

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 2(92), p. 111–116.

Trauminis smegenų pažeidimas ir jo nauji laboratoriniai biožymenys: astroglijos ląstelių fibrilinis rūgštusis baltymas bei neuronų ubikvitino C-galinė hidrolazė L1

Saulius Andruškevičius¹
Linus Černiauskas²
Dovilė Karčiauskaitė²

Santrauka

Įvadas. Trauminis smegenų pažeidimas yra vis dažnėjanti neįgalumo priežastis pasaulyje, o klasikiniai diagnostikos metodai neužtikrina ankstyvo šios patologijos atpažinimo ir gydymo. Siekiant pagerinti diagnostiką ir išvengti perteklinių laboratorinių bei radiologinių tyrimų, klinikinėje praktikoje reikia taikyti naujus jautrius, specifiskus ir ekonomiškai pagrįstus metodus. 2018 m. Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija patvirtino naujus lengvo ar vidutinio trauminio smegenų pažeidimo biožymenis: astroglijos ląstelių fibrilinį rūgštųjį baltymą (GFAP) ir neuronų ubikvitino C-galinę hidrolazę L1 (UCH-L1), kurių koncentraciją galima įvertinti žmogaus kraujo ėminiuose ar cerebrospinaliniame skystyje.

Darbo tikslas. Apžvelgti trauminio smegenų pažeidimo neuropatofiziologinius mechanizmus, diagnostinius metodus ir jų alternatyvą – naujus laboratorinius biožymenis GFAP ir UCH-L1.

Metodika. Atlikta literatūros apžvalga „PubMed“, „Cochrane Library“, „Medline“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse.

Išvados. Nauji trauminio smegenų pažeidimo biožymenys GFAP ir UCH-L1 yra specifiski smegenų audinio ląstelėms, jie aptinkami praėjus vos 1 valandai nuo galvos traumos ir padeda nuspėti instrumentinių vaizdinimo tyrimų, pvz.: galvos kompiuterinės tomografijos, radinius. Toks ankstyvas biožymenų aptikimas ir galimybės ateityje greitai įvertinti šių biožymenų koncentracijas žmogaus kraujo ėminiuose gali pagerinti pacientų priežiūrą, pagreitinti klinikinių sprendimų priėmimą bei nustatyti tolesnio ištirimo poreikį. GFAP ir UCH-L1 yra specifiniai ir daug vilčių teikiantys laboratoriniai trauminio smegenų pažeidimo biožymenys, praplečiantys dabartines diagnostikos galimybes, leidžiantys sutrumpinti laiką nuo paciento patekimo į gydymo įstaigą iki klinikinių sprendimų priėmimo ir sumažinti sveikatos priežiūros išlaidas.

Reikšminiai žodžiai: astroglijos ląstelių rūgštusis baltymas, neurologiniai laboratoriniai biožymenys, trauminis smegenų pažeidimas, neuronų ubikvitino C-galinė hidrolazė L1.

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centras
Neurology Center, Vilnius University Hospital Santaros Clinics

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas:
linas.cerniauskas@mf.stud.vu.lt

IVADAS

Trauminis smegenų pažeidimas (TSP) yra viena sudėtingiausių sveikatos problemų pasaulyje. Jis sukelia ilgalaikius padarinius pacientų fizinei ir emocinei būklei bei lemia didžiules papildomas sveikatos priežiūros sistemos išlaidas [1, 2]. Pasaulio ligų naštos (angl. *Global Burden of Disease*, GBD) duomenimis, metinis sergamumas šia patologija siekia 28 milijonus, ligotumas – net 55 milijonus. Nepaisant pateiktos statistikos, dėl blogos kokybės duomenų, gaunamų iš mažiau išsivysčiusių šalių, ir dažnai neraiškių simptomų (dalis pacientų, ypač patyrusių lengvą sužalojimą, vengia kreiptis į gydymo įstaigas) šis sveikatos sutrikimas mokslininkų įvardijamas kaip tylioji epidemija [1, 3].

TSP padarinių spektras gana platus, tiesiogiai priklausantis nuo traumos sunkumo ir gydymo proceso. Sunkios formos TSP kasmet sukelia iki 5 milijonų mirčių pasaulyje, o 2016 metų duomenimis, neįgalumo, sukkelto galvos traumų, paplitimas siekė net 55 (53–58) milijonus [4, 5]. Kitiems ilgalaikiams sveikatos sutrikimams dėl lengvo ar vidutinio TSP priskiriami portrauminiai galvos skausmo sindromai, psichikos ir elgesio sutrikimai, neurodegeneracija ir kognityvinių funkcijų sumažėjimas, epilepsija, miego sutrikimai, neuroendokrininė disreguliacija ir kt. Šie sutrikimai gali varginti mėnesius ar metus, reikšmingai pablogindami pacientų gyvenimo kokybę [6–9].

Didėjantis TSP paplitimas pasaulyje neabejotinai padarė reikšmingą įtaką šios patologijos suvokimo ir valdymo progresui, tačiau dėl nespecifinių simptomų ir nepakankamai jautrių tyrimų metodikų TSP, ypač lengvos formos, išlieka diagnostiniu iššūkiu, galinčiu lemti klaidingą diagnozę net iki 50 % atveju [10]. Minėto klinikinio disonanso padariniai – gausių žmoniškųjų ir ekonominių išteklių poreikis, netinkamo ar pavėluoto gydymo paskyrimas, galintis lemti didėjančias netiesiogines išlaidas dėl pacientų darbingumo sumažėjimo [10, 11]. Todėl, siekiant pagerinti TSP ir jo klinikinį išraiškų diagnostiką bei išvengti perteklinių laboratorinių bei radiologinių tyrimų, klinikinėje praktikoje reikia taikyti naujus jautrius, specifiskus ir ekonomiškai pagrįstus diagnostikos metodus ir biožymenis [12].

Diagnozuojant trauminį smegenų pažeidimą, ilgą laiką stokota tinkamų žmogaus organizmo skysčių laboratorinių biožymenų, kurie padėtų identifikuoti šią būklę. 2018 m. JAV maisto

ir vaistų administracija patvirtino naujus lengvo ar vidutinio TSP biožymenis: astroglijos ląstelių fibrilininį rūgštųjį baltymą (angl. *astroglial fibrillary acidic protein*, GFAP) ir neuronų ubikvitino C-galinę hidrolazę L1 (angl. *Neuronal ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1*, UCH-L1), kurių koncentraciją galima įvertinti žmogaus kraujo ėminiuose ar cerebrospinaliniame skystyje (CSF).

Šiame straipsnyje numatoma apžvelgti TSP neuropatofiziologinius mechanizmus, diagnostikos metodus ir jų alternatyvą – naujus laboratorinius biožymenis GFAP ir UCH-L1.

TRAUMINIO SMEGENŲ PAŽEIDIMO NEUROPATOFIZIOLOGIJA

Trauminio smegenų pažeidimo procesus galima išskirti į pirminius ir antrinius [13]. Pirminių pažeidimų atveju trauminį mechanizmą lemia tiesioginio išorinio mechaninio veiksnio (pvz.: smūgis, greita akceleracija, penetracija) energijos perdavimas intrakranijiniams audiniams, sukeliantis židinius, difuzinius ar mišrius pakitimus smegenyse ir aplinkiniuose audiniuose [13]. Inercinė jėga sukelia galvos odos, kaulų, kraujagyslių, aksonų, nervų ląstelių ir astroglijos minkštųjų audinių nekrozę, pasireiškiančią difuziniu aksonų pažeidimu ar kontuziniais židiniiais, kuriuose yra sutrikdyta kraujotaka, o tai gali lemti kraujo išsiliejimą ir intracerebrines ar meninges struktūras [13]. Hemoragiją ar jos progresavimą gali paskatinti ir dėl parenchiminio pažeidimo kraujyje išsiskiriantis tromboplastinas, aktyvinantis kraujo krešėjimo sistemos baltymus. Be to, pažeistas smegenų kraujagyslių endotelio sluoksnis aktyvina trombocitus ir krešėjimo kaskadą, sukeldamas intravaskulinę trombozę ir krešėjimo faktorių išsivystimą [14, 15]. Smegenų kraujotakos disreguliacija ir metabolizmo pokyčiai lemia ląstelių oksidacinį stresą, laktato sintezę ir uždegiminių citokinų išsiskyrimą, dėl to pažeidžiamas hematoencefalinis barjeras.

Pirminiai TSP patofiziologiniai mechanizmai skatina antrinius pažeidimus, inicijuojamus ankstyvuoju ligos periodu ir galinčius trukti mėnesius ar net metus. Dėl hematoencefalinio barjero pažeidimo ir neuronų žūties išsiskiria neurotransmiteriai, iš kurių ryškiausią vaidmenį pažeidžiant ląsteles atlieka glutamo aminorūgštis [6, 13, 15]. Saveikaudama su N-metil-D-aspartato (NMDA) recepto-

riais, ši aminorūgštis sukelia viduląstelinio kalcio koncentracijos didėjimą, dėl to aktyvinami įvairūs fermentai ir skatinamas laisvųjų radikalų išsiskyrimas, tiesiogiai arba netiesiogiai aktyvuojamas apoptozės procesas. Kalcio koncentracijos padidėjimas mitochondrijose sukelia jų membranų depoliarizaciją ir sutrinkdoma adenosino trifosfato (ATP) sintezė [6, 13].

Suirus astroцитams, į kraują ir smegenų skystį išsiskiria astroglijos ląstelių fibrilinis rūgštusis baltymas (GFAP) ir jo skilimo produktai (GFAP-SP) [16, 17]. Procesas aktyvina imuninę sistemą ir skatina prieš šias molekules nukreiptų autoantikūnų sintezę [17]. TSP sukelta astroglijos aktyvacija ir hematoencefalinio barjero pažeidimas palengvina uždegiminių ląstelių patekimą į pažeistus audinius. Neutrofilai, monocitai ir limfocitai sintetina ir išskiria uždegiminius citokinus – interleukiną 6 (IL-6), navikų nekrozės faktorių alfa (TNF- α), skatinančius uždegiminį procesą, kuriam vykstant dar labiau pažeidžiamos smegenų audinio ląstelės ir hematoencefalinis barjeras [6, 13, 15].

