

ГЛИОФИБРИЛЛЯРНЫЙ КИСЛЫЙ ПРОТЕИН (GFAP) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
(Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24);

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. Травмы головы в России – самая значительная причина смертности при чрезвычайных ситуациях, дорожно-транспортных происшествиях и инвалидности пострадавших. Нейроспецифические белки, такие как глиофибриллярный кислый белок (GFAP), являются маркерами поражения нервной ткани и нарушения гематоэнцефалического барьера. Анализ GFAP в сыворотке крови у пациентов может стать потенциальным неинвазивным методом оценки степени тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы.

Цель – анализ уровней GFAP в сыворотке крови у больных с травматическим поражением центральной нервной системы в различной степени тяжести и ее исхода.

Методология. Уровни GFAP определяли иммуноферментным методом реактивами «Human GFAP ELISA» («BioVendor», США) в сыворотке крови у 47 пациентов с травматическим поражением головного мозга до начала лечения и у 42 практически здоровых доноров.

Результаты и их анализ. Частота выявления GFAP в общей группе больных с черепно-мозговой травмой составила 38,3% (18 из 47 пациентов), тогда как в контрольной группе маркер практически не выявлялся. Получены статистически значимые различия в уровнях GFAP в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести и исхода черепно-мозговой травмы. Базальная средняя концентрация маркера в сыворотке крови при неблагоприятном исходе черепно-мозговой травмы в 10 раз выше, чем у пациентов с благоприятным исходом.

Заключение. GFAP является потенциальным маркером для оценки степени тяжести и прогноза у больных с черепно-мозговой травмой.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, дорожно-транспортный травматизм, травма головного мозга, глиофибриллярный кислый протеин, сыворотка крови.

Введение

В последние годы в мире наблюдается увеличение числа стихийных бедствий, техногенных катастроф, дорожно-транспортных происшествий и военных конфликтов, сопровождающихся травмами, в том числе головного мозга. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от травм головы погибают до 1,5 млн человек, а около 2,4 млн становятся инвалидами. Высокий уровень травматизма, в том числе травм головы, отмечается в России. По данным Росстата, в 2018 г. было зарегистрировано 1621 тыс. травм головы от внешних причин, включая

дорожно-транспортные происшествия, или 1104 на 100 тыс. человек населения. Травмы головы в России – самая значительная причина смертности при чрезвычайных ситуациях и дорожно-транспортных происшествиях и инвалидности пострадавших.

Инструментальные методы занимают ведущее место в диагностике поражений центральной нервной системы (ЦНС), позволяя детально визуализировать нарушения на уровне макроструктуры. При этом биохимические исследования позволяют оценить процессы, протекающие в нервной ткани во время патологических состояний, что явля-

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук проф., вед. науч. сотр., Наци. исслед. мед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: biochimia@yandex.ru;

Тимофеев Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клин. лаб. диагностики, Наци. исслед. мед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: Timofeev_lab@mail.ru;

Бекяшев Али Хасьянович – д-р мед. наук, зав. отд-ем нейрохирургии, Наци. исслед. мед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: abekyashev@gmail.com;

✉ Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук проф., зав. отд. лаб. диагностики, Всерос. центр экстрен. и радиол. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: zybinan@inbox.ru;

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук проф., акад. РАН, директор, Наци. исслед. мед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: ronc@list.ru;

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук проф., акад. РАН, зав. лаб. клинич. биохимии, Наци. исслед. мед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: biochimia@yandex.ru

ется важной задачей в области неврологии и клинической лабораторной диагностики. Исследование концентраций нейроспецифических белков в циркулирующей крови является одним из неинвазивных методов оценки выраженности патологических изменений в ЦНС [8, 16].

Одним из таких нейроспецифических белков является глиофибрillлярный кислый протеин (Glyo-Fibrillary Acid Protein, GFAP) – белок с молекулярной массой 40–60 килодальтон, в состав которого входит большое количество кислых аминокислотных остатков. Белок локализован главным образом в астроглии и некоторых типах периферической глии, отделенных гематоэнцефалическим барьером, в связи с чем у здорового человека он практически не попадает в кровоток. Выявление в крови GFAP может свидетельствовать о патологии нервной системы, которая связана с поражением клеток астроглии и характеризуется нарушением функции гематоэнцефалического барьера [5, 16].

