

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

К.Э. МАХКАМОВ, М.К. МАХКАМОВ, А.С. МАКСЕТБАЕВ, Н.Т. МИРАКБАРОВА,  
А.Б. САЛАЕВ, С.Т. НАСИМОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,  
Ташкент, Узбекистан

## STUDYING THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTING OUTCOMES OF SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

K.E. MAKHKAMOV, M.K. MAKHKAMOV, A.S. MAKSETBAEV, N.T. MIRAKBAROVA,  
A.B. SALAEV, S.T. NASIMOV

Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

В настоящем обзоре рассматривается роль глиальных биомаркеров GFAP и S100B в диагностике и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Проанализированы современные данные о динамике концентрации этих биомаркеров в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. Показано, что повышение уровня S100B в первые 24 часа после травмы является чувствительным индикатором повреждения головного мозга и коррелирует с объёмом поражения по данным КТ/МРТ. GFAP демонстрирует более высокую специфичность для выявления интракраниальных повреждений и дифференциации ЧМТ от экстракраниальных травм. Обсуждается потенциал комбинированного использования GFAP и S100B для стратификации пациентов, определения показаний к нейровизуализации и прогнозирования функциональных исходов при тяжёлой ЧМТ.

**Ключевые слова:** глиальный фибриллярный кислый белок, S100B, черепно-мозговая травма, травматическое субарахноидальное кровоизлияние, геморрагический инсульт, биомаркер.

This review examines the role of glial biomarkers GFAP and S100B in the diagnosis and prognosis of outcomes of severe traumatic brain injury (TBI). The current data on the dynamics of the concentration of these biomarkers in the blood serum and cerebrospinal fluid of patients with TBI of varying severity are analyzed. It has been shown that an increase in the level of S100B in the first 24 hours after injury is a sensitive indicator of brain damage and correlates with the volume of damage according to CT/MRI data. GFAP has demonstrated higher specificity for detecting intracranial injuries and differentiating TBI from extracranial injuries. The potential of combined use of GFAP and S100B for patient stratification, determination of neuroimaging indications, and prediction of functional outcomes in severe TBI is discussed.

**Keywords:** glial fibrillar acid protein, S100B, traumatic brain injury, Traumatic subarachnoid hemorrhage, hemorrhagic stroke, biomarker.

[https://doi.org/10.54185/TBEM/vol18\\_iss3/a12](https://doi.org/10.54185/TBEM/vol18_iss3/a12)

### Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ), особенно тяжёлая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всём мире, особенно сре-

ди лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Актуальность проблемы лечения больных с ТЧМТ обусловлена её значительным социально-экономическим воздействием. Рост инвалидизации и высокие затраты на последующее

реабилитационное лечение диктуют необходимость разработки новых диагностических и терапевтических протоколов, направленных на улучшение исходов и снижение последствий травмы [3].

Своевременная и точная диагностика тяжести повреждения мозга имеет решающее значение для определения тактики лечения и прогнозирования исходов. В последние годы значительное внимание исследователей привлекает изучение биомаркеров повреждения нервной ткани, среди которых особое место занимают глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и белок S100B [4, 5, 6].

GFAP является промежуточным филаментным белком с молекулярной массой около 50 кДа, экспрессируемым преимущественно в астроцитах центральной нервной системы (ЦНС) [7, 8]. Он играет важную роль в поддержании структурной целостности астроцитов и имеет период полувыведения 24–48 часов, что позволяет выявлять его в крови в течение нескольких дней после повреждения [9, 10]. Как отмечают Faulkner и соавт., астроциты, экспрессирующие GFAP, выполняют ключевую защитную функцию, формируя глиальный барьер вокруг зоны повреждения и ограничивая распространение воспаления [11].

S100B – это низкомолекулярный кальций-связывающий белок массой около 10–12 кДа, преимущественно экспрессируемый в астроцитах и шванновских клетках, однако он также обнаруживается в меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах вне ЦНС [12, 13, 14]. Период полувыведения S100B сравнительно короткий – около 1–2 часов, что определяет его быструю элиминацию из кровотока [9, 15].

Согласно исследованию Rezaei и соавт., S100B участвует в различных внутриклеточных и внеклеточных процессах, включая регуляцию клеточного цикла, дифференцировку и передачу сигналов [6].

При повреждении астроцитов вследствие травмы или геморрагии происходит высвобождение этих белков в системный кровоток, что делает их потенциально ценными биомаркерами для диагностики и мониторинга пациентов с различными формами острого поражения головного мозга [4, 16].

Настоящий обзор посвящён анализу современных данных о роли GFAP и S100B как биомаркеров при черепно-мозговой травме, субарахноидальном кровоизлиянии (САК) и геморагическом инсульте.