Minėti viduląstelinės homeostazės pokyčiai, skatinantys neuronų ir astroglijos ląstelių apoptozę, ilgainiui lemia centrinės nervų sistemos (CNS) demielinizacijos procesus (dėl oligodendrocitų žūties sutrinkdoma mielino sintezė ir regeneracija), mikroišeminis įvykius (dėl lėtinės smegenų kraujotakos disreguliacijos) ir neurodegeneraciją [13].

Po antrosios TSP fazės eina gijimo laikotarpis, kurį sudaro persitvarkymas anatominio, molekulinio ir funkciniu lygmeniu [15].

RUTININĖ TRAUMINIO SMEGENŲ PAŽEIDIMO DIAGNOSTIKA

Ankstyva TSP diagnostika ir pažeidimo sunkumo įvertinimas yra pirmasis ir svarbiausias žingsnis link tinkamo gydymo paskyrimo ir palankios prognozės [18]. Įprastai klinikinėje praktikoje šios patologijos vertinimas grindžiamas detalio klinicine apžiūra ir neuroradiologiniais tyrimais.

Traumą patyrusio paciento ištyrimas pradedamas sąmonės vertinimu naudojant Glazgo komos skalę (GKS). Pagal šios skalės balus klasifikuojamas ir traumos sunkumas: lengvas TSP (GKS 13–15 balų), vidutinis TSP (GKS 9–12 balų) ir sunkus TSP (GKS <9 balai) [18, 7]. Esant ūmiams sąmonės sutrikimams TSP pacientams vertinamas ir potrauminis

amnezijos gylis bei trukmė – daugelio autorių jie nurodomi kaip reikšmingas ligos baigčių prognozės rodiklis [18]. TSP atveju, be akivaizdžių fizinių sužalojimų, nepriklausomai nuo ligos stadijos ar sunkumo, iki 23 % pacientų gali būti tokių nespecifinių simptomų kaip galvos skausmas, galvos svaigimas, kognityviniai sutrikimai, nerimas, dirglumas, nuotaikos pokyčiai, miego sutrikimai. Daliai pacientų pasireiškia smegenų kaktinės skilties sindromas: labilios emocijos, sutrikęs racionalus sprendimų priėmimas, hiperseksualinis ar agresyvus elgesys [7].

TSP diagnostikos kokybę labai paveikė kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas, ypač sprendžiant dėl chirurginio gydymo indikacijų. Šiandienėje praktikoje dėl plataus prieinamumo, greito duomenų perdavimo KT yra pirmos eilės tyrimas vertinant galvos traumas [18]. Jį rekomenduojama atlikti visiems vidutinę ir sunkią TSP patyrusiems pacientams, tačiau išlieka kontroversiškas lengvos TSP atvejais [19, 20]. Kai kurių tyrimų duomenimis, KT matoma intrakranijinė patologija aptinkama tik iki penktadalio lengvų TSP atvejų [21, 22].

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) suteikia galimybę jautriau nei KT diagnozuoti ūminius intrakranijinius sužalojimus ir difuzinius galvos smegenų pažeidimus, atsirandančius per kelias valandas po traumos, o pažangūs specifiniai MRT metodai sudaro sąlygas matyti ir funkcijos ar audinių metabolizmo pokyčius, galinčius būti vieninteliu objektyviai įvertinamu rodikliu lengvų TSP atvejais. Šis metodas padeda anksti patikslinti diagnozę ir tinkamai parinkti ligos valdymo taktiką, galinčią lemti vėlyvuosius gydymo rezultatus – tyrimais nustatyta, kad MRT atlikimas per pirmąsias 72 valandas siejamas su geresne tikimybe pasveikti [23, 24]. Nepaisant MRT pranašumo, jo taikymą riboja prieinamumas, ekonominės sąnaudos, santykinai ilga vaizdinimo trukmė ir sudėtingas gyvybinių funkcijų užtikrinimas atliekant tyrimą [7].

ASTROGLIJOS LĄSTELIŲ FIBRILINIS RŪGŠTUSIS BALTYMAS (GFAP)

GFAP yra 50 kDa masės fibrilinis baltymas, priklausantis tarpinių gijų baltymų šeimos III tipui [25]. Šis baltymas sudarytas iš trijų pagrindinių domenų: N-galinio galvos, šerdies bei C-galinio uodegos [26]. Aptinkama

apie 10 skirtingų GFAP izoformų, iš kurių labiausiai paplitusi yra GFAP [26, 27]. Nustatyta, jog GFAP proteolizinis skaidymas, katalizuojamas kalpino bei kaspazių, vyksta tiek C-galiniame, tiek N-galiniame domenuose susidarant 33–48 kDa masės GFAP skilimo produktams (GFAP-SP) [25, 28]. GFAP yra smegenų audiniui specifiškas baltymas: didžiausia GFAP iRNR raiška yra vaisiaus smegenų, galvos bei nugaros smegenų audiniuose, taip pat maža GFAP iRNR raiška pasižymi ir plaučių audinio bei tinklainės ląstelėse [25]. Smegenyse GFAP daugiausia aptinkamas astroglijos ląstelėse, kurios atsakingos už neuronų struktūros bei funkcijos palaikymą, hematoencefalinio barjero integralumą ir sąveikauja su kitomis nervinės sistemos ląstelėmis [25–29]. GFAP yra vienas esminių astrocitų citoskeleto sudėtinųjų baltymų, lemiančių šių ląstelių mechaninį atsparumą ir morfologinius pokyčius [26].

NEURONŲ UBIKVITINO C-GALINĖ HIDROLAZĖ L1 (UCH-L1)

UCH-L1 yra 24 kDa masės globulinis baltymas, priklausantis C12 peptidazių šeimai ir sudarytas iš labai trumpų C- ir N-galinių domenų bei konservatyvaus C12 peptidazės katalizinio domeno [30, 31]. Nustatyta, jog UCH-L1 turi 4 izoformas, tačiau UCH-L1 yra pagrindinė izoforma, nustatoma smegenų audinyje [29, 30]. UCH-L1 aptinkamas neuronų citoplazmoje ir sudaro apie 1–5 % visų neuronų baltymų [30]. Pagrindinė šio baltymo funkcija, prijungti ubikvitino molekules prie baltymų ar jas pašalinti, yra susijusi su proteasominiu baltymų skaidymu ir pašalinimu. Manoma, jog toks baltymo biologinis aktyvumas siejamas su neuronų išgyvenamumu bei ląsteliniu transportu, vykstančiu aksonuose [31]. UCH-L1 yra mažos molekulinės masės, atsparus proteolizei baltymas, todėl įvykus neuronų pažeidimui nesuskaidytas išsiskiria į cerebrospinalinį skystį ir patenka į kraujotaką [31].

GFAP IR UCH-L1 DINAMIKA ĮVYKUS TRAUMINIAM SMEGENŲ PAŽEIDIMUI

Viena svarbiausių laboratorinių biožymenų savybių yra ankstyvas jų koncentracijos pokyčio organizmo skysčiuose aptikimas, įvykus klinikiniam

įvykiui ar esant patologiniam procesui. Papa su kolegomis 2016 m. įvertino 584 asmenų, kuriems priėmimo skyriuje buvo įtartas dauginis lengvas TSP, GFAP ir UCH-L1 koncentracijas kraujo serume. Jie nustatė, jog tiek GFAP, tiek UCH-L1 koncentracijos padidėjimas kraujo serume gali būti aptiktas praėjus 1 val. nuo smegenų pažeidimo. Tirdami kartotinius šių pacientų kraujo serumo mėginius nustatė, jog GFAP didžiausia koncentracija buvo praėjus 20 val. nuo smegenų pažeidimo ir reikšmingai sumažėjo po 72 val., o UCH-L1 didžiausia koncentracija pastebėta praėjus 8 val. nuo smegenų pažeidimo ir reikšmingai sumažėjo po 48 val. [32]. Šio tyrimo duomenys rodo, kad neuronų pažeidimui specifiškas žymuo UCH-L1 ir astrocitų pažeidimui specifiškas žymuo GFAP pasižymi skirtingais koncentracijos pokyčiais pagal laiką. Tokie dinamikos pokyčiai gali būti siejami su fizinės traumos metu įvykusia smegenų audinio ląstelių žūtimi dėl fizinio ląstelių membranų suardymo bei nekroze dėl pažeisto maitinančių kraujagyslių tinklo ir tarpląstelinio užpildo integralumo. Tokiu būdu citoplazminiai baltymai GFAP ir UCH-L1 išsiskiria į tarpląstelinį užpildą ir gali difunduoti per hematoencefalinį barjerą. UCH-L1 būdinga mažesnė molekulinė masė ir didesnis atsparumas proteolizei, nei GFAP, kas turbūt ir lemia greitesnį šio biožymens koncentracijos padidėjimą žmogaus kraujo serume [25, 28, 30, 31]. Remiantis šių biožymenų koncentracijos pokyčiais laiko atžvilgiu galima sakyti, kad UCH-L1 yra tinkamesnis žymuo atliekant tyrimus prie ligonio (teikiant greitąją pagalbą, esant su sportu susijusiai traumai ar karo lauko sąlygomis), o GFAP labiau tinkamas pacientui patekus į specializuotos pagalbos centrą ar ligonines [32].

GFAP IR UCH-L1 LABORATORINIAI ĮVERTINIMO METODAI

Mokslinėje literatūroje pateikiami įvairūs GFAP ir UCH-L1 koncentracijos žmogaus kraujo serume įvertinimo laboratoriniai metodai: imunofermentinės analizės (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), chemiluminescencinės imunoanalizės (angl. *chemiluminescent immunoassay*, CLIA), paramagnetinių dalelių imunofluorescencinės analizės bei tyrimų prie ligonio sistemoms pritaikytos specialios imunoanalizės kasetės [27, 31] (žr. lentelę).

Lentelė. GFAP, GFAP-SP ir UCH-L1 laboratoriniai analizės metodai, reikalingas ėminio tipas, analizės trukmė ir koncentracijos vienetai

Table. GFAP, GFAP-SP and UCH-L1 laboratory analysis methods, required sample type, analysis time and concentration units

Analizės metodas	Analitė	Ėminio tipas	Analizės trukmė	Analitės koncentracijos įvertinimo vienetai	Validuoti klinikiui pritaikymui
Imunofermentinė analizė (ELISA)	GFAP ar GFAP-SP	Serumas, plazma, CSF	2,5–5 val.	ng/ml ir pg/ml	Ne visi rinkiniai
	UCH-L1	Serumas, plazma, CSF			
Chemiluminescencinė analizė (CLIA)	GFAP ar GFAP-SP	Serumas, plazma, CSF	2,5–5 val.	pg/ml	Ne visi rinkiniai
	UCH-L1	Serumas, plazma, CSF			
Paramagnetinių dalelių imunofluorescencinė analizė	GFAP	Serumas, plazma, CSF	1–2 val.	pg/ml	Ne
	UCH-L1	CSF			
Tyrimų prie ligonio sistemos (imunoanalizė)	GFAP	Plazma	15 min.	pg/ml	Taip
	UCH-L1				

CSF – cerebrospinalinis skystis, GFAP – astroglijos ląstelių rūgštusis fibrilinis baltymas, GFAP-SP – astroglijos ląstelių rūgščiojo fibrilinio baltymo skilimo produktai, UCH-L1 – neuronų ubikvitino C-galinė hidrolazė L1.

CSF – cerebrospinal fluid, GFAP – astroglial fibrillary acidic protein, GFAP-SP – astroglial fibrillary acidic protein biodegradation products, UCH-L1 – neuronal ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

Vienas pagrindinių laboratorinių tyrimų rezultatų pateikimo kriterijų skubiosios pagalbos ir priėmimo skyriui yra laikas. Dažniausiai šio skyriaus pacientų tyrimų rezultatai turi pasiekti gydytojus per 1–2 valandas nuo mėginio patekimo į laboratoriją. Šiuo metu GFAP ir UCH-L1 nustatymas ELISA bei CLIA metodais reikalauja daug laiko ir laboratorinio personalo rankinio darbo, todėl jie nėra tinkami siekiant laiku diagnozuoti lengvą ar vidutinio sunkumo trauminį smegenų pažeidimą. Kita vertus, paramagnetinių dalelių imunofluorescencinės analizės bei tyrimų prie ligonio sistemos patenkina šį laiko poreikį, tačiau paramagnetinių dalelių imunofluorescencinės analizės metodas dar nėra kliniškai validuotas. Ne mažiau svarbus laboratorinės analizės aspektas yra ir biologinio ėminio tipas. Siekiant optimizuoti laboratorinių tyrimų rezultatų atlikimo laiką ir taikyti minimalias invazines ėminio paėmimo procedūras, dauguma kliniškai svarbių analizių nustatoma iš veninio kraujo ėminio. Skirtingų tipų ėminio – kraujo ėminio bei CSF poreikis GFAP ir UCH-L1 koncentracijai įvertinti paramagnetinių dalelių imunofluorescencinės analizės metodu sunkina analizę, pailgina laiką nuo ėminio paėmimo iki pristatymo į laboratoriją ir sukelia didesnę riziką pacientui dėl sudėtingos CSF paėmimo procedūros. Taip pat svarbu išsiaiškinti, ar laboratoriniai analizės metodai yra pakankamai jautrūs siekiant įvertinti analites, kurių koncentracija biologiniuose organizmo skysčiuose yra maža. GFAP ir UCH-L1 koncentracija žmogaus kraujo ėminiuose gali svyruoti nuo pg/ml iki ng/ml, todėl metodai, kurių nustatymo riba yra aukštesnė nei ng/ml analizių koncentraci-

jos, neturėtų būti naudojami [27–31]. Atsižvelgiant į organizme vykstančius biocheminius GFAP proteolizės procesus, žmogaus kraujyje galima aptikti tiek GFAP, tiek GFAP-SP, kurių įtaka bendrai GFAP koncentracijai kraujo serume nėra iki galo iširta. Klinikiniam šių žymenų taikymui trukdo standartizacijos stoka: įvairiose mokslinėse publikacijose naudojami skirtingi GFAP ir UCH-L1 laboratoriniai analizės metodai bei skirtingos kritinės reikšmės, nėra validuotų pamatinių biologinių verčių intervalų [27]. Šiuo metu atliekami CLIA, paramagnetinių dalelių imunofluorescencinės analizės bei tyrimų prie ligonio sistemos pritaikymo daugiafunkcėms laboratorinėse analizėse sistemoms bei klinikinės validacijos tyrimai, todėl netrukus turėtų pasirodyti pirmieji GFAP ir UCH-L1 rinkiniai, atitinkantys jau minėtas charakteristikas.

GFAP IR UCH-L1 VERTĖ DIAGNOZUOJANT SILPNĄ AR VIDUTINĮ TRAUMINĮ SMEGENŲ PAŽEIDIMĄ

Nuo pat GFAP ir UCH-L1 laboratorinių analizės metodų sukūrimo siekta išsiaiškinti šių žymenų vertę diagnozuojant lengvą ar vidutinį TSP. Bazarian su kolegomis 2018 m. įvertino 1 959 asmenų, kuriems įtariamas trauminis smegenų pažeidimas, kraujo serume GFAP ir UCH-L1 koncentracijas. Šiems pacientams KT atlikta ir kraujo ėminys paimtas praėjus ne daugiau kaip 12 val. nuo smegenų pažeidimo. Tyreėjai nustatė, jog asmenų, kurių KT radiniai buvo teigiami (TSP), GFAP koncentracijos mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė

nei asmenų, kurių KT radiniai neigiami (135,0 pg/ml palyginus 22,2 pg/ml, $p < 0,0001$). Tokie patys rezultatai buvo gauti palyginus minėtų asmenų grupių UCH-L1 koncentracijos medianas (604,8 pg/ml palyginus 261,0 pg/ml, $p < 0,0001$). Apibendrinę GFAP ir UCH-L1 biožymenų informaciją ir pritaikę kritines vertes, autoriai nustatė, jog GFAP ir UCH-L1 pasižymi 0,976 (95 % PI 0,931–0,995) jautrumu, 0,364 (95 % PI 0,342–0,387) specifiskumu ir 0,095 (95 % PI 0,079–0,112) teigiama prognostine verte (TPV) bei 0,996 (95 % PI 0,987–0,999) neigiama prognostine verte (NPV) pacientams, kurių Glazgo komos skalės rezultatas pateko į 9–15 intervalą [32]. Panašius duomenis gavo ir Papa su kolegomis, kurie 2016 m. ištyrė smegenų traumą patyrusių 584 asmenų GFAP ir UCH-L1 koncentracijas kraujo serume: GFAP ir UCH-L1 koncentracijų medianos buvo statistiškai reikšmingai didesnės dauginį vidutinį trauminį smegenų pažeidimą turinčių asmenų nei kontrolinės grupės (GFAP (0,112 ng/ml palyginus 0,008 ng/ml, $p < 0,001$), UCH-L1 (0,258 ng/ml palyginus 0,171 ng/ml, $p < 0,001$)) [33]. 2020 m. Czeiter ir bendraautoriai, išanalizavę 2 850 asmenų, kuriems įtartas trauminis smegenų pažeidimas, GFAP kraujo serumo koncentracijas, nustatė, jog GFAP koncentracija padeda nuspėti teigiamus KT radinius (TSP) (AUC 0,89 [95 % PI 0,87–0,90]). Šie tyreėjai taip pat nustatė, jog UCH-L1 nepasižymi geresniu KT teigiamų radinių nuspėjamumu nei GFAP, todėl autoriai teigia, jog trauminio smegenų pažeidimo diagnostikai pakanka tik GFAP tyrimo [34]. 2018 m. Ramezani ir bendraautoriai, atlikę 13 straipsnių, kuriuose nagrinėtos UCH-L1 sąsajos su KT rezultatais lengvo TSP atveju,

metaanalizę, nustatė, jog UCH-L1 koncentracija kraujo serume padeda nuspėti teigiamus KT radinius (AUC 0,83 [95 % PI 0,80–0,86], šio biožymens jautrumas 0,97 [95 % PI 0,92–0,99] ir specifiskumas 0,40 [95 % PI 0,30–0,51]). Taip pat autoriai nustatė, kad, įvertinus UCH-L1 koncentraciją per pirmas 6 val. nuo lengvo trauminio smegenų pažeidimo, pagerėja šio biožymens jautrumas (0,99 [95 % PI 0,94–1,0]) ir specifiskumas (0,44 [95 % PI 0,38–0,52]) [35]. Posti su kolegomis 2016 m. tyrė 324 suaugusių asmenų GFAP ir UCH-L1 koncentracijų kraujo serume sąsajas su KT radiniais. Autoriai nustatė, jog pirmą dieną po trauminio smegenų pažeidimo GFAP ir UCH-L1 koncentracijos kraujo serume padėjo nuspėti bet koki patologinį KT radinį: GFAP (AUC 0,739 [95 % PI 0,636–0,815]), UCH-L1 (AUC 0,621 [95 % PI 0,517–0,713]) [36].

Taigi, įvairių autorių atliktų klinikinių tyrimų rezultatai yra gana panašūs ir leidžia daryti prielaidą, jog tiek GFAP, tiek UCH-L1 yra specifiški ir jautrūs biožymenys, kurie gali padėti anksti diagnozuoti trauminį smegenų pažeidimą dar iki gaunant instrumentinių vaizdinimo tyrimų rezultatus.

IŠVADOS

Šiuo metu TSP diagnostika remiasi pirminių paciento būklės įvertinimu ir instrumentiniais vaizdinimo tyrimais,

kurie ne visada leidžia pastebėti smegenų pokyčius, ypač patyrus lengvą ar vidutinį TSP. Instrumentiniai vaizdinimo tyrimai dažniausiai užtrunka ilgai, kas lemia uždelstą tolesnių klinikinių sprendimų priėmimą. Nauji TSP biožymenys, nustatomi žmogaus kraujo mėiniuose – GFAP ir UCH-L1, yra specifiški smegenų audinio ląstelėms, aptinkami praėjus vos 1 val. nuo įtariamo TSP ir padeda nuspėti tokių instrumentinių vaizdinimo tyrimų kaip KT radinius. Šių TSP biožymenų tyrimo rezultatai galės būti pateikiami gydančiam personalui sąlyginai greitai – kartu su kitais laboratorinių tyrimų rezultatais. Toks greitas, palyginti su instrumentiniais vaizdinimo tyrimais, rezultatų gavimas pagerintų pacientų, kuriems įtariamas TSP, priežiūrą, pagreintų klinikinių sprendimų priėmimą ir padėtų įvertinti tolesnio ištyrimo poreikį. Svarbu, jog GFAP ir UCH-L1 pasižymi didele NPV, todėl gali sumažinti brangių instrumentinių vaizdinimo tyrimų skaičių ir pagreinti šiuos tyrimus atliekančių skyrių darbą diferencijuojant pacientus, kuriems toks ištyrimas tikslingas. Taigi, GFAP ir UCH-L1 yra specifiniai ir daug vilčių teikiantys laboratoriniai TSP biožymenys, kurie praplečia dabartines diagnostikos galimybes, gali sutrumpinti laiką nuo paciento patekimo į gydymo įstaigą iki klinikinių sprendimų priėmimo bei sumažinti gydymo įstaigų išlaidas. ♦

Gauta: 2022 04 29
Priimta spaudai: 2022 06 29

LITERATŪRA

1. Badhiwala JH, Wilson JR, Fehlings MG. Global burden of traumatic brain and spinal cord injury. *Lancet Neurol* 2019; 18(1): 24–5.
2. Rubiano AM, Carney N, Chesnut R, Puyana JC. Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature* 2015; 527(7578): S193–7.
3. Rusnak M. Giving voice to a silent epidemic. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(4): 186–7.
4. Negida A, Teton Z, Stedelin B, Nerison C, Al-Shami H, Hegazy A, et al. Determining the global outcomes of traumatic brain injury in low-, middle- and high- income countries: a prospective, global neurosurgery, multicenter cohort study (Global neurosurg 1 study protocol). *JSPRM* 2021; 2021(1): snab002.
5. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG, Bannick MS, Montjoy-Venning W, Lucchesi LR, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(1): 56–87.
6. Bramlett HM, Dietrich WD. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. *J Neurotrauma* 2015; 32(23): 1834–48.
7. Georges A, M Das J. Traumatic brain injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [žiūrėta 2022 m. balandžio 13 d.]. Internetinė prieiga: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459300/>
8. Traumatic brain injury [žiūrėta 2022 m. balandžio 13 d.]. Internetinė prieiga: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-22436-3>
9. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am* 2014; 37(1): 1–11.
10. Pozzato I, Meares S, Kifley A, Craig A, Gillett M, Vu KV, et al. Challenges in the acute identification of mild traumatic brain injuries: results from an

Summary

TRAUMATIC BRAIN INJURY AND ITS NEW LABORATORY BIOMARKERS: ASTROGLIAL FIBRILLY ACIDIC PROTEIN AND NEURONAL UBIQUITIN CARBOXY-TERMINAL HYDROLASE L1

Saulius Andruskevicius,
Linus Černiauskas,
Dovilė Karčiauskaitė

Introduction. Traumatic brain injury is a growing cause of disability worldwide and classical diagnostic methods do not ensure early recognition and treatment of this pathology. In order to improve diagnostics and avoid redundant laboratory and radiological tests, the application of new sensitive, specific and cost-effective methods in clinical practice is needed. In 2018, the United States Food and Drug Administration approved new biomarkers for mild to moderate traumatic brain injury: astroglial cell fibrillary acidic protein and neuronal ubiquitin C-terminal hydrolase L1, whose concentrations can be measured in human blood samples or cerebrospinal fluid.

Objective. To review the neurophysiological mechanisms of traumatic brain injury, it's diagnostic methods and their alternative – new laboratory biomarkers GFAP and UCH-L1.

Material and methods. Literature review was performed in PubMed, Cochrane Library, Medline and Google Scholar databases.

Conclusions. Novel biomarkers of traumatic brain injury assessed in human blood samples GFAP and UCH-L1 are specific for brain tissue cells, detectable as early as 1 hour after head injury and helpful predicting findings of instrumental imaging studies such as head computed tomography. Obtaining results this quickly, compared to radiological methods, can improve and accelerate clinical decision-making. GFAP and UCH-L1 are specific and promising laboratory biomarkers of traumatic brain injury that expand current diagnostic capabilities, shorten the time from patient admission to clinical decision-making and reduce health costs.

Keywords: gliar fibrillary acidic protein, neurological laboratory biomarkers, traumatic brain injury, ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

- emergency department surveillance study. *BMJ Open* 2020; 10(2): e034494.
11. Asmamaw Y, Yitayal M, Debie A, Handebo S. The costs of traumatic head injury and associated factors at University of Gondar specialized referral hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 1399.
 12. Alali AS, Burton K, Fowler RA, Naimark DMJ, Scales DC, Mainprize TG, et al. Economic evaluations in the diagnosis and management of traumatic brain injury: a systematic review and analysis of quality. *Value Health* 2015; 18(5): 721–34.
 13. Ng SY, Lee AYW. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 528.
 14. Zehtabchi S, Soghoian S, Liu Y, Carmody K, Shah L, Whittaker B, et al. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation* 2008; 76(1): 52–6.
 15. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant* 2017; 26(7): 1118–30.
 16. Okonkwo DO, Yue JK, Puccio AM, Panczykowski DM, Inoue T, McMahon PJ, 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): 1490–7.
 17. Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, Newsom KJ, Yang Z, Yang B, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e92698.
 18. Tenovuo O, Diaz-Arrastia R, Goldstein LE, Sharp DJ, van der Naalt J, Zasler ND. Assessing the severity of traumatic brain injury – time for a change? *J Clin Med* 2021; 10(1): 148.
 19. Le TH, Gean A, Stiver SI. Neuroradiological imaging of traumatic brain injury. In: Tsao JW, ed. *Traumatic brain injury: a clinician's guide to diagnosis, management, and rehabilitation*. Cham: Springer International Publishing, 2020; p. 15–55.
 20. Su YS, Schuster JM, Smith DH, Stein SC. Cost-effectiveness of biomarker screening for traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2019; 36(13): 2083–91.
 21. Stiell IG, Clement CM, Grimshaw JM, Brison RJ, Rowe BH, Lee JS, et al. A prospective cluster-randomized trial to implement the Canadian CT Head Rule in emergency departments. *CMAJ* 2010; 182(14): 1527–32.
 22. Molaei-Langroudi R, Alizadeh A, Kazemnejad-Leili E, Monsef-Kasmaie V, Moshirian SY. Evaluation of clinical criteria for performing brain ct-scan in patients with mild traumatic brain injury; a new diagnostic probe. *Bull Emerg Trauma* 2019; 7(3): 269–77.
 23. Massaad E, Shin JH, Gibbs WN. The prognostic role of magnetic resonance imaging biomarkers in mild traumatic injury. *JAMA Netw Open* 2021; 4(3): e211824.
 24. Richter S, Winzeck S, Kornaropoulos EN, Das T, Vande Vyvere T, Verheyden J, et al. Neuro-anatomical substrates and symptoms associated with magnetic resonance imaging of patients with mild traumatic brain injury. *JAMA Netw Open* 2021; 4(3): e210994.
 25. Yang Z, Wang K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci* 2015; 38(6): 364–74.
 26. Moeton M, Stassen O, Sluijs J, van der Meer V, Kluivers L, van Hoorn H, et al. GFAP isoforms control intermediate filament network dynamics, cell morphology, and focal adhesions. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(21): 4101–20.
 27. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue J, D'Anna L, Huss A, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat Rev Neurol* 2022; 18(3): 158–72.
 28. Wang K, Kobeissy F, Shakkour Z, Tyn dall J. Thorough overview of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein as tandem biomarkers recently cleared by US Food and Drug Administration for the evaluation of intracranial injuries among patients with traumatic brain injury. *Acute Med Sur* 2021; 8(1): e622.
 29. Diaz-Arrastia R, Wang, K, Papa L, Sorani M, Yue J, Puccio A, 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.
 30. Bishop P, Rocca D, Henley J. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J* 2016; 473(16): 2453–62.
 31. Shahjouei S, Sadeghi-Naini M, Yang Z, Kobeissy F, Rathore D, Shokraneh F, et al. The diagnostic values of UCH-L1 in traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj* 2017; 32(1): 1–17.
 32. Papa L, Brophy G, Welch R, Lewis L, Braga C, Tan C, 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): 551–60.
 33. Bazarian J, Biberthaler P, Welch R, Lewis L, Barzo P, Bogner-Flatz V, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2018; 17(9): 782–9.
 34. Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn B, Lecky F, Menon D, 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.
 35. Ramezani F, Bahrani-Amiri A, Babahajian A, Kavous Shahsavari N, Yousefifard M. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in prediction of computed tomography findings in traumatic brain injury; a meta-analysis. *Emerg (Tehran)* 2018; 6(1): e62.
 36. Posti J, Takala R, Runtti H, Newcombe V, Outtrim J, Katila A, et al. The levels of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 during the first week after a traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2016; 79(3): 456–64.