

Статья поступила в редакцию 13.12.2018 г.

Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Лызлов А.Н.  
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,  
ГАУЗ КО Новокузнецкий перинатальный центр,  
г. Новокузнецк, Россия

## ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

**Цель исследования** – изучить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 (ЭТ-1) и фактора Виллебранда (ФВ) в зависимости от исхода тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) и развития гнойно-воспалительных осложнений в остром периоде заболевания.

**Методы исследования.** На 1, 4, 7, 10 и 14 сутки заболевания методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови пострадавших определяли уровни белка ЭТ-1 тест-системами. Содержание ФВ оценивали с помощью метода ИФА тест-системами «Technoclone» с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер инкубатор). В динамике в 1, 7, 14 сутки на проточном цитофлуориметре «Citomics FC-500» определяли комплекс провоспалительных сывороточных цитокинов: IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6 и IL8 с использованием коммерческих тест-систем «11 plex».

**Основные результаты.** Маркеры дисфункции эндотелия ЭТ-1 и ФВ при ТЧМТ динамически повышались с 1 по 14 сутки. Максимальные значения ЭТ-1 наблюдались в подгруппах умерших больных и пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями на 10-14 сутки, превышая контрольные значения в среднем в 2,0 и 3,7 раза. Наибольшие значения ФВ наблюдались у умерших пациентов на 4-14 сутки, превышая значения контрольной группы в 1,4-1,5 раза. Повышение провоспалительных цитокинов IL6 и IL8 достоверно коррелировало с уровнем ЭТ-1, а IL1 $\beta$  и TNF $\alpha$  – с уровнем ФВ.

**Область применения.** Анестезиология-реанимация, отделения нейрохирургии.

**Выводы.** Эндотелиальная дисфункция в посттравматическом периоде ТЧМТ развивается по типу активации-повреждения и характеризуется повышением уровней ЭТ-1 и ФВ. В первые сутки после травмы ФВ выступал в качестве предиктора неблагоприятного исхода заболевания.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; эндотелин-1; фактор Виллебранда; гнойно-воспалительные осложнения.

Borshchikova T.I., Epifantseva N.N., Kan S.L., Lyzlov A.N.  
Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors,  
Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia

### DYSFUNCTION OF THE VASCULARS ENDOTHELIA IN THE TRAUMATIC BRAIN INJURY

**Objective** – in this article to studied of 53 patients with severe traumatic brain injury (TBI) from 1-st to 14 days after trauma. The dynamics of proteins endothelin-1 (ET-1) and the factor von Willebrand (FW) was assessed in groups of patients: survivors and deceased patients and have or not purulent-inflammatory complications. The control group consisted of 21 people. We are study the dynamics of the ET-1 and the FW in the post-traumatic period and determine its roles in predicting of the development of purulent-inflammatory complications and the outcome from TBI.

**Methods.** On 1, 4, 7, 10, 14 days after the TBI we determined levels of ET-1 by the method of solid-phase enzyme immunoassay by the test systems in the serum of the venous blood. The FW was assessed by the ELISA test system «Technoclone» in set of equipment for ELISA (reader, washer, shaker incubator). In the course of 1, 7 and 14 days were studied of the proinflammatory cytokines IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL8 by the commercial test systems «11 plex» on the Citomics FC-500 flow cytometer «Becman Coulter».

**Results.** The markers of endothelial dysfunction the ET-1 and the FW increased from 1 to 14 days in patient which severe traumatic brain injury. The maximum values of ET-1 were observed in subgroups deceased patients and in patients with inflammatory complications on 10-14 days. The ET-1 was higher than exceeding values the control group by 2,0-3,7 times. The highest values of the FW were observed in patients on 4-14 days, exceeding the values of the control group by 1,4-1,5 times. The increase in pro-inflammatory cytokines IL6 and IL8 significantly correlated with the level of the ET-1, and IL1 $\beta$  and TNF $\alpha$  with the level of the FW.

**Conclusions.** The endothelial dysfunction in severe traumatic brain injury according to the increase levels of the ET-1 and FW. The FW acted as predictors of the outcome from TBI.

**Key words:** severe traumatic brain injury; endothelin-1; factor von Willebrand; purulent-inflammatory complications.

Расстройство системы микроциркуляции неизбежно развивается при различных критических состояниях. Метаболические и транспортные процессы на тканевом и клеточном уровне реализуются в системе микроциркуляции, обеспечивая гомеос-

таз организма [1]. Сосудистые эндотелиальные клетки играют важную роль в обеспечении гомеостаза, так как синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, метаболического обеспечения организма [1]. Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) сопровождается функциональными изменениями клеток эндотелия и снижением сосудистого тонуса [2]. Синтезируемый эндотелиальными клетками белок эндотелин-1 (ЭТ-1) является наиболее изученным маркером эндотелиальной дисфункции. Он принимает участие в поддержании церебрального кровотока, функции гематоэнце-

#### Корреспонденцию адресовать:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна,  
654066, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, д. 26,  
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.  
Тел.: 8 (3843) 32-49-51.  
E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

фалического барьера, микрососудистого тонуса. Тем не менее, имеются немногочисленные исследования оценки динамики белка ЭТ-1 в зависимости от исхода заболевания и развития гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) при ТЧМТ [2, 4].

Гликопротеид плазмы крови фактор Виллебранда (ФВ) является важным маркером состояния эндотелиальных клеток, так как он активно участвует в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе. Фактор Виллебранда имеет два пути секреции: физиологическая секреция, создающая определенный его уровень в крови, и регуляторная секреция эндотелиальными клетками в ответ на различную стимуляцию [2]. При ТЧМТ самыми значимыми факторами увеличения ФВ в кровотоке являются повышение артериального давления и тромбирование мозговых сосудов [3]. Наличие регуляторной секреции дает основание рассматривать ФВ в качестве индикатора эндотелиальной дисфункции.

**Цель исследования** — изучить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции белков эндотелина-1 и фактора Виллебранда в зависимости от исхода тяжелой черепно-мозговой травмы и развития гнойно-воспалительных осложнений в остром периоде заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках работы обследованы 53 пострадавших с ТЧМТ, 46 мужчин (86,8 %) и 7 женщин (13,2 %). Контрольными точками исследования являлись 1, 4, 7, 10 и 14-е сутки посттравматического периода. Все пострадавшие были доставлены в стационар в течение 1-3 часов от момента получения травмы. Диагноз ТЧМТ выставлялся на основании клинических, инструментальных и рентгенологических данных, получаемых в ходе комплексного обследования пациентов. Были выявлены внутричерепные травматические гематомы у 45 (85,0 %) пострадавших: субдуральные у 24 (44,4 %), внутримозговые у 12 (23,3 %), эпидуральные у 4 (7,2 %), множественные гематомы у 5 (10,0 %). Тяжелый ушиб головного мозга без признаков сдавления внутричерепными гематомами отмечен у 8 (15,0 %) пациентов. Из исследования исключались пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией: сахарным диабетом, заболеваниями сердца, онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией.

Ретроспективно группа больных с ТЧМТ была разделена на подгруппы: по исходу (выжившие —  $I_B$ , умершие —  $I_y$ ) и по «наличию — отсутствию» гнойно-воспалительных осложнений (подгруппа с гнойно-

но-воспалительными осложнениями —  $I_{ГВО-1}$  и без гнойно-воспалительных осложнений —  $I_{ГВО-0}$ ). Сравнительные демографические и клинические показатели выделенных подгрупп представлены в таблице 1. Общая летальность в группе ТЧМТ была 50,9 % (умерло 27 больных). Гнойно-воспалительные осложнения с 1-х по 14-е сутки развились у 30 (56,6 %) травмированных пациентов. Летальность в подгруппе  $I_{ГВО-1}$  была в 2,2 раза выше, чем в подгруппе  $I_{ГВО-0}$ . Пик развития ГВО приходился на первую неделю после травмы: 1 сутки — у 3 (10 %) больных; 3-5 сутки — у 13 (43,3 %); 6-8 сутки — у 7 (23,3 %); 9-11 сутки — у 5 (16,7 %); 12-14 сутки — у 2 (6,7 %). В структуре ГВО доминировали пневмонии — 76,7 % (у 23 пострадавших), затем менингиты или менингоэнцефалиты — 23,3 % (у 7 пациентов). Из них сепсис развивался с 7 по 11 сутки у 4 пострадавших (у 2 — в сочетании с пневмонией, у 1 — в сочетании с менингитом, у 1 — в сочетании с пневмонией и менингитом). Из 23 человек с пневмонией — изолированная пневмония была у 16 пациентов, в сочетании с менингитом — у 3, в сочетании с сепсисом — у 2, в сочетании с менингитом и сепсисом — у 1 пострадавшего.

С целью оценки тяжести состояния пациентов использовали шкалу АРАСНЕ II, степени нарушения сознания — шкалу ком Глазго (ШКГ). В исследовании использовали ряд ранжированных показателей: 1) показатель исхода ( $I_{сход_{01}}$ ) при ранжировании: 0 — выжил, 1 — умер; 2) показатель гнойно-воспалительных осложнений ( $I_{ГВО_{01}}$ ) при ранжировании: 0 — отсутствие, 1 — наличие ГВО; 3) показатель развития пневмоний ( $I_{ГВО_{легких}}$ ) при ранжировании: 0 — отсутствие, 1 — наличие.

Исходя из задач исследования методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли в сыворотке венозной крови уровни белка ЭТ-1 тест-систематки. Содержание фактора Виллебранда (%) оценивали с помощью ИФА тест-системы «Technoclone» с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер инкубатор). В динамике определяли комплекс провоспалительных сывороточных цитокинов:  $IL1\beta$ ,  $TNF\alpha$ ,  $IL6$  и  $IL8$  на проточном цитофлуориметре «Citomics FC-500» с использованием коммерческих тест-систем «11 plex» в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Уровень чувствительности метода определения цитокинов был для  $IL1\beta$  4,2 пг/мл,  $IL6$  — 1,2 пг/мл,  $IL8$  — 0,5 пг/мл,  $TNF\alpha$  — 3,2 пг/мл.