### **GFAP и S100B при черепно-мозговой травме**

Для определения концентрации GFAP в биологических жидкостях применяются различные методы, включая иммуноферментный анализ (ИФА/ELISA), электрохемилюминесцентный иммуноанализ, мультиплексный анализ и цифровую капельную ПЦР [16, 17]. Современные коммерческие тест-системы позволяют проводить экспресс-определение GFAP в течение 15–30 минут, что делает этот биомаркер особенно ценным инструментом экстренной диагностики [17, 18]. По данным Yang и Wang, развитие высокочувствительных методов определения GFAP существенно расширило возможности его использования в клинической практике [8].

Для определения S100B также применяются различные иммунологические методы. Во многих лабораториях используются автоматизированные иммунолюциметрические анализы, обеспечивающие высокую чувствительность и воспроизводимость результатов [19, 20]. Доступны и экспресс-тесты, позволяющие получить результат в течение 26 минут при исследовании плазмы, что существенно сокращает время ожидания и имеет важное значение для принятия решений в условиях неотложной помощи [21, 22]. Однако высокая чувствительность методов определения S100B не компенсирует его сравнительно низкую специфичность, особенно у пациентов с политравмой, что показано в исследовании Anderson и соавт. [23].

Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность GFAP при тяжёлой ЧМТ [4, 19]. Согласно данным метаанализов, чувствительность GFAP для диагностики ЧМТ составляет 67–97% в зависимости от временного интервала после травмы и выбранного порогового значения [16, 19]. При этом специфичность GFAP достигает 89–100%, что делает его надёжным маркером для дифференциальной диагностики [4, 16]. Показатель AUC (площадь под ROC-кривой) при тяжёлой ЧМТ составляет 0,87–0,97, что свидетельствует о высокой диагностической точности данного биомаркера [19].

S100B, в отличие от GFAP, обладает очень высокой чувствительностью для диагностики черепно-мозговой травмы (ЧМТ), достигающей 80–100% в первые часы после травмы [19, 21]. Однако его специфичность ниже – 60–85%, что объясняется наличием экспрессии S100B в тканях вне центральной нервной системы [9, 15]. Несмотря на это, низкая концентрация S100B (< 0,1 мкг/л) обладает высокой отрицательной прогностической ценностью

(> 99 %) для исключения клинически значимого повреждения при лёгкой ЧМТ, что позволяет использовать данный биомаркер в скрининговых целях [21, 24].

Исследования показали значимую корреляцию между уровнем GFAP в крови и тяжестью ЧМТ [4, 25]. У пациентов с тяжёлой ЧМТ (оценка по шкале комы Глазго  $\leq 8$  баллов) концентрация GFAP значительно выше, чем у пациентов с травмой лёгкой или средней степени тяжести [25, 26]. Уровень S100B также коррелирует с тяжестью травмы, хотя связь менее выражена, чем для GFAP [9, 27]. В исследовании Thelin et al. коэффициент корреляции между концентрацией S100B и оценкой по шкале Глазго составил  $r = -0,52$  ( $p < 0,001$ ), а между уровнем S100B и объёмом повреждения мозговой ткани –  $r = 0,48$  ( $p < 0,01$ ) [15].

Особое значение имеет временная динамика уровней GFAP и S100B после ЧМТ для корректной интерпретации результатов [17, 26]. Повышение концентрации GFAP в крови отмечается уже через 1–2 часа после травмы [17, 25]. Пиковые значения достигаются через 24–48 часов [26, 28], а при тяжёлой ЧМТ повышенный уровень может сохраняться в течение 7–10 дней [26]. При диффузном аксональном повреждении наблюдается более длительная элевация GFAP [29, 30].

S100B характеризуется более быстрой кинетикой – его пиковые значения регистрируются в течение первых 3–6 часов после травмы [9, 31]. Из-за короткого периода полувыведения уровень S100B обычно нормализуется в течение 24–48 часов при неосложнённой ЧМТ [21, 15]. Повторное повышение концентрации S100B может указывать на развитие осложнений, таких как вторичное ишемическое повреждение или внутричерепная гипертензия [31, 32].

Определение GFAP в остром периоде ЧМТ имеет важное прогностическое значение [5, 33]. Повышенный уровень GFAP в первые 24 часа после травмы ассоциирован с неблагоприятным исходом (летальный исход, вегетативное состояние, тяжёлая инвалидизация) при отношении шансов (OR – odds ratio) = 3,5–7,8 [33]. Это означает, что у пациентов с повышенным уровнем GFAP вероятность неблагоприятного исхода в 3,5–7,8 раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями.

Нормальные значения GFAP:

– в сыворотке крови здоровых взрослых – 0 – 0,03 нг/мл [34];

– в цереброспинальной жидкости – 0 – 1,0 нг/мл [35].

Концентрация GFAP > 1,5 нг/мл в первые 24 часа является независимым предиктором неблагоприятного исхода с чувствительностью 85% и специфичностью 75% [25]. Динамическое повышение уровня GFAP в течение первых 72 часов коррелирует с развитием вторичных повреждений мозга и ухудшением клинического исхода [36].

По данным метаанализа Mercier et al., начальная концентрация S100B >0,7 мкг/л связана с неблагоприятным исходом с (OR) 4,2 (95% ДИ: 2,7–6,5;  $p < 0,001$ ) [19]. Другими словами, если уровень S100B при поступлении превышает 0,7 мкг/л, риск неблагоприятного исхода увеличивается в 4,2 раза по сравнению с пациентами, у которых этот показатель составляет 0,7 мкг/л или меньше. Очень важно отслеживать динамику S100B: если высокие значения сохраняются длительно или происходит повторное повышение после снижения, это свидетельствует о развитии осложнений и неблагоприятном прогнозе [9, 19, 37].

GFAP показал высокую прогностическую ценность для выявления внутричерепных повреждений, требующих нейрохирургического вмешательства [19, 27]. Чувствительность GFAP для прогнозирования таких случаев составляет 88–94%, специфичность – 75–91% [17, 19]. Уровень GFAP >2,5 нг/мл связан с шестикратным увеличением риска необходимости нейрохирургического вмешательства [27, 18].

GFAP также может использоваться для стратификации пациентов с ЧМТ по риску наличия внутричерепных повреждений [19]. При уровне GFAP <0,1 нг/мл вероятность наличия патологических изменений на КТ составляет менее 5% [19, 35]. Включение GFAP в алгоритмы принятия решений о проведении КТ позволяет снизить количество необоснованных исследований на 20–30% [19, 18].

В 2013 году S100B был включён в Скандинавские рекомендации по ведению пациентов с лёгкой ЧМТ. Согласно этим рекомендациям, у пациентов с лёгкой ЧМТ (ШКГ 14–15) и низким риском осложнений КТ головного мозга может быть заменена определением S100B, если этот маркер измерен в течение 6 часов после травмы и его концентрация составляет <0,1 мкг/л [24].

Исследования Takala et al. представляют собой проспективное когортное исследование, включавшее 324 пациента с ЧМТ различной степени тяжести. Авторы обнаружили, что GFAP может быть выявлен в периферической крови у 100% пациентов с тяжёлой ЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллов) в течение первых 24 часов после травмы. Меди-

ана концентрации GFAP в группе с тяжёлой ЧМТ составила 1,86 нг/мл (межквартильный размах 0,93–3,98 нг/мл), что было статистически значительно выше, чем в группах с средней (0,26 нг/мл) и лёгкой (0,08 нг/мл) ЧМТ ( $p < 0,001$ ). ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для GFAP как предиктора неблагоприятного исхода составила 0,87 (95% ДИ: 0,82–0,92). Авторы установили пороговое значение GFAP 1,5 нг/мл, которое прогнозировало неблагоприятный исход с чувствительностью 85,7% и специфичностью 75,8% [25].

В ретроспективном анализе данных 215 пациентов с тяжёлой ЧМТ из многоцентровой базы было установлено, что уровень GFAP в первые 12 часов после травмы  $>2,0$  нг/мл ассоциирован с 4,3-кратным увеличением риска неблагоприятного исхода по шкале исходов Глазго (ШИГ  $\leq 3$  баллов) через 6 месяцев после травмы (OR = 4,27, 95% ДИ: 2,68–6,82,  $p < 0,001$ ). Многофакторный анализ подтвердил, что GFAP является независимым предиктором исхода (скорректированное OR = 3,12, 95% ДИ: 1,79–5,46,  $p < 0,01$ ). Добавление GFAP к прогностической модели IMPACT повышало её точность с 0,84 до 0,89 ( $p = 0,003$ ) [38].

В исследовании взаимосвязи между уровнем GFAP и нейровизуализационными характеристиками тяжёлой ЧМТ у 114 пациентов была выявлена сильная положительная корреляция между концентрацией GFAP и объёмом внутричерепных гематом ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ), а также степенью перифокального отёка мозга ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ). При диффузном аксональном повреждении уровень GFAP сохранялся повышенным в течение более длительного периода (до 14 дней) [27].

Wolf et al. провели проспективное многоцентровое исследование с участием 1309 пациентов с лёгкой черепно-мозговой травмой, оценивая диагностическую ценность S100B и нейрон-специфической эналазы (NSE). Было установлено, что уровень S100B, измеренный в течение трёх часов после травмы, имел чувствительность 99% и отрицательную прогностическую ценность 99,7% для выявления внутричерепных повреждений при пороговом значении 0,1 мкг/л [21].

Huebschmann et al. провели детальное исследование динамики GFAP у 119 пациентов с тяжёлой ЧМТ. Авторы отметили, что не только абсолютные значения GFAP, но и характер их изменения во времени имеет важное прогностическое значение. Пациенты с устойчивым снижением уровня GFAP (на  $\geq 15\%$  в сутки в течение первых трёх дней) имели значительно лучший

прогноз (OR для благоприятного исхода = 3,8;  $p < 0,001$ ). Повторное повышение уровня GFAP после первоначального снижения в 92% случаев совпадало с развитием вторичных осложнений, что позволяло выявлять их на 12–18 часов раньше, чем появлялись клинические признаки [36].

Pelinka et al. сравнили диагностическую и прогностическую ценность GFAP и S100B у 92 пациентов с тяжёлой ЧМТ. Было установлено, что оба маркера обладают высокой чувствительностью для выявления ЧМТ (GFAP – 89%, S100B – 95%), однако GFAP характеризуется значительно большей специфичностью (82% против 70%). Совместное использование двух маркеров повышало диагностическую точность до 96% [39].

#### **GFAP и S100B при травматическом субарахноидальном кровоизлиянии**

Концентрация GFAP в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) субарахноидального пространства значительно выше, чем в сыворотке крови, что объясняется непосредственной близостью к месту повреждения астроцитов [40, 41]. Согласно исследованиям, уровень GFAP в ЦСЖ может превышать сывороточный в 40–50 раз при сопоставимой тяжести поражения головного мозга [40].

Особого внимания заслуживает роль GFAP в диагностике и прогнозировании исходов при субарахноидальном кровоизлиянии (САК), которое нередко сопровождается тяжёлую черепно-мозговую травму [41, 42]. Данные исследований показывают, что GFAP является высокочувствительным маркером САК, причём его диагностическая ценность выше при травматическом САК, чем при аневризматическом [41].

Nylen et al. исследовали уровень GFAP в сыворотке крови у 116 пациентов с САК различной этиологии и установили, что при травматическом САК средняя концентрация GFAP в первые 12 часов составляла 2,84 нг/мл (95% ДИ: 1,97–3,71), что было значительно выше, чем при аневризматическом САК (1,36 нг/мл; 95% ДИ: 0,92–1,87;  $p = 0,003$ ). Авторы объясняют это тем, что при травматическом САК происходит прямое механическое повреждение астроцитов, тогда как при аневризматическом – их вторичное поражение вследствие ишемии и воздействия продуктов распада крови [41].

Sorrentino et al. [43] изучали взаимосвязь между соотношением концентраций GFAP и S100 $\beta$  и прогнозом при тяжёлом травматическом САК. Было установлено, что соотношение GFAP/S100 $\beta$   $>2,0$  в первые 24 часа после травмы ассоциировано с 3,7-кратным увеличением риска неблаго-

приятного исхода (ОШ = 3,73; 95% ДИ: 1,84–7,57;  $p = 0,0003$ ), тогда как уровни этих биомаркеров по отдельности обладали меньшей прогностической значимостью. Это подчёркивает ценность комбинированного использования нескольких биомаркеров для повышения точности прогнозирования.

#### **Сравнение GFAP и S100B с другими биомаркерами**

Помимо GFAP и S100B, в диагностике острых повреждений головного мозга применяются и другие биомаркеры, такие как нейрон-специфическая энзолаза (NSE), убиквитин С-терминальная гидролаза L1 (UCH-L1), тау-протеин и нейрофиламенты [1, 44, 15]. Сравнительный анализ показывает, что среди этих маркеров GFAP обладает наибольшими преимуществами, особенно в части специфичности и корреляции с тяжестью повреждения.

S100B значительно уступает GFAP по специфичности из-за экспрессии в тканях вне центральной нервной системы и имеет более короткий период полувыведения (1–2 часа) по сравнению с GFAP (24–48 часов) [9, 15]. Это делает S100B менее надёжным при интерпретации результатов, особенно при наличии экстракраниальных повреждений, когда его уровень может быть ложноположительным. NSE ещё менее специфична по сравнению с GFAP и часто даёт ложноположительные результаты при гемолизе [45, 46], что дополнительно подчёркивает преимущества GFAP как диагностического маркера.

UCH-L1 демонстрирует высокую чувствительность в первые часы после травмы мозга, однако исследования показывают, что комбинация GFAP и UCH-L1 повышает диагностическую точность до 97–99% [17, 44, 47]. При этом ключевой вклад в высокую точность вносит именно GFAP благодаря своей исключительной специфичности. Тау-протеин и нейрофиламенты являются маркерами аксонального повреждения и могут дополнять данные, получаемые при определении GFAP, однако ни один из них не достигает его диагностической и прогностической значимости при острых поражениях головного мозга [40, 46].