В настоящее время накоплен достаточно обширный клинический материал по возможности использования GFAP в диагностике и оценке степени тяжести злокачественных опухолей головного мозга. Так, при глиобластоме, для которой характерен некроз нервной ткани, в большинстве случаев наблюдали повышение уровня GFAP (85,7%) в сыворотке крови, тогда как при астроцитоме частота повышения маркера была ниже (25,6%), а при доброкачественных опухолях секреция GFAP практически не выявлялась [1, 3, 7, 9, 19]. Помимо онкологической патологии ЦНС, высокие сывороточные уровни GFAP обнаружены при критических состояниях, обусловленных церебральным инфарктом, энцефалитом, острой алкогольной энцефалопатией, нарушением мозгового кровообращения и открытой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [6, 13, 18].

За последние годы ряд авторов предпринимали попытки исследования диагностической значимости GFAP при травматическом поражении головного мозга [11, 14, 15, 21]. Однако опубликованные результаты носят противоречивый характер. Так, S.C. Seidenfaden и соавт. представили данные, согласно которым GFAP выявлялся только у небольшой части пациентов с поражением головного мозга, что не позволяет в полной мере оценить его диагностическую эффективность [17]. Другие авторы, напротив, отмечали значимую связь между уровнями GFAP и травмами головы

[11, 15, 20]. По данным J.J. Bazarian и соавт., установлена высокая диагностическая чувствительность GFAP на репрезентативной выборке больных с ЧМТ, что может быть связано с наличием внутримозгового повреждения ткани головного мозга [4]. В представленных публикациях остается малоизученным прогностическое значение концентрации GFAP в сыворотке крови как предиктора исхода черепно-мозговых травм (ЧМТ).

Цель – анализ уровней GFAP в сыворотке крови у больных с травматическим поражением ЦНС в различной степени тяжести и его исходом.

Материал и методы

Обследовали 47 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет с травматическим поражением головного мозга, из них 27 – с открытой, 20 – с закрытой ЧМТ (S06 по МКБ-10). Среди пациентов преобладали мужчины – 29 (62%). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

По данным компьютерной томографии и клинического обследования, у 31 (66%) больного установлены легкая и средняя степень тяжести поражения, у 16 (34%) пациентов – тяжелая ЧМТ. После проведенного лечения 36 (77%) пациентов были выписаны в удовлетворительном состоянии, 8 (17%) больных в результате полученных травм умерли в различные сроки наблюдения.

У пациентов с ЧМТ пробы крови были взяты в 1-е сутки после поступления в стационар, у 19 (40%) больных – повторно перед выпиской. Из исследования были исключены пациенты с онкологической и тяжелой соматической патологией. В качестве контрольной группы обследовали 42 практически здоровых донора в возрасте от 18 до 65 лет без травм головного мозга в анамнезе.

Анализ уровня GFAP в сыворотке крови у пациентов с травматическим поражением головного мозга и практически здоровых доноров осуществляли с использованием иммуноферментного метода в плашечном формате на основе высокоспецифичных моноклональных антител к соответствующему белку при использовании тест-системы «Human GFAP ELISA» компании «BioVendor» (США).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов. В тексте представлены средние арифметические показатели, их среднеквадратическое отклоне-

ние ($M \pm SD$). Анализ распределения частот проводили методом построения 2×2 таблиц с использованием критерия χ^2 . Количественные различия оценивали с использованием U-теста Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их анализ

Согласно полученным нами данным, у части пациентов с ЧМТ уровни GFAP в сыворотке крови были низкими и не выявлялись с использованием выше указанного метода, поэтому первоначально анализировали частоту выявления данного маркера у больных и здоровых доноров. Обнаружено, что в группе контроля показатели GFAP были ниже аналитической чувствительности тест-системы и не выявлялись в периферическом кровотоке, что обусловлено сохранением функции гематоэнцефалического барьера. В то же время, процент выявления GFAP в общей группе больных с ЧМТ составил 38,3 (18 из 47).

При этом у пациентов с закрытой ЧМТ процент выявления GFAP в сыворотке крови составил 25, тогда как при открытой ЧМТ частота выявления маркера была больше – 48,2. Однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

В то же время, частота выявления GFAP у пациентов с тяжелым травматическим поражением головного мозга была в 3 раза выше (68,7 %), чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЧМТ (22,5 %). При этом различия в распределении частот были статистически значимы ($p = 0,001$).

Провели анализ связи частоты выявления GFAP в сыворотке крови у пациентов на этапе поступления в стационар с учетом исхода полученной травмы. Так, исходная частота обнаружения GFAP в сыворотке крови при поступлении в стационар в группе умерших от ЧМТ больных составила 75 % и статистиче-

ски значимо ($p = 0,02$) превышала исходную частоту выявления маркера в группе пациентов, которые выздоровели и были выписаны в удовлетворительном состоянии (30,6 %).

У 19 (40 %) пациентов уровень GFAP в сыворотке крови исследовали после проведенного лечения, при этом у всех пациентов значения маркера снижались и не достигали аналитической чувствительности метода. Уменьшение концентрации белка в сыворотке крови, вплоть до его нормализации на фоне лечения, отражало клиническую стабилизацию состояния пациента.

Проведенный анализ сывороточных показателей GFAP выявил, что в группе пациентов с ЧМТ концентрация маркера колебалась в интервале от 0 до 30 мкг/л и в среднем составила 2,58 мкг/л, в то время как в контрольной группе уровни маркера были ниже аналитической чувствительности тест-системы (таблица).

Из данных таблицы следует, что у пациентов с закрытой ЧМТ среднее значение концентрации GFAP в сыворотке крови составило $(2,41 \pm 1,48)$ мкг/л и колебалось в интервале от 0 до 23,7 мкг/л. При открытой ЧМТ среднее и максимальные значения GFAP были несколько выше – $(2,71 \pm 1,42)$ мкг/л, при максимуме – 30 мкг/л. При этом статистически значимых различий в уровнях GFAP в зависимости от типа полученной травмы не выявлено ($p > 0,05$).

В то же время, обнаружены статистически значимые различия в уровнях GFAP в зависимости от степени тяжести ЧМТ и ее исхода. Так, при тяжелой ЧМТ среднее значение GFAP составило $(4,49 \pm 2,23)$ мкг/л, что было в среднем в 2,8 раза больше ($p = 0,004$), чем показатель этого маркера в сыворотке крови у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЧМТ $(1,60 \pm 1,02)$ мкг/л. Максимальное значение маркера, равное 30 мкг/л, отмечено у пациентов с тяжелой ЧМТ, в то время как у пациентов с легкой и средней степенью

Концентрации GFAP в сыворотке крови у пациентов с ЧМТ и в контрольной группе

| Группа пациентов | Число наблюдений | Процент выявления GFAP | Концентрация GFAP ($M \pm SE$), мкг/л | Интервал минимум–максимум, мкг/л |
|----------------------------------|------------------|------------------------|---|----------------------------------|
| Общая группа с ЧМТ, в том числе: | | | | |
| закрытая | 47 | 38,3 | $2,58 \pm 1,02$ | 0,0–30,0 |
| открытая | 20 | 25,0 | $2,41 \pm 1,48$ | 0,0–23,7 |
| легкой и средней степени тяжести | 27 | 48,2 | $2,71 \pm 1,42$ | 0,0–30,0 |
| тяжелая | 31 | 22,6 | $1,60 \pm 1,02$ | 0,0–25,8 |
| Исход: | | | | |
| благоприятный | 16 | 68,8 | $4,49 \pm 2,23$ | 0,0–30,0 |
| умерли | 36 | 30,6 | $0,93 \pm 0,54$ | 0,0–19,3 |
| Контроль | 8 | 75,0 | $10,94 \pm 4,62$ | 0,0–30,0 |
| | 42 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

тяжести максимальный уровень GFAP в сыворотке крови составил 25,8 мкг/л.

Средний уровень GFAP в сыворотке крови у пациентов, умерших от полученной ЧМТ, составил $(10,94 \pm 4,62)$ мкг/л, при этом значения маркера достигали максимально выявленного нами уровня, равного 30 мкг/л. У выживших пациентов среднее значение GFAP было существенно ниже и составило $(0,93 \pm 0,54)$ мкг/л (колебания от 0 до 19,3 мкг/л). Различия носили статистически значимый характер ($p = 0,006$). Таким образом, исходная средняя концентрация GFAP в группе пациентов с неблагоприятным исходом ЧМТ была более чем в 10 раз выше, чем базальные уровни в группе больных, которые выздоровели и были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение. Полученные нами результаты, в целом, согласуются с данными других авторов, которые показали, что GFAP является более специфичным биохимическим маркером при травматическом поражении тканей головного мозга, чем S100B, так как последний содержится не только в ткани головного мозга, но и в других тканях, попадающих под травматическое воздействие, в отличие от глиофibrillлярного белка, специфичного для нейроглии [16]. В работе S.C. Seidenfaden и соавт., выполненной на большой популяции пациентов, сообщили о низкой частоте выявления GFAP (6,2%), что могло быть связано с преобладанием у пациентов легкой степени тяжести ЧМТ, при этом связь с клиническим течением заболевания не прослежена авторами [17]. В исследовании Н.А. Ковтун и соавт. оценка GFAP могла служить биомаркером клеточного повреждения головного мозга при легких ЧМТ, однако, не было выявлено его значимости в прогнозе и оценке тяжести травмы [2]. Другие исследователи указывают на возможность комплексного использования GFAP с UCH-L1 (убиквитин С-терминальная гидролаза-1) или S100B в качестве высокочувствительного

лабораторного показателя для диагностики и оценки степени тяжести травматического поражения головного мозга [4, 10, 14, 15].

Значение GFAP в качестве предиктора неблагоприятного исхода при ЧМТ указано в исследованиях, проведенных за последние годы [20, 21], авторы которых также отметили повышение уровней GFAP, более характерного при очаговом поражении головного мозга, чем при диффузных процессах. Таким образом, повышение уровней GFAP в сыворотке крови характерно для поражений головного мозга, при которых имеются очаги с повреждением глии и высвобождением маркера в общий кровоток. Данный процесс может наблюдаться либо при травматическом повреждении ткани мозга, где разрушение глиальных структур ассоциировано с механическим воздействием, либо при злокачественных опухолях с наличием участков некроза (glioblastoma) [1, 3, 9, 12]. Следует отметить, что основное значение биохимических маркеров при ургентных травматических состояниях головного мозга состоит не столько в диагностике самой патологии, которая в большинстве наблюдений не вызывает затруднений, сколько в оценке степени тяжести и прогноза исхода поражения тканей головного мозга.

Заключение

На основании проведенного исследования, следует считать GFAP потенциальным биохимическим маркером в оценке степени тяжести черепно-мозговой травмы и прогнозировании ее исхода. Необходимы дальнейшие исследования роли GFAP в комплексе с другими нейроспецифическими белками на большей выборке пациентов с поражением ЦНС, а также внедрение современных автоматизированных технологий по определению концентрации маркера в сыворотке крови, что сделает доступным проведение анализов в широкой клинической практике.

Литература

1. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Неспецифические белки в сыворотке крови у больных с опухолями головного мозга и неврологическими заболеваниями неопухолевой этиологии // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 3. С. 90–95. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-3-90-95.
2. Ковтун Н.А., Савельева М.И., Трофименко А.В. [и др.]. Диагностическое и прогностическое значение определения белков – маркеров повреждения мозга при легких черепно-мозговых травмах // Лабораторная служба. 2021. № 2. С. 28–33. DOI: 10.17116/labs2021_1002128.
3. Baumgarten P., Quick-Weller J., Gessler F. [et al.]. Pre- and early postoperative GFAP serum levels in glioma and brain metastases // J. Neurooncol. 2018. Vol. 139, N 3. P. 541–546. DOI: 10.1007/s11060-018-2898-1.
4. Bazarian J.J., Biberthaler P., Welch R.D. [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. Vol. 17, N 9. P. 782–789. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30231-X.

5. Brommeland T., Rosengren L., Fridlund S. [et al.]. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas // *Acta Neurol. Scand.* 2007. Vol. 116, N 6. P. 380–384. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00889.x.
6. Foerch C., Niessner M., Back T. [et al.]. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke // *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58, N 1. P. 237–245. DOI: 10.1373/clinchem.2011.172676.
7. Gállego Pérez-Larraya J., Paris S., Idbaih A. [et al.]. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma // *Cancer.* 2014. Vol. 120, N 24. P. 3972–3980. DOI: 10.1002/cncr.28949.
8. Hiskens M.I., Schneiders A.G., Angoa-Pérez M. [et al.]. Blood biomarkers for assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy // *Biomarkers.* 2020. Vol. 25, N 3. P. 213–227. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1735521.
9. Kiviniemi A., Gardberg M., Frantzén J. [et al.]. Serum levels of GFAP and EGFR in primary and recurrent high-grade gliomas: correlation to tumor volume, molecular markers, and progression-free survival // *J. Neurooncol.* 2015. Vol. 124, N 2. P. 237–245. DOI: 10.1007/s11060-015-1829-7.
10. Lewis L.M., Papa L., Bazarian J.J. [et al.]. Biomarkers may predict unfavorable neurological outcome after mild traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* 2020. Vol. 37, N 24. P. 2624–2631. DOI: 10.1089/neu.2020.7071.
11. Lumpkins K.M., Bochicchio G.V., Keledjian K. [et al.]. Glial fibrillary acidic protein is highly correlated with brain injury // *J. Trauma.* 2008. Vol. 65, N 4. P. 778–782. Discussion 782–784. DOI: 10.1097/TA.0b013e318185db2d.
12. Lyubimova N.V., Timofeev Y.S., Mitrofanov A.A. [et al.]. Glial Fibrillary Acidic Protein in the Diagnosis and Prognosis of Malignant Glial Tumors // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. Vol. 168, N 4. P. 503–506. DOI: 10.1007/s10517-020-04741-9.
13. Mayer C.A., Brunkhorst R., Niessner M. [et al.]. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 4. P. e62101. DOI: 10.1371/journal.pone.0062101.
14. Papa L., Brophy G.M., Welch R.D. [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. Vol. 73, N 5. P. 551–560. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0039.
15. Pelinka L.E., Kroepfl A., Leixnering M., Buchinger W. [et al.]. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome // *J. Neurotrauma.* 2004. Vol. 21, N 11. P. 1553–1561. DOI: 10.1089/neu.2004.21.1553.
16. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease // *Brain Res.* 2015. Vol. 1600. P. 17–31. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.12.027.
17. Seidenfaden S.C., Kjerulff J.L., Juul N. [et al.]. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study – “the PreTBI I study” // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2021. Vol. 29, N 1. P. 75. DOI: 10.1186/s13049-021-00891-5.
18. Takala R.S., Posti J.P., Runtti H. [et al.]. Glial Fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury // *World Neurosurg.* 2016. Vol. 87. P. 8–20. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.066.
19. Tichy J., Spechtmeier S., Mittelbronn M. [et al.]. Prospective evaluation of serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a diagnostic marker for glioblastoma // *J. Neurooncol.* 2016. Vol. 126, N 2. P. 361–369. DOI: 10.1007/s11060-015-1978-8.
20. Vos P.E., Jacobs B., Andriessen T.M. [et al.]. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study // *Neurology.* 2010. Vol. 75, N 20. P. 1786–1793. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fd62d2.
21. Welch R.D., Ayaz S.I., Lewis L.M. [et al.]. Ability of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B To Differentiate Normal and Abnormal Head Computed Tomography Findings in Patients with Suspected Mild or Moderate Traumatic Brain Injury // *J. Neurotrauma.* 2016. Vol. 33, N 2. P. 203–214. DOI: 10.1089/neu.2015.4149.

Поступила 30.11.2021 г.

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

Участие авторов: Н.В. Любимова – разработка дизайна исследования, написание первого варианта статьи; Ю.С. Тимофеев – проведение иммуноферментного и статистического анализа, обзор литературы; А.Х. Бекяшев – сбор данных, характеристика клинического материала; Н.Н. Зыбина – проведение иммуноферментного анализа; И.С. Стилиди – руководство исследованием, редактирование окончательного варианта статьи; Н.Е. Кушлинский – методология и дизайн исследования, редактирование статьи.