Комплекс лечения пострадавших не отличался в подгруппах сравнения и включал мероприятия, нап-

### Сведения об авторах:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

ЕПИФАНЦЕВА Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic

КАН Сергей Людовикович, доктор мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kansergey1980@mail.ru

ЛЫЗЛОВ Андрей Николаевич, зав. отделением анестезиологии-реанимации, ГАУЗ КО НПЦ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: lizlov.andrej@yandex.ru

Таблица 1  
**Демографические и клинические показатели подгрупп пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой**  
**Table 1**  
**Demographic and clinical parameters in subgroups of patients with severe traumatic brain injury**

Показатели	Подгруппы			
	Распределение по исходу		Распределение по наличию ГВО	
	I <sub>в</sub>	I <sub>у</sub>	I <sub>ГВО-0</sub>	I <sub>ГВО-1</sub>
Количество больных	26	27	23	30
Средний возраст ( $\bar{X} \pm \sigma$ )	39,3 ± 15,6	44,7 ± 14,6	40,1 ± 14,7	42,3 ± 15,5
Пол (мужчины/женщины)	22/4	24/3	19/4	27/3
ШКГ при поступлении ( $\bar{X} \pm m$ ), баллы	7,8 ± 0,4	6,1 ± 0,4*	7,3 ± 0,5	6,7 ± 0,3
АРАСНЕ II при поступлении ( $\bar{X} \pm m$ ), баллы	17,8 ± 0,8	21,2 ± 1,1*	19,0 ± 1,0	20,2 ± 0,9
Частота развития гнойно-воспалительных осложнений с 1-х по 14-е сутки, абс. (%)	13 (43,3 %)	17 (56,7 %)	0 (0 %)	30 (100 %)
Летальность, абс. (%)	0 (0 %)	27 (100 %)	7 (30,4 %)	20 (66,7 %)*

Примечание: Статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$  между: \* - подгруппами выживших (I<sub>в</sub>) и умерших (I<sub>у</sub>) пациентов; \* - подгруппами без гнойно-воспалительных осложнений (I<sub>ГВО-0</sub>) и с гнойно-воспалительными осложнениями (I<sub>ГВО-1</sub>) в остром периоде заболевания.

Note: Statistical significance of differences at  $p < 0.05$  between: \* - subgroups of surviving (I<sub>в</sub>) and deceased (I<sub>у</sub>) patients; \* - subgroups without pyo-inflammatory complications (I<sub>ГВО-0</sub>) and with pyo-inflammatory complications (I<sub>ГВО-1</sub>) in the acute period of the disease.

равленные на поддержание функций жизненно важных органов: искусственную вентиляцию легких; мероприятия, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, метаболизма; лечение отека головного мозга и внутричерепной гипертензии; антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия.

Контрольную группу составили 21 здоровый доброволец (17 мужчин и 4 женщины), средний возраст ( $\bar{X} \pm \sigma$ ) – 41,5 ± 12,2 лет.

Полученные данные обрабатывали статистическими программами «Statistica-7» и «SPSS 16.0». Вычисляли среднее значение показателей ( $\bar{X}$ ), стандартную ошибку (m). Статистическую обработку выполняли методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). За достоверное различие принимали различие значений 95 % при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки прогностической значимости применяли ROC-анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованиях Chatfield D.A. и соавт. (2011) и Andresen J. и соавт. было показано повышение синтеза ЭТ-1 в цереброваскулярном эндотелии и увеличение экспрессии ЭТ-В рецепторов в клетках глии, астроцитах и эндотелии поврежденного полушария

головного мозга и гипокампа при ТЧМТ [4, 5]. Эндотелин-1 и оксид азота были идентифицированы как главные медиаторы повреждения при инсультах и травме мозга [6, 7]. Определение ЭТ-1 в крови ягулярной вены и артерии при ТЧМТ показало, что максимальное количество ЭТ-1 определяется в крови, оттекающей от поврежденного мозга, в 1-е сутки после травмы, и снижается в последующие пять дней. При этом уровень белка в системном кровотоке не был связан с тяжестью состояния пациентов по шкале АРАСНЕ II и исходом заболевания. Так же было показано, что концентрация ЭТ-1 в 1-3 сутки после травмы головного мозга была значительно увеличена в ликворе и умеренно повышена в плазме крови [4, 7]. Согласно литературным данным, концентрация ЭТ-1 в плазме крови повышалась на 3-7-е сутки посттравматического периода [2, 4, 7]. Salonia R. и соавт. показали связь повышения ЭТ-1 в ликворе с тяжестью травмы мозга и сопряженность длительности повышения ЭТ-1 с неблагоприятными неврологическими результатами [8].

Динамика белка ЭТ-1 и ФВ в остром периоде ТЧМТ представлена в таблице 2. В нашем исследовании белок ЭТ-1 динамически повышался с 1-х по 14-е сутки, причем максимальные его уровни наблюдались на 10-14-е сутки, превышая контрольные значения в 1,5-2,8 раза. Фактор Виллебранда также динамично повышался с 1-х по 14-е сутки. Максимальные его значения наблюдались на 7-14-е сутки посттравматического периода, когда он превышал кон-

### Information about authors:

BORSHCHIKOVA Tamara Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

EPIFANTSEVA Natalya Nikolaevna, candidate of medical sciences, assistant, chair for clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: n.epifantseva@gm-clinic

KAN Sergey Lyudovikovich, doctor of medical sciences, head of the chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kansergey1980@mail.ru

LYZLOV Andrei Nikolaevich, head of the department of anesthesiology-resuscitation, Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia. E-mail: lizlov.andrej@yandex.ru

трольные значения в 1,3 раза. Известно, что уровень фактора Виллебранда накапливается в клетках эндотелия и выделяется из него при воздействии различных стимулов, даже при отсутствии явного эндотелиального повреждения [3, 9]. Высвобождение ФВ из эндотелиальных клеток индуцирует агрегацию тромбоцитов и последующее тромбообразование [3].

Динамика ЭТ-1 в зависимости от исхода заболевания и развития ГВО представлена на рисунке 1. Уровень ЭТ-1 достоверно превышал контрольные значения в подгруппе пациентов  $I_y$  с 1-х суток, а в подгруппе больных  $I_b$  — с 4-х суток исследования, при этом средние значения в подгруппе  $I_b$  превышали таковые контрольной группы в 1,3-1,4 раза, а в подгруппе  $I_y$  — в 1,8-4,6 раза. Наиболее высокие уровни ЭТ-1 были отмечены на 10-е и 14-е сутки в подгруппе умерших пациентов ( $p < 0,001$ ). Достоверные различия между подгруппами выживших и умерших больных отмечены на 10-е и 14-е сутки ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что в 1-е сутки не было выявлено корреляции ЭТ-1 с исходом и ШКГ, при анализе во все сроки наблюдения эти связи становились значимыми ( $r = 0,440$  при  $p < 0,001$  и  $r = -0,364$  при  $p < 0,001$ ). Выявленные зависимости указывали на значимую роль эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исхода заболевания.

В последние годы в ряде исследований изучалась патогенетическая роль и диагностическая ценность ЭТ-1 при пневмониях и сепсисе [10, 11]. Показано увеличение уровней предшественника ЭТ-1 при пневмониях в зависимости от клинической тяжести состояния пациентов. Его уровни были выше при неблагоприятном результате лечения и были связаны с длительностью лечения в отделениях реанимации [12]. В группе пациентов с сепсисом уровень ЭТ-1 коррелировал с тяжестью состояния по шкалам АРАСНЕ II и SOFA, а также с уровнями прокальцитонина и С-реактивного белка [13]. Была показана прогностическая ценность ЭТ-1 в предсказании исхода при сепсисе [14].

Анализ зависимости уровня белка ЭТ-1 от «наличия — отсутствия» ГВО показал некоторые особен-

ности в подгруппах. Динамика ЭТ-1 в подгруппах  $I_{ГВО-1}$  и  $I_{ГВО-0}$  достоверно не отличалась, однако уровень белка в подгруппе  $I_{ГВО-1}$  был в целом выше, чем в подгруппе  $I_{ГВО-0}$ . При этом ЭТ-1 в подгруппе  $I_{ГВО-0}$  по отношению к значению показателя в контрольной группе был выше с 4-х суток, а в подгруппе  $I_{ГВО-1}$  достоверно превышал контрольные значения с 1-х по 14-е сутки. Выявленные изменения указывали на возможность использования ЭТ-1 в качестве маркера развития ГВО при ТЧМТ.

Динамика ФВ в зависимости от исхода заболевания и развития ГВО представлена на рисунке 2. Уровень ФВ достоверно превышал контрольные значения в подгруппе пациентов  $I_y$  с 1-х по 14-е сутки, а в подгруппе больных  $I_b$  — с 7-х суток исследования. В подгруппе  $I_b$  средние значения превышали таковые контрольной группы в 1,1-1,2 раза, а в подгруппе  $I_y$  — в 1,3-1,4 раза. Наиболее высокие уровни средних значений ФВ были отмечены в подгруппе умерших пациентов на 7-е ( $114,3 \pm 3,93$  %), 10-е ( $121,9 \pm 6,32$  %) и 14-е ( $141,4 \pm 8,4$  %) сутки ( $p < 0,01$  к контрольной группе). Достоверные различия между подгруппами выживших и умерших пациентов отмечены с 1-х по 10-е сутки ( $p < 0,05$ ).

Фактор Виллебранда является короткоживущим белком, период его полураспада составляет 18 часов [9]. Синтез и выделение ФВ возрастает под влиянием вазопрессина обуславливающего повреждение эндотелия. Поскольку все состояния сопровождающиеся стрессом увеличивают выделение вазопрессина, то при критических состояниях различной этиологии возрастает тромбогенность сосудов, чему способствует повышение ФВ. Период полураспада белка ЭТ-1 в плазме крови составляет 4-7 минут, при этом 80-90 % его инактивируется во время прохождения крови через сосуды легких [1]. Вышеуказанные физиологические особенности ФВ и ЭТ-1 указывали на возможность их использования в качестве маркеров тяжести состояния и развития ГВО при ТЧМТ.

При выявлении взаимосвязей уровня ФВ и развития ГВО выявлено, что в подгруппе  $I_{ГВО-1}$  было достоверно большее содержание фактора Виллебран-

**Таблица 2**  
**Динамика белков эндотелина-1 и фактора Виллебранда в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы**  
**Table 2**

**Dynamics of the endothelin-1 and the von Willebrand factor in the acute period of severe traumatic brain injury**

Показатель		Значения показателей в группах на этапах исследования (сутки)					
Исследуемый	Статистический	Контрольная группа	Значения показателей в группах на этапах исследования (сутки)				
			1-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Эндотелин-1, пмоль/л	$\bar{X} \pm m$	0,20 ± 0,03	0,34 ± 0,07	0,40 ± 0,04	0,46 ± 0,08	0,57 ± 0,10	0,59 ± 0,13
	Me (LQ-UQ)	0,22 (0,09-0,29)	0,20 (0,15-0,35)	0,33 (0,25-0,50)	0,35 (0,20-0,60)	0,54 (0,24-0,78)	0,30 (0,19-0,90)
	$P_{(КГ-ТЧМТ)}$		0,4075	< 0,001	0,002	0,001	0,053
	$P_{(1\text{сутки ТЧМТ-сутки})}$			0,493	0,241	0,057	0,079
Фактор Виллебранда, %	$\bar{X} \pm m$	98,09 ± 3,66	117,17 ± 2,31	124,46 ± 3,29	129,94 ± 3,47	131,85 ± 5,26	127,82 ± 4,64
	Me (LQ-UQ)	98 (82 - 110)	120,0 (103,0 - 129,5)	131,0 (114,0 - 139,0)	132,5 (115,0 - 143,0)	138,0 (114,5 - 146,0)	138,0 (116,0 - 145,0)
	$P_{(КГ-ТЧМТ)}$		< 0,010	< 0,010	< 0,010	< 0,001	< 0,001
	$P_{(1\text{сутки ТЧМТ-сутки})}$				0,01	0,02	0,05

Рисунок 1

**Динамика белка эндотелина-1 у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой**

Примечание: а) динамика белка ЭТ-1 в подгруппах выживших и умерших пациентов, б) динамика белка ЭТ-1 в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием гнойно-воспалительных осложнений (ГСО).

Обозначения:  $\blacklozenge$  – медиана,  $\square$  – 25%-75%,  $\lrcorner$  – крайние значения.

Статистическая достоверность различий между значением ЭТ-1 в подгруппах в сравнении с уровнем показателя в контрольной группе: \* –  $p < 0,05$ ; 2\* –  $p < 0,01$ ; 3\* –  $p < 0,001$  (тест Манна-Уитни);

# – достоверность различий между подгруппами выживших и умерших больных и подгруппами пациентов, имеющих и не имеющих гнойно-воспалительные осложнения,  $p < 0,05$ .

Figure 1

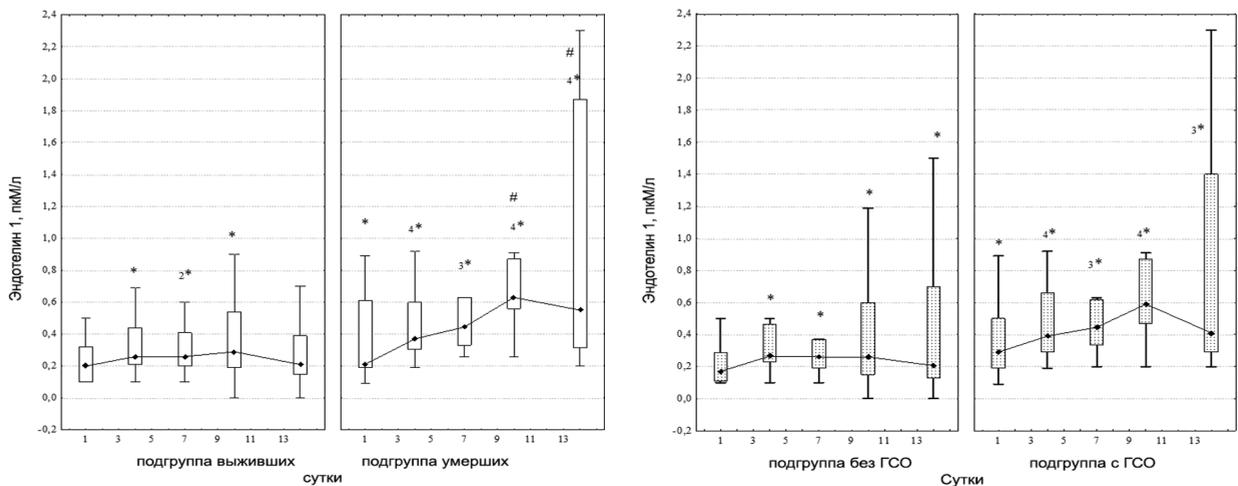
**Dynamics of the endothelin-1 in patient with severe traumatic brain injury**

Note: a) the dynamics of ET-1 protein in subgroups of surviving and deceased patients, b) the dynamics of ET-1 protein in subgroups of patients with and without purulent-inflammatory complications (GSO).

Legend:  $\blacklozenge$  – median,  $\square$  – 25%-75%,  $\lrcorner$  – extreme values.

Statistical significance of the differences between the value of ET-1 in the subgroups compared with the level of the indicator in the control group: \* –  $p < 0.05$ ; 2\* –  $p < 0.01$ ; 3\* –  $p < 0.001$  (Mann-Whitney test);

# – significance of differences between subgroups of surviving and deceased patients and subgroups of patients with and without purulent-inflammatory complications,  $p < 0.05$ .



да на протяжении всего периода (от  $125,0 \pm 4,9$  % до  $129,3 \pm 7,11$  %) с максимальными его значениями на 10-е сутки пребывания в стационаре ( $135,7 \pm 9,5$  %). В подгруппе  $I_{ГВО-0}$  уровень ФВ в 1-е сутки не отличался от показателя в группе контроля. Во все сроки исследования ФВ не имел отличий в подгруппах  $I_{ГВО-0}$  и  $I_{ГВО-1}$ .

Проведен корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции со степенью нарушения сознания по ШКГ и исходом заболевания. В 1-е сутки не было выявлено корреляции ЭТ-1 с исходом и ШКГ, при этом отмечалась значимая связь ФВ с исходом ( $r = 0,323$  при  $p < 0,019$ ). При анализе во все сроки наблюдения корреляционные связи становились значимыми: исход-ЭТ-1 ( $r = 0,440$  при  $p < 0,001$ ) и ШКГ-ЭТ-1 ( $r = -0,364$  при  $p < 0,001$ ), ШКГ-ФВ ( $r = -0,290$  при  $p < 0,001$ ). При этом коэффициент корреляции между белками ФВ и ЭТ-1 был равен:  $r = 0,390$  при  $p < 0,008$ . Выявленные взаимозависимости указывали на роль эндотелиальной дисфункции в тяжести состояния и неблагоприятном исходе заболевания.

Корреляционный анализ ЭТ-1 и ранжированных показателей гнойно-воспалительных заболеваний с 3-х по 7-е сутки показал наличие связи между уровнем ЭТ-1 и показателем развития пневмоний ( $ГВО_{легких}$ ):  $r = 0,428$  при  $p < 0,001$ ; наличием всех гнойно-вос-

палительных осложнений ( $ГВО_{01}$ ):  $r = 0,386$  при  $p < 0,01$ ; менингитов/менингоэнцефалитов ( $ГВО_{мозга}$ ):  $r = 0,270$  при  $p = 0,025$ . При этом уровень ЭТ-1 был значимо связан с объемом поражения легочной ткани (при ранжировании пневмоний по тяжести: 0 – нет, 1 – сегментарная; 2 – полисегментарная; 3 – долевая; 4 – тотальная пневмония):  $r = 0,586$  при  $p < 0,0001$ . Корреляционный анализ ФВ и ранжированных показателей гнойно-воспалительных заболеваний с 3-х по 7-е сутки показал наличие связи между уровнем ФВ и показателем развития пневмоний ( $ГВО_{легких}$ ):  $r = 0,300$  при  $p < 0,014$ ; ФВ и наличием всех гнойно-воспалительных осложнений ( $ГВО_{01}$ ):  $r = 0,152$  при  $p < 0,032$ .

При критических состояниях различные факторы, вызывают повышенный синтез и секрецию белка ЭТ-1 и ФВ. Литературные данные свидетельствуют о том, что синтез ЭТ-1 регулируют физико-химические факторы, такие как пульсационное растяжение, напряжение давления потока и уровень кислотности крови [1]. Сильнейшими стимулами для синтеза ЭТ-1 являются гипоксия и выброс провоспалительных цитокинов [10]. При проведении сравнительного анализа уровней ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов при сепсисе и политравме, достоверно больший уровень этих белков был выявлен при сепсисе [10].

## Динамика фактора Виллебранда у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой

Примечание: а) динамика фактора Виллебранда в подгруппах выживших и умерших пациентов; б) динамика фактора Виллебранда в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием гнойно-воспалительных осложнений (ГСО).

Обозначения:  $\blacklozenge$  – медиана,  $\square$  – 25%-75%,  $\perp$  – крайние значения.

Статистическая достоверность различий между значением фактора Виллебранда в подгруппах в сравнении с уровнем показателя в контрольной группе: \* –  $p < 0,05$ ; 2\* –  $p < 0,01$ ; 3\* –  $p < 0,001$  (тест Манна-Уитни);

# – достоверность различий между подгруппами выживших и умерших больных и подгруппами пациентов, имеющих и не имеющих гнойно-воспалительные осложнения,  $p < 0,05$ .

## Figure 2

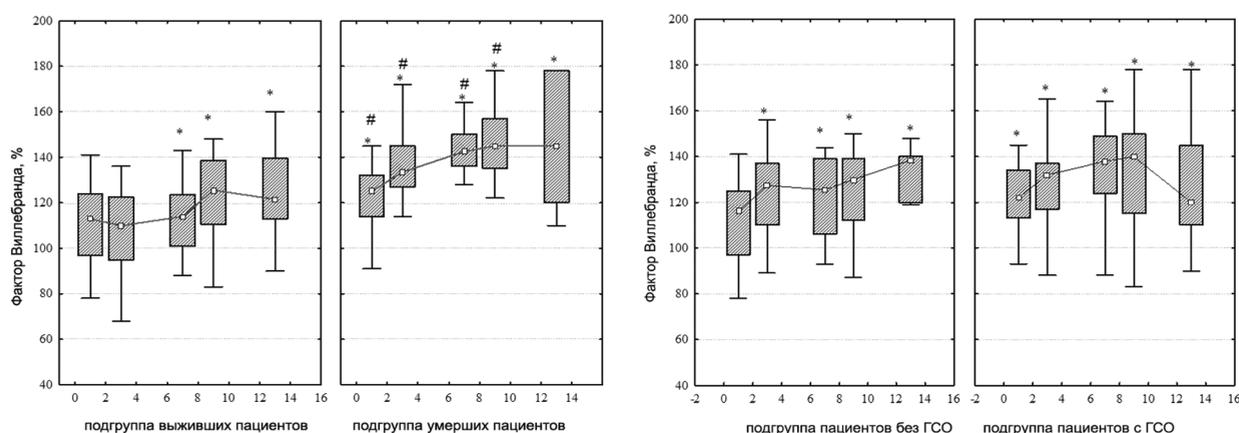
## Dynamics of the factors von Willebrand in patient with severe traumatic brain injury

Note: a) Willebrand factor dynamics in the subgroups of surviving and deceased patients; b) the dynamics of von Willebrand factor in subgroups of patients with and without purulent-inflammatory complications (GSO).

Legend:  $\blacklozenge$  – median,  $\square$  – 25%-75%,  $\perp$  – extreme values.

The statistical significance of the differences between the value of von Willebrand factor in the subgroups compared with the level of the indicator in the control group: \* –  $p < 0.05$ ; 2\* –  $p < 0.01$ ; 3\* –  $p < 0.001$  (Mann-Whitney test);

# – significance of differences between subgroups of surviving and deceased patients and subgroups of patients with and without purulent-inflammatory complications,  $p < 0.05$ .



При этом ЭТ-1 при сепсисе положительно коррелировали с частотой сердечных сокращений, центральным венозным давлением, давлением в легочной артерии и сопротивлением легочных сосудов [10].

В таблице 3 представлена динамика провоспалительных цитокинов (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6 и IL8) при ТЧМТ. Интерлейкин-1 $\beta$  был повышен с 1-х по 14-е сутки с максимумом его повышения в начале периода наблюдений. Пик повышения TNF $\alpha$  и IL8 приходился на 7-е сутки, соответствуя наибольшей частоте развития ГВО в этот период. Интерлейкин-6 был повышен по сравнению с таковым контрольной группы с 1-х по 7-е сутки.

Корреляционный анализ показал значимые связи ЭТ-1 с IL6 ( $r = 0,502$  при  $p = 0,014$ ) и IL8 ( $r = 0,309$  при  $p = 0,012$ ), белка ФВ с TNF $\alpha$  ( $r = 0,305$  при  $p = 0,021$ ) и IL1 $\beta$  ( $r = 0,362$  при  $p = 0,014$ ). Не случайность выявленных положительных корреляционных связей маркеров дисфункции эндотелия с провоспалительными цитокинами обусловлена увеличением их синтеза эндотелиоцитами обусловленной развитием системной воспалительной реакции при ТЧМТ.

Для оценки ЭТ-1 и ФВ в качестве ранних предикторов развития ГВО и летального исхода был использован ROC-анализ. С этой целью анализировались уровни белков в 1-е сутки после травмы. В раннем прогнозировании исхода заболевания белки ЭТ-1 и

ФВ были мало информативны. Так, выявлено среднее качество прогностической модели исхода заболевания для ЭТ-1: AUC ROC – 0,61 (0,50-0,83) при  $p = 0,226$ ; оптимальный порог – 0,15 пмоль/л, с хорошей чувствительностью 85,7 %, но низкой специфичностью 46,2 %. Для ФВ установлено хорошее качество прогностической модели исхода заболевания: AUC ROC – 0,81 (0,72-0,90) при  $p = 0,050$ ; оптимальный порог – 127 % с чувствительностью 73,8 % и специфичностью 77,5 %.

В раннем предсказании (первые трое суток) развития ГВО при ТЧМТ для ЭТ-1 в ROC-анализе также не показано значимой прогностической ценности. Согласно экспертной шкале значений AUC ROC, выявлено среднее качество прогностической модели – площадь под характеристической кривой была равна  $0,66 \pm 0,11$  при  $p = 0,164$ , что соответствовало среднему качеству модели. Чувствительность составила 73,8 %, специфичность – 77,5 %. Для ФВ выявлено среднее качество прогностической модели, площадь под характеристической кривой была равна  $0,64 \pm 0,06$  при  $p = 0,051$ , с чувствительностью 89,1 % и специфичностью 36,1 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ТЧМТ отмечено развитие эндотелиальной дисфункции по типу активации-повреждения, кото-

Таблица 3  
Динамика провоспалительных цитокинов при тяжелой черепно-мозговой травме  
Table 3  
Dynamics of the proinflammatory cytokines in the severe traumatic brain injury

Показатель пг/мл	Контрольная группа	Значение показателя на этапах исследования, $\bar{X} \pm m$ , Me (LQ-UQ)		
		1 сутки	7 сутки	14 сутки
TNF $\alpha$	19,5 $\pm$ 5,6	65,1 $\pm$ 25,2	108,7 $\pm$ 39,9*	35,2 $\pm$ 10,5
	7,1 (0,0-27,2)	19,7 (0,0-170,3)	15,4 (2,4-106,2)	4,7 (0,0-42,3)
IL1 $\beta$	23,1 $\pm$ 5,0	209,0 $\pm$ 51,4*	135,6 $\pm$ 40,7*	191,6 $\pm$ 48,0*
	9,1 (0,0-28,1)	26,3 (0,0-313,0)	18,8 (0,0-237,9)	14,2 (0,0-340,6)
IL6	10,8 $\pm$ 1,6	36,7 $\pm$ 6,3*	20,8 $\pm$ 4,2*	16,7 $\pm$ 4,5
	7,7 (0,0-16,5)	30,7 (3,1-47,8)	14,0 (0,0-28,0)	1,3 (0,0-17,7)
IL8	2,3 $\pm$ 1,6	10,4 $\pm$ 4,3	11,1 $\pm$ 3,7*	21,8 $\pm$ 18,6
	0,0 (0,0-0,0)	10,6 (0,0-18,3)	9,0 (0,0-21,0)	1,9 (0,0-9,6)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой по U-критерию Манна-Уитни.

Note: \* -  $p < 0.05$  compared with the control group according to the Mann-Whitney U-test.

рая характеризуется повышением концентрации белков эндотелина-1 и фактора Виллебранда в сыворотке крови с первых суток заболевания. При этом фактор Виллебранда и эндотелин-1 в большей степени характеризовали тяжесть травматического воздействия и были «белками-свидетелями» прогрессирования эндотелиальной дисфункции при развитии гнойно-воспалительных осложнений.

Полученные результаты динамики белка эндотелина-1 и фактора Виллебранда вносят свой вклад в концепцию формирования микроциркуляторной дис-

функции при ТЧМТ, обусловленную в первые сутки влиянием травматического стресса, а в дальнейшем присоединением повреждения клеток эндотелия факторами воспаления.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Sallisalmi M. Microcirculation and hemorheology in critically-ill patients. Academic dissertation. Unigrafia. Helsinki. 2013. 104 p.
- Kan SL, Churlyayev YuA, Kosovskikh AA, Fomkin OG, Dantsiger DG. Comparative analysis and correction of microcirculatory disturbances in isolated severe brain injury and polytrauma. *Polytrauma*. 2015; 3: 24-29. Russian (Кан С.Л., Чурляев Ю.А., Косовских А.А., Фомкин О.Г., Данцигер Д.Г. Сравнительный анализ и коррекция нарушений микроциркуляции при изолированной тяжелой черепно-мозговой травме // Политравма. 2015. № 3. С. 24-29.)
- Yokota H. Cerebral endothelial damage after severe head injury. *J Nippon Med Sch*. 2007; 74(5): 332-337.
- Chatfield DA, Brahmabhatt DH, Sharp T, Perkes IE, Outtrim JG, Menon DK. Juguloarterial endothelin-1 gradients after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2011; 14(1): 55-60.
- Andresen J, Shafi NI, Bryan RM Jr. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*. 2006; 100(1): 318-327.
- Eto M, Barandier C, Rathgeb L, Kozai T, Joch H, Yang Z et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase. *Circ Res*. 2001; 89(7): 583-590.
- McCarron RM, Chen Y, Tomori T, Strasser A, Mechoulam R, Shohami E et al. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(11): 133-144.
- Salonia R, Empey PE, Poloyac SM, Wisniewski SR, Klammer M, Ozawa H et al. Endothelin-1 is increased in cerebrospinal fluid and associated with unfavorable outcomes in children after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010; 27(10): 1819-1825.
- Verweij CL. Biosynthesis of human von Willebrand factor. *Haemostasis*. 1988; 18(4-6): 224-245.
- Tschaikowsky K, Sagner S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med*. 2000; 28(6): 1854-1860.
- Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011; 16(1): 511-521.
- Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 22.
- Piechota M, Banach M, Irmanski R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med*. 2007; 22(4): 232-239.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Muller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium*. 2007; 14(6): 345-51.