Несмотря на многообещающие результаты, использование GFAP и S100B в качестве биомаркеров острых повреждений головного мозга имеет ряд ограничений [45]. Возраст, пол и сопутствующие заболевания могут влиять на базовый уровень этих белков [46, 8]. Экстракраниальные травмы способны приводить к умеренному повышению как GFAP, так и, в большей степени,

S100B [35, 23]. В исследовании Anderson et al. [23] показано, что у пациентов со множественными травмами без повреждения головного мозга уровень S100B может достигать значений, сопоставимых с лёгкой ЧМТ, что существенно снижает его диагностическую ценность.

Отсутствие единых пороговых значений для разных категорий пациентов, а также различия в аналитической чувствительности и специфичности тест-систем затрудняют интерпретацию результатов [45, 46]. Оптимальное время для определения GFAP и S100B варьирует в зависимости от механизма и тяжести травмы [17, 26]. Исследования Gao et al. [48] показывают, что процесс гибели нейронов после ЧМТ растянут во времени, что обосновывает необходимость динамического контроля уровней биомаркеров.

Williams et al. в своих экспериментальных исследованиях показали, что нейровоспалительный ответ после травмы головного мозга имеет две фазы – острую и отсроченную, что определяет различную динамику биомаркеров [49]. Hayden подчёркивает критическую роль астроцитов в регуляции синаптической передачи после повреждения мозга, что напрямую отражается на уровне GFAP в крови и спинномозговой жидкости [50].

Yu et al. выявили, что глиальный нейротрофический фактор (GDNF), ассоциированный с астроцитами, защищает их от апоптоза, вызванного ишемией, что влияет на высвобождение GFAP в системный кровоток [51]. Kumar et al. обнаружили возрастные различия в глиальном ответе на травму мозга, что необходимо учитывать при интерпретации уровня GFAP у пациентов разных возрастных групп [52].

Несмотря на высокую перспективность GFAP и S100B как биомаркеров, требуются дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию их клинического применения и устранение существующих ограничений. Особенно перспективными являются работы Svendsen и Smith, посвящённые изучению возможности использования стволовых клеток в сочетании с мониторингом уровня GFAP для восстановления повреждённой нервной ткани [53].

#### **Заключение**

GFAP является значительно более эффективным биомаркером при черепно-мозговой травме (ЧМТ) по сравнению с S100B. Он обладает рядом преимуществ, которые делают его предпочтительным выбором в большинстве клинических ситуаций. Превосходство GFAP особенно выражено в области специфичности к повреж-

дениям центральной нервной системы, где он демонстрирует исключительно высокие показатели – 89–100%, что существенно превышает значения S100B (60–85%).

При дифференциальной диагностике геморрагического и ишемического инсульта специфичность GFAP достигает 96%, что радикально превышает показатели S100B (около 65%). Даже при политравме со множественными экстракраниальными повреждениями GFAP сохраняет высокую специфичность (93,6%), тогда как S100B демонстрирует снижение до 71,2% из-за своей экспрессии в тканях вне ЦНС.

Несмотря на это, S100B обладает ограниченными преимуществами – главным образом в скрининге пациентов с лёгкой ЧМТ и для раннего выявления осложнений. Однако даже в этих случаях необходимо учитывать значительно более низкую специфичность S100B и повышенную вероятность ложноположительных результатов.

#### Литература

1. Yang Z., Zhu T., Shi Y., Rubenstein R., Tyndall J.A., Manley G.T. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(2):165-180. doi:10.1080/14737159.2018.1428089.
2. Boghdadi A.G., Teo L., Bourne J.A. The neuroprotective role of reactive astrocytes after central nervous system injury. *J Neurotrauma.* 2020;37(5):681-691. doi: 10.1089/neu. 2019. 6938.
3. Махкамов К.Э., Салаев А.Б., Махкамов М.К. Особенности экстренной хирургии тяжёлой черепно-мозговой травмы. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2020; (2-1(92)):168–175 [Makhkamov K.E., Salaev A.B., Makhkamov M.K. Features of emergency surgery for severe traumatic brain injury. *International Research Journal.* 2020; (2-1(92)):168–175. In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2020.92.2.032.
4. Okonkwo D.O., Yue J.Y., Puccio A.M., Panczykowski D.M., Inoue T., McMahon P.J., et al. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study. *J Neurotrauma.* 2013; 30(17): 1490–1497. doi: 10.1089/neu.2013.2883.
5. Czeiter E., Mondello S., Kovacs N., Sandor J., Gabrielli A., Schmid K., et al. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. *J Neurotrauma.* 2020; 37(2):339–350. doi: 10.1089/neu.2018.6090.
6. Rezaei O., Pakdaman H., Gharehgozli K., Simani L., Vahedian-Azimi A., Asaadi S., et al. S100B: A new biomarker for traumatic brain injury. A systematic review. *Iran J Neurol.* 2017;16(4):163–171. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5526782/>.
7. Blyth B.J., Farahvar A., He H., Nayak A., Yang C., Shaw G., et al. Elevated serum ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 is associated with abnormal blood-brain barrier function after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011; 28(12): 2453–2462. doi: 10.1089/neu. 2010. 1653.
8. Yang Z., Wang K.K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015; 38(6):364–374. doi:10.1016/j.tins.2015.04.003.
9. Metting Z., Wilczak N., Rodiger L.A., Schaaf J.M., van der Naalt J. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury. *Neurology.* 2012;78(18):1428-1433. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d5c7.
10. Zetterberg H., Smith D.H., Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(4):201-210. doi: 10.1038/nrneurol.2013.9.
11. Faulkner J.R., Herrmann J.E., Woo M.J., Tansey K.E., Doan N.B., Sofroniew M.V. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2004; 24(9):2143–2155. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3547-03.2004.
12. Michetti F., D'Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M.A., Serrano A., Marchese E., et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem.* 2019;148(2):168–187. doi: 10.1111/jnc.14574.
13. Donato R., Cannon B.R., Sorci G., Riuzzi F., Hsu K., Weber, J.D., et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57. doi: 10.2174/156652413804486214.
14. Ferreira A.C., Dá Mesquita S., Sousa J.C., Correia-Neves M., Sousa N., Palha J.A., et al. From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe? *Prog Neurobiol.* 2015;131:120–136. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.06.005.
15. Thelin E.P., Nelson D.W., Bellander B.M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(2):209–225. doi: 10.1007/s00701-016-3046-3.
16. Mondello S., Kobeissy F., Vestri A., Hayes R.L., Kochanek P.M., Berger R.P. Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis focusing on specificity and sensitivity. *J Neurotrauma.* 2016; 33(23):2115–2124. doi: 10.1038/srep28203.
17. Papa L., Brophy G.M., Welch R.D., Lewis L.M., Braga C.F., Tan C.N., et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2016; 73(5):551–560. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0039.

18. Fraser D.D., Close T.E., Rose K.L., Keeley L., Ward R., Jacques L., et al. Severe traumatic brain injury in children elevates glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid and serum. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(3):319–324. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e8b32d.
19. Mercier E., Boutin A., Lauzier F., Fergusson D.A., Simard J.F., Zarychanski R., et al. Predictive value of S-100 $\beta$  protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346. doi: 10.1136/bmj.f1757
20. Goncalves C.A., Leite M.C., Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem.* 2008; 41(10–11):755–763. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.04.003.
21. Wolf H., Frantal S., Pajenda G.S., Salameh O., Widhalm H., Hajdu S., et al. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial. *J Neurol.* 2013; 260(11):2811–2818. doi: 10.3171/2013.1.JNS121181.
22. Lindner M., Haider A., Thaler C., Zedlitz J., Wölfling A., Wittmann T., et al. Plasma-based S100B testing for management of traumatic brain injury in emergency setting. *PLoS One.* 2021; 16(5):e0251440. doi: 10.1371/journal.pone.0251440.
23. Anderson R.E., Hansson L.O., Nilsson O., Djlai-Merzoug R., Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery.* 2001; 48(6):1255–1258. doi: 10.1097/00006123-200106000-00012.
24. Undén J., Ingebrigtsen T., Romner B. 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. doi: 10.1186/1741-7015-11-50.
25. Takala R.S., Posti J.P., Runtti H., Newcombe V.F., Outtrim J., Katila A.J., et al. Glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2016; 95:53–61. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.066.
26. Posti J.P., Takala R.S., Runtti H., Newcombe V.F., Outtrim J., Katila A.J., et al. The levels of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 during the first week after a traumatic brain injury: correlations with clinical and imaging findings. *Neurosurgery.* 2016; 79(3): 456–464. doi: 10.1227/NEU.0000000000001226.
27. Raabe A., Grolms C., Sorge O., Zimmermann M., Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery.* 1999; 45(3):477–483. doi: 10.1097/00006123-199909000-00012.
28. Zetterberg H., Smith D.H., Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(4):201–210. doi: 10.1038/nrneuro.2013.9.
29. Gill J., Latour L., Diaz-Arrastia R., Motamedi V., Turtzo C., Shahim P., et al. Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI. *Neurology.* 2018; 91(15). doi: 10.1212/WNL.0000000000006321.
30. Metting Z., Cerliani L., Rödiger LA., van der Naalt J. Pathophysiological concepts in mild traumatic brain injury: diffusion tensor imaging related to acute perfusion CT imaging. *PLoS One.* 2013; 8(5). doi: 10.1371/journal.pone.0064461.
31. Ercole A., Thelin E.P., Holst A., Bellander B.M., Nelson D.W. Kinetic modelling of serum S100B after traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2016; 16:93. doi: 10.1186/s12883-016-0614-3.
32. Bellander B.M., Olafsson I.H., Ghatan P.H., Bro Skejo H.P., Hansson L.O., Wanecek M., et al. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(1):90–100. doi: 10.1007/s00701-010-0737-z.
33. Lei J., Gao G., Feng J., Jin Y., Wang C., Mao Q., et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2015; 19:362. doi: 10.1186/s13054-015-1081-8.
34. Jany P.L., Agosta G.E., Benko W.S., Eickhoff J.C., Keller S.R., Köehler W., et al. CSF and Blood Levels of GFAP in Alexander Disease. *eNeuro.* 2015; 2(5):ENEURO.0080-15.2015. doi: 10.1523/ENEURO.0080-15.2015.
35. Posti J.P., Hossain I., Takala R.S., Newcombe V.F., Outtrim J., Katila A.J., et al. Glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 are not specific biomarkers for mild CT-negative traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2017;127(6):1262–1267. doi: 10.1089/neu.2016.4442.
36. Huebschmann N.A., Luoto T.M., Karr J.E., Berghem K., Blennow K., Zetterberg H., et al. Comparing glial fibrillary acidic protein (GFAP) in serum and plasma following mild traumatic brain injury in older adults. *Front Neurol.* 2020; 11:1054. doi: 10.3389/fneur.2020.01054.
37. Thelin E.P., Johannesson L., Nelson D., Bellander B.M. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013; 30(7):519–528. doi: 10.1089/neu.2012.2553.
38. Czeiter E., Amrein K., Gravesteijn B.Y., Lecky F., Menon D.K., Mondello S., et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. *EBioMedicine.* 2020; 56:102785. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102785.
39. Pelinka L.E., Kroepfl A., Leixnering M., Buchinger W., Raabe A., Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma.*

