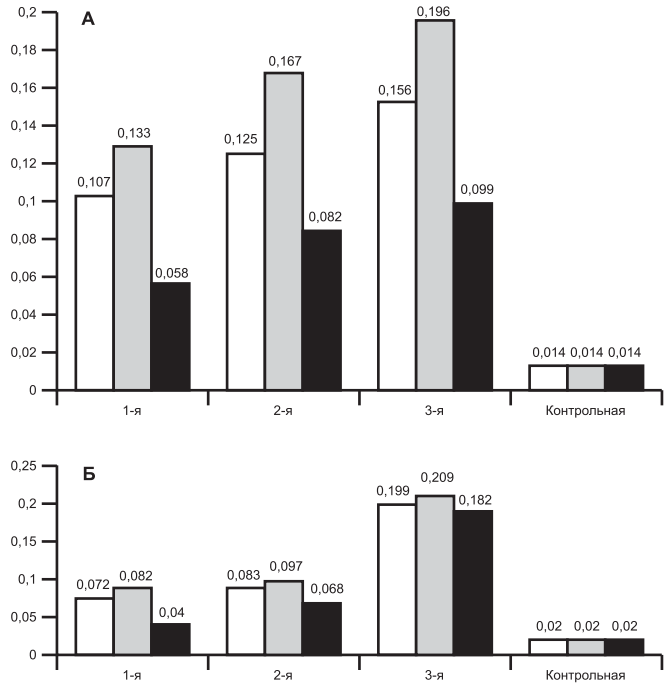

Рис. 3. **Динамика содержания антител к ОБМ (А) и ФЛ (Б) в отдельных группах обследованных.**
В каждой группе столбцов: первый — 1-е сутки, второй — 10-е сутки, третий — 21-е сутки.

клиническое значение уровня антител к ОБМ и антител к ФЛ. Содержание антител к ФЛ в 1-е сутки ЧМТ коррелирует с тяжестью субарахноидального кровоизлияния — с выраженностью цитоза и повышением белка в ЦСЖ, но не с тяжестью состояния по шкале Глазго, исходом болезни и содержанием антител к ОБМ. Выявленные особенности позволяют предположить, что повышение содержания антител к ОБМ связано непосредственно с тяжестью ЧМТ и может отражать тяжесть повреждения аксонов в момент травмы и выраженность аутоиммунного воспаления в мозге, тогда как антитела к фосфолипидам больше связаны с повреждением мозговых сосудов и нарушением ГЭБ и могут служить показателем выраженности сосудистых осложнений травмы, в частности тяжести субарахноидального травматического кровоизлияния.

Обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в остром периоде ЧМТ в ликворе значительно повышается содержание антител к ОБМ и к ФЛ. Проведенное исследование позволило уточнить значение этих изменений и показало, что повышение антител к ОБМ и антител к ФЛ имеет различное значение в диагностике тяжести и прогноза ЧМТ. Если уровень антител к ОБМ отражает степень повреждения аксонов и связан с тяжестью ЧМТ и ее прогнозом, то повышение антител к ФЛ связано с повреждением мозговых сосудов и максимально выражено при наличии субарахноидального кровоизлияния. У большинства обследованных пациентов в 3-й группе тяжесть состояния была обусловлена субарахноидальным кровоизлиянием с достоверным повышением уровня антител к ФЛ (по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп). Состояние пациентов 3-й группы значительно улучшилось к 21-му дню параллельно с санацией ликвора. Уровень антител к ФЛ коррелировал только с содержанием белка и цитозом в ликворе, но не с тяжестью состояния и с исходом заболевания. Выраженное повышение (по сравнению с контролем) антител к ФЛ в 1-е сутки даже при легкой и среднетяжелой ЧМТ отражает, по-видимому, грубое повреждение микрососудистого русла, с которым связано повреждение ГЭБ, способствующее нарастанию аутоиммунного воспаления на 10-е сутки ЧМТ у всех пациентов, в том числе с легкой травмой мозга.

Напротив, уровень антител к ОБМ коррелировал с тяжестью состояния в 1-й день травмы и со степенью восстановления пациентов. Повышение антител к ОБМ и к ФЛ наблюдалось только при ЧМТ, что позволяет дифференцировать ее от ушиба мягких тканей головы, что не всегда возможно при аггравации пациентов.

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу аутоиммунного механизма развития посттравматической аксонопатии. Интересно, что на 10-й день ЧМТ даже при легкой ЧМТ на фоне полного клинического восстановления наблюдается выраженное достоверное нарастание АТ к ОБМ в ликворе. Это, несомненно, свидетельствует о продолжающемся аутоиммунном конфликте и необходимости дифференцированного лечения.

Высокая корреляция АТ к ОБМ с исходным состоянием по шкале Глазго и со степенью восстановления пациентов позволяет использовать даже однократное исследование этого показателя в качестве маркера тяжести ЧМТ и предвестника плохого исхода уже в 1-й день травмы.

Оценка тяжести ЧМТ и ее возможного исхода затруднена прежде всего отсутствием надежных критериев, по-

зволяющих дифференцировать тяжесть самой травмы от сосудистых осложнений, ей сопутствующих. Одновременное исследование антител к ОБМ и ФЛ в ликворе в 1-й день ЧМТ позволит уточнить, с чем связана тяжесть состояния пациента: собственно с поражением структур мозга под воздействием травмы или с разрывом крупного сосуда и развитием тяжелого субарахноидального кровоизлияния. Анализ динамики антител к ОБМ и ФЛ позволит объективно оценить эффективность терапии в остром периоде ЧМТ [11, 12].

Выявленные закономерности в остром периоде ЧМТ дают основание для обоснованного назначения патогенетической терапии, направленной на снижение аутоиммунного воспаления и повреждения мозговой ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акимов Г.А., Шалерей Р.К., Головкин В.И.* Аутоиммунные процессы в катамнезе травматической болезни головного мозга. Журн неврол и психиат 1978; 78: 3: 370—375.
2. *Ганнушкина И.В.* Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. М: Медицина 1974; 200.
3. *Герасимова М.М., Нганкам Л.* Роль органоспецифических антител в патогенезе ЧМТ. Аллергология и иммунология 2006; 7: 3: 422.
4. *Герасимова М.М., Антипина И.В.* Роль аутоиммунных процессов в патогенезе геморрагического инсульта. Инсульт. Журн неврол и психиат 2003; 8: 48—52.
5. *Герасимова М.М., Ягудин Г.Т.* Особенности клинического течения и патогенез легкой мозговой травмы у детей. Журн неврол и психиат 2000; 3: 16—18.
6. *Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкина И.В.* Иммунный компонент патогенеза прогредиентного течения ЧМТ. Журн неврол и психиат 1999; 6: 65—70.
7. *Горбунов В.И., Ганнушкина И.В.* Иммунологические изменения при ЧМТ. В кн.: Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство. М: Антидор 1998; 342—356.
8. *Педаченко Е.Г, Троепак Е.М.* Клинико-иммунологические сопоставления острого периода легкой ЧМТ. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1993; 1: 19—21.
9. *Трошин В.М., Лихтерман Л.Б., Кроль М.П. и др.* Табличный метод экспресс-диагностики сотрясения и ушиба головного мозга легкой степени. Казанский мед журн 1985; 6: 403—406.
10. *Adams J.H., Graham D.I., Murray L.S., Skott G.* Diffuse axonal injury due to nonmissible head ingury in humans: an analisis of 45 cases. Ann Neurology 1982; 12: 557—563.
11. *Alderson P., Roberts I.* Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomized controlled trials. Br Med J 1997; 313: 1855—1859.
12. *Bouma G.J., Muizelaar J.P., Choi S.C. et al.* Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. J Neurosurg 1991; 75: 685—693.
13. *Moppet I.K.* Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. British J Anaesthesia 2007; 99: 1: 18—31.
14. *Popovich H.G., Stokes B.T., Whitacre C.C.* Concept of autoimmunity following spinal cord ingury: possible roles for T lymfocytes in the traumatized central nervous system. J neurosciens research 1996; 15: 45: 4: 349—363.
15. *Povlishock J.T., Bekker D.P., Cleng C.L.,Vaugham G.W.* Axonal change in minor head ingury. J Neuropatol Exp Neurol 1983; 42: 225—242.
16. *Strich S.J.* Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. J of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1956; 19: 163—185.