

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК КРИТЕРИЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

МАРКЕВИЧ Д.П.<sup>1</sup>, МАРОЧКОВ А.В.<sup>2</sup>, ЛИВИНСКАЯ В.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Могилевская городская больница скорой медицинской помощи, г. Могилев, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Могилевская областная больница, г. Могилев, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №3. – С. 59-68.

## ANESTHESIOLOGIC MANAGEMENT AND INTENSIVE CARE OF TRAUMATIC BRAIN INJURY AND C-REACTIVE PROTEIN AS A CRITERION OF SURVIVAL AND TREATMENT EFFICACY OF PATIENTS

MARKEVICH D.P.<sup>1</sup>, MAROCHKOV A.V.<sup>2</sup>, LIVINSKAYA V.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mogilev Emergency City Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Belarusian-Russian University, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(3):59-68.

### Резюме.

Цель – определить динамику содержания С-реактивного белка в сыворотке крови и возможности его использования как критерия степени тяжести и исхода лечения пациентов с черепно-мозговой травмой.

Материал и методы. У 48 пациентов, оперированных по причине черепно-мозговой травмы (ЧМТ), в зависимости от тяжести и исхода лечения провели анализ С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови. СРБ определяли на 7 этапах исследования: на 1 этапе за 1-2 часа до операции, далее после операции: 2 этап – через 11 (6; 17) часов, 3 этап – через 35 (29; 40) часов, 4 этап – через 60 (52; 65) часов, 5 этап – через 108 (100; 113) часов, 6 этап – через 155 (148; 161) часов, 7 этап – через 226 (220; 233) часов.

Результаты. Значимые различия СРБ между группами пациентов с тяжелой и средней ЧМТ выявили на 5-7 этапах. На 5 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 108,8 (103,4;187,6) мг/л, со средней ЧМТ – 38,8 (27,2;78,5) мг/л,  $p=0,001$ . На 6 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 104,8 (90,8;174,5) мг/л, со средней ЧМТ – 10,5 (3,8;25,9) мг/л,  $p=0,002$ . На 7 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 107,1 (83,4;144,6) мг/л, со средней ЧМТ – 11,0 (5,5;84,5) мг/л,  $p=0,008$ . Чувствительность СРБ на 7 этапе для неблагоприятного исхода была 69%, специфичность – 80%.

Заключение. Максимальное содержание СРБ у пациентов с ЧМТ отметили через 60 (52;65) часов после краниотомии – 110 (90,7;171) мг/л. Достоверные различия СРБ в сыворотке крови между пациентами с тяжелой и средней ЧМТ выявили на 5, 7 и 10 сутки после операции. Уровень СРБ через 108 (100;113) часов после операции обладает прогностической способностью развития неблагоприятного исхода ЧМТ.

*Ключевые слова:* С-реактивный белок, черепно-мозговая травма, анестезия, нейроанестезиология.

### Abstract.

Objectives. To determine the changes in the level of serum C-reactive protein (CRP) in the blood serum and the possibility of its use as a criterion to predict the severity and outcome of patients' treatment with traumatic brain injury (TBI).

Material and methods. CRP was made in 48 operated patients with TBI. Patients were different with respect to the severity of their condition and treatment outcomes. CRP was determined at 7 stages of the study: stage I – until 1-2 hours before

surgery, then after surgery: stage II – in 11 (6; 17) hours, stage III – in 35 (29; 40) hours, stage IV – in 60 (52; 65) hours, stage V – in 108 (100; 113) hours, stage VI – in 155 (148; 161) hours, stage VII – after 226 (220; 233) hours.

Results. Significant differences in CRP between groups of patients with severe and moderate TBI were revealed at stages V – VII. At the 5th stage, in patients with severe TBI CRP was 108.8 (103.4; 187.6) mg/l, with a moderate head injury – 38.8 (27.2; 78.5) mg/l,  $p=0.001$ . At stage VI, in patients with severe head injury, CRP was 104.8 (90.8; 174.5) mg/l, with a moderate head injury – 10.5 (3.8; 25.9) mg/l,  $p=0.002$ . At stage VII, in patients with severe TBI, CRP was 107.1 (83.4; 144.6) mg/l, with a moderate TBI – 11.0 (5.5; 84.5) mg/l,  $p=0.008$ . The sensitivity of CRP at stage VII for an unfavorable outcome was 69%, specificity – 80%.