Для цитирования: Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Бекяшев А.Х., Зыбина Н.Н., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) в сыворотке крови у пациентов с травматическим поражением головного мозга // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. № 4. С. 78–84. DOI 10.25016/2541-7487-2021-0-4-78-84

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in blood serum of patients with traumatic brain injury

Lyubimova N.V.¹, Timofeev Yu.S.¹, Bekyashev A.Kh.¹, Zybina N.N.², Stilidi I.S¹, Kushlinskii N.E.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia);

² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia

(4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

Nina Vasilievna Lyubimova – Dr. Biol. Sci. Prof., Lead Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia), e-mail: biochimia@yandex.ru;

Yuriy Sergeevich Timofeev, Cand. Med. Sci., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia), e-mail: Timofeev_lab@mail.ru;

Ali Khasianovich Bekyashev – Dr. Med. Sci., Head of the Department of Neurosurgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia), e-mail: abekyashev@gmail.com;

✉ Natalia Nikolaevna Zybina – Dr. Biol. Sci., Prof., Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (4/2, Academic Lebedeva Str., St.-Petersburg, 194044, Russia), e-mail: zybinan@inbox.ru;

Ivan Sokratovich Stilidi – Dr Med. Sci Prof., Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia), e-mail: ronc@list.ru;

Nikolay Evgenevich Kushlinskii – Dr Med. Sci Prof., Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia); e-mail: biochimia@yandex.ru

Abstract

Relevance. Head injuries in Russia are the most significant cause of death in emergencies and road traffic accidents, as well as disability of victims. Neurospecific proteins such as glial fibrillary acidic protein (GFAP) are markers of neural tissue damage and blood-brain barrier dysfunction. Blood serum GFAP analysis can become a possible noninvasive method to assess brain injury severity and prognosis.

Intention. To analyze GFAP levels in blood serum of patients having central nervous system traumas of varying severity as well as the injury outcomes.

Methodology. GFAP levels were measured in the blood serum of 47 patients with traumatic brain injury before their treatment and in 42 apparently healthy donors using immunoenzyme method (Human GFAP ELISA, BioVendor, USA).

Results and Discussion. GFAP detection frequency was 38.3 % (18 out of 47 people) for the group of patients with traumatic brain injury, while the marker was nearly undetectable in the control group. There were statistically significant differences in serum GFAP levels depending on severity and outcome. The basal average marker concentration in the group with poor outcome was 10 times higher than in patients with a favorable outcome.

Conclusion. GFAP is a potential marker to assess severity and prognosis of traumatic brain injury.

Keywords: emergency, brain injury, road traffic injury, glial fibrillary acidic protein (GFAP), blood serum.

References

1. Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Kushlinskii N.E. Nespetsificheskie belki v syvorotke krovi u bol'nykh s opukholyami golovnogo mozga i nevrologicheskimi zabolevaniyami neopukhlevoi etiologii [Neurospesific proteins in the serum of patients with brain tumors and neurological diseases of non-tumor etiology]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2016. N 3. Pp. 90–95. DOI: 10.25016/2541-7487-2016-0-3-90-95. (In Russ.)
2. Kovtun N.A., Savelyeva M.I., Trophimenko A.V. [et al.]. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie opredeleniya belkov – markerov povrezhdeniya mozga pri legkikh cherepno-mozgovykh travmakh [Diagnostic and prognostic value of protein markers determination of brain damage in mild traumatic brain injuries]. *Laboratornaya sluzhba* [Laboratory Service]. 2021. N 2. Pp. 28–33. DOI: 10.17116/labs2021_1002128. (In Russ.)
3. Baumgarten P., Quick-Weller J., Gessler F. [et al.]. Pre- and early postoperative GFAP serum levels in glioma and brain metastases. *J. Neurooncol.* 2018. Vol. 139, N 3. Pp. 541–546. DOI: 10.1007/s11060-018-2898-1.
4. Bazarian J.J., Biberthaler P., Welch R.D. [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. Vol. 17, N 9. Pp. 782–789. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30231-X.
5. Brommeland T., Rosengren L., Fridlund S. [et al.]. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas. *Acta Neurol. Scand.* 2007. Vol. 116, N 6. Pp. 380–384. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00889.x.
6. Foerch C., Niessner M., Back T. [et al.]. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58, N 1. Pp. 237–245. DOI: 10.1373/clinchem.2011.172676.
7. Gállego Pérez-Larraya J., Paris S., Idbaih A. [et al.]. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma. *Cancer.* 2014. Vol. 120, N 24. Pp. 3972–3980. DOI: 10.1002/cncr.28949.
8. Hiskens M.I., Schneiders A.G., Angoa-Pérez M. [et al.]. Blood biomarkers for assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Biomarkers.* 2020. Vol. 25, N 3. Pp. 213–227. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1735521.

9. Kiviniemi A., Gardberg M., Frantzén J. [et al.]. Serum levels of GFAP and EGFR in primary and recurrent high-grade gliomas: correlation to tumor volume, molecular markers, and progression-free survival. *J. Neurooncol.* 2015. Vol. 124, N 2. Pp. 237–245. DOI: 10.1007/s11060-015-1829-7.
10. Lewis L.M., Papa L., Bazarian J.J. [et al.]. Biomarkers may predict unfavorable neurological outcome after mild traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2020. Vol. 37, N 24. Pp. 2624–2631. DOI: 10.1089/neu.2020.7071.
11. Lumpkins K.M., Bochicchio G.V., Keledjian K. [et al.]. Glial fibrillary acidic protein is highly correlated with brain injury. *J. Trauma*. 2008. Vol. 65, N 4. P. 778–782. Discussion 782–784. DOI: 10.1097/TA.0b013e318185db2d.
12. Lyubimova N.V., Timofeev Y.S., Mitrofanov A.A. [et al.]. Glial Fibrillary Acidic Protein in the Diagnosis and Prognosis of Malignant Glial Tumors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. Vol. 168, N 4. Pp. 503–506. DOI: 10.1007/s10517-020-04741-9.
13. Mayer C.A., Brunkhorst R., Niessner M. [et al.]. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 4. P. e62101. DOI: 10.1371/journal.pone.0062101.
14. Papa L., Brophy G.M., Welch R.D. [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. Vol. 73, N 5. Pp. 551–560. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0039.
15. Pelinka L.E., Kroepfl A., Leixnering M., Buchinger W. [et al.]. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J. Neurotrauma*. 2004. Vol. 21, N 11. Pp. 1553–1561. DOI: 10.1089/neu.2004.21.1553.
16. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res.* 2015. Vol. 1600. Pp. 17–31. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.12.027.
17. Seidenfeld S.C., Kjerulff J.L., Juul N. [et al.]. Diagnostic accuracy of prehospital serum S100B and GFAP in patients with mild traumatic brain injury: a prospective observational multicenter cohort study – “the PreTBI I study”. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2021. Vol. 29, N 1. Pp. 75. DOI: 10.1186/s13049-021-00891-5.
18. Takala R.S., Posti J.P., Runtti H. [et al.]. Glial Fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury. *World Neurosurg.* 2016. Vol. 87. Pp. 8–20. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.066.
19. Tichy J., Spechtmeyer S., Mittelbronn M. [et al.]. Prospective evaluation of serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a diagnostic marker for glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2016. Vol. 126, N 2. Pp. 361–369. DOI: 10.1007/s11060-015-1978-8.
20. Vos P.E., Jacobs B., Andriessen T.M. [et al.]. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. *Neurology*. 2010. Vol. 75, N 20. Pp. 1786–1793. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fd62d2.
21. Welch R.D., Ayaz S.I., Lewis L.M. [et al.]. Ability of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B To Differentiate Normal and Abnormal Head Computed Tomography Findings in Patients with Suspected Mild or Moderate Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 2016. Vol. 33, N 2. Pp. 203–214. DOI: 10.1089/neu.2015.4149.

Received 30.11.2021

For citing: Lyubimova N.V., Timofeev Ju.S., Belyashev A.H., Zybina N.N., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Gliofibrilljarnyj kislyj protein (GFAP) v syvorotke krovi pacientov s travmaticheskim porazheniem golovnogo mozga. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psichologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2021. N 4. Pp. 78–84. (In Russ.)

Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Belyashev A.Kh., Zybina N.N., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in blood serum of patients with traumatic brain injury. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2021. N 4. Pp. 78–84. DOI 10.25016/2541-7487-2021-0-4-78-84