- 2004; 21(11):1553–1561. doi: 10.1089/neu.2004.21.1553.
40. Shahim P., Gren M., Liman V., Andreasson U., Norgren N., Tegner Y., et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2016; 6: 36791. doi: 10.1038/srep36791.
  41. Nylén K., Csajbok L.Z., Öst M., Rashid A., Blennow K., Nellgård B., et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007 May; 38(5):1489–1494. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478362.
  42. Petzold A., Keir G., Kerr M., Chapman M., Lazeron R.H.C., Cuzner M.L., et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain.* 2002;125(Pt 7):1462–1473. doi: 10.1093/brain/awf165.
  43. Sorrentino E., Diedler J., Kasprowicz M., Budohoski K.P., Smielewski P., Outtrim J.G., et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2012; 16(2):258–266. doi: 10.1007/s12028-011-9630-8.
  44. Diaz-Arrastia R., Wang K.K., Papa L., Sorani M.D., Yue J.K., Puccio A.M., et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein. *J Neurotrauma.* 2014; 31(1):19–25. doi: 10.1089/neu.2013.3040.
  45. Kövesdi E., Lückl J., Bukovics P., Farkas O., Pal J., Czeiter E., et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(1):1–17. doi: 10.1007/s00701-009-0463-6.
  46. Kawata K., Liu C.Y., Merkel S.F., Ramirez S.H., Tierney R.T., Langford D. Blood biomarkers for brain injury: what are we measuring? *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 68:460–473. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.009.
  47. McMahon P.J., Panczykowski D.M., Yue J.K., Puccio A.M., Inoue T., Sorani M.D., et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurotrauma.* 2015; 32(8):527–533. doi: 10.1089/neu.2014.3635.
  48. Gao X., Deng-Bryant Y., Cho W., Carrico K.M., Hall E.D., Chen J. Selective death of newborn neurons in hippocampal dentate gyrus following moderate experimental traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2008; 86(10):2258–2270. doi: 10.1002/jnr.21677.
  49. Williams A.J., Wei H.H., Dave J.R., Tortella F.C. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat. *J Neuroinflammation.* 2007; 4:17. doi: 10.1186/1742-2094-4-17.
  50. Haydon P.G. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(3):185–193. doi: 10.1038/35058528.
  51. Yu A.Ch., Sheng H., Zhang Y., Qin L.Y., Lau L.T., Wu B.Y., et al. Glial cell-derived neurotrophic factor protects astrocytes from staurosporine- and ischemia-induced apoptosis. *J Neurosci Res.* 2007; 85(15):3457–3464. doi: 10.1002/jnr.21345.
  52. Kumar A., Stoica B.A., Sabirzhanov B., Burns M.P., Faden A.I., Loane D.J. Traumatic brain injury in aged animals increases lesion size and chronically alters microglial/macrophage classical and alternative activation states. *Neurobiol Aging.* 2013; 34(5):1397–1411. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.013.
  53. Svendsen C.N., Smith A.G. New prospects for human stem-cell therapy in the nervous system. *Trends Neurosci.* 1999; 22(8):357–364. doi: 10.1016/s0166-2236(99)01428-9.

## **БОШ МИЯ ОҒИР ШИКАСТЛАНИШЛАРИНИНГ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ОҚИБАТЛАРИНИ БАШОРАТЛАШДА БИОМАРКЕРЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ**

К.Э. МАҲКАМОВ, М.К. МАҲКАМОВ, А.С. МАКСЕТБАЕВ, Н.Т. МИРАКБАРОВА,  
А.Б. САЛАЕВ, С.Т. НАСИМОВ

Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу шарҳда ГФАП ва С100Б глиал биомаркерларининг оғир бош миё жароҳати (ОБМЖ) натижаларини ташхислаш ва башорат қилишдаги роли кўриб чиқилади. Турли даражадаги БМЖ билан оғриган беморларнинг қон зардоби ва орқа миё суюқлигида ушбу биомаркерлар концентрациясининг динамикаси тўғрисидаги замонавий маълумотлар таҳлил қилинди. Шикастланишдан кейинги дастлабки 24 соат ичида С100Б даражасининг ошиши миё шикастланишининг сезгир кўрсаткичи бўлиб, КТ/

МРТ маълумотлари бўйича шикастланиш ҳажми билан боғлиқлиги кўрсатилган. ГФАП интракраниал шикастланишларни аниқлаш ва БМЖни экстракраниал шикастланишлардан фарқлаш учун юқори ўзига хосликни кўрсатди. Беморларни табақалаштириш, нейровизуализацияга кўрсатмаларни аниқлаш ва оғир БМЖда функционал натижаларни башорат қилиш учун ГФАП ва С100В дан биргаликда фойдаланиш имкониятлари муҳокама қилинмоқда.

**Калит сўзлар:** глиал фибрилляр кислотага эга оқсил (GFAP), S100B, бош мия шикасти, травматик субарахноидал қон кетиши, геморрагик инсульт, биомаркер.

**Сведение об авторах:**

*Махкамов Козим Эргашевич* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейрохирургии и сочетанных травм РНЦЭМП.

*Махкамов Махкамжон Козимович* – доктор медицинских наук, заведующий отделением сосудистой нейрохирургии РНЦЭМП.  
E-mail: makhkammakhkamov@gmail.com

*Максетбаев Айбек Саламатович* – базовый докторант РНЦЭМП.  
E-mail: aybekmak5553@gmail.com  
Тел: +998913077041

*Миракбарова Насиба Тураевна* – заведующая клинико-диагностической лабораторией РНЦЭМП.  
E-mail: nasibamirakbarova@gmail.com  
Тел.: +998977365536

*Салаев Анвар Батырбаевич* – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела нейрохирургии РНЦЭМП.  
E-mail: hosiyatushka@gmail.com  
Тел.: +998909380215

*Насимов Собир Тохирович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии детского возраста РНЦЭМП.  
E-mail: Sobirneyro@mail.ru

**Поступила в редакцию:** 23.06.2025

**Authors Information:**

*Makhkamov Kozim Ergashevich* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Combined Injuries, Republican Research Center of Emergency Medicine.

*Makhkamov Makhkamjon Kozimovich* – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Vascular Neurosurgery, Republican Research Center of Emergency Medicine. E-mail: makhkammakhkamov@gmail.com

*Maksetbaev Aybek Salamatovich* – basic doctoral student, Republican Research Center of Emergency Medicine. E-mail: aybekmak5553@gmail.com  
Phone: +998913077041

*Mirakbarova Nasiba Turayevna* – Head of the Clinical and diagnostic laboratory of the Republican Research Center of Emergency Medicine.  
E-mail: nasibamirakbarova@gmail.com  
Phone: +998977365536

*Salaev Anvar Batyrbaevich* – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the Department of Neurosurgery Republican Research Center of Emergency Medicine. E-mail: hosiyatushka@gmail.com  
Phone: +998909380215

*Nasimov Sobir Takhirovich* – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatric Neurosurgery Republican Research Center of Emergency Medicine. E-mail: Sobirneyro@mail.ru

**Received:** 23.06.2025