Conclusions. The highest level of CRP in patients with head injury was noted in 60 (52; 65) hours after craniotomy – 110 (90.7; 171) mg/l. Significant differences of serum CRP between patients with severe and moderate TBI were revealed on the 5th, 7th and 10th day after surgery. The level of CRP in 108 (100; 113) hours after surgery has a prognostic ability to develop an unfavorable TBI outcome.

*Key words: C-reactive protein, traumatic brain injury, anesthesia, neuroanesthesiology.*

С-реактивный белок (СРБ) является одним из основных показателей острой фазы воспалительной реакции. Его концентрация в сыворотке крови повышается через 6-8 часов после начала системного воспалительного ответа и может увеличиваться в 10-100 раз в сравнении с исходными значениями [1-5]. Повышенное содержание СРБ коррелирует со степенью воспалительной реакции и клеточной альтерации при различных патологических состояниях, обусловленных инфекцией, травмой, оперативным вмешательством, онкологическим заболеванием, хроническим воспалительным процессом, некрозом тканей и т.п. [1-6]. В различных областях анестезиологии и хирургии периоперационные показатели СРБ рассматривают как критерий адекватности анестезиологического обеспечения и травматичности оперативного вмешательства [4, 7]. В некоторых исследованиях СРБ изучали как прогностический маркер тяжести течения и исхода лечения заболеваний [1, 5, 8-11].

Системный стрессовый ответ организма на травму головного мозга имеет свои особенности, которые касаются и изменения уровня СРБ. В настоящее время черепно-мозговую травму (ЧМТ) рассматривают как общую реакцию нарушения гомеостаза на повреждение ЦНС [9, 12]. В базе данных информационного ресурса PubMed за период с 2000 г. по 2020 г. при поиске по ключевым словам «С-реактивный белок, анестезия, черепно-мозговая травма, нейроанesthesiology, нейрохирургия» найдено 25 публикаций. Некоторые исследователи отмечали менее выраженный стресс-ответ и незначительное увеличение СРБ у пациентов с ЧМТ и связывали это с наличием гематоэнцефалического барьера [5]. В то же время

другие авторы указывали на значительное содержание СРБ у пациентов с ЧМТ [9-11, 13]. Представляет интерес исследовать динамику содержания С-реактивного белка у пациентов с травмами головного мозга в периоперационном периоде и его корреляции с особенностями течения и исходами лечения данного контингента пациентов.

Цель исследования – определить динамику содержания С-реактивного белка в сыворотке крови и возможности его использования в качестве критерия степени тяжести и исхода лечения пациентов с черепно-мозговой травмой.

## Материал и методы

После разрешения комитета по этике за период с 01.05.2018 г. по 31.01.2020 г. было проведено проспективное нерандомизированное исследование. В него включили 48 (7 женщин и 41 мужчину) пациентов, которым было показано оперативное лечение черепно-мозговой травмы. Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18 лет и старше; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании (в случае его недееспособности – согласие его законного представителя). Критерии исключения из исследования: возраст пациентов до 18 лет; отказ пациента от участия в исследовании; аллергические реакции на используемые лекарственные средства.

Возраст пациентов составил 54 (40; 60) года. Масса тела пациентов была 77,5 (70; 83) кг, рост – 173 (168; 176) см. При поступлении в стационар все пациенты были оценены по шкале ком Глазго (ШКГ) и шкале АРАСНЕ II. Время от момента травмы до начала операции составило

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с черепно-мозговой травмой, n=48, Me (LQ; UQ)

Показатели	Значение
Пол, муж/жен	41/7
Возраст, лет	54 (41; 61)
Масса тела, кг	77,5 (70; 84)
ШКГ, баллы	12 (6; 14)
АРАСНЕ II, баллы	11 (5; 15)
Трепанация резекционная/костнопластическая	7/41
Объем внутричерепной гематомы, мл	76 (55; 122,5)
Смещение срединных структур головного мозга, мм	6 (2; 10,5)
Ушиб головного мозга, наличие (%)	33 (68,8%)
Интраоперационная кровопотеря, мл	378 (277; 655)
Летальный исход, случаи (%)	14 (29,2%)
Исход благоприятный/неблагоприятный	29/19

15,5 (5,5; 31) часа. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнили рентгеновскую компьютерную томографию головы. Причинами краниотомий были травматические внутричерепные гематомы и ушибы головного мозга. Объем гематом определяли по данным нейровизуализации или интраоперационно во время их удаления. Объем кровопотери во время операции рассчитывали методом гемоглобинового баланса.

Для анестезиологического обеспечения нейрохирургических вмешательств у 27 (56,3%) пациентов применили общую анестезию, а у 21 (43,7%) пациента применили комбинированную общую анестезию в сочетании с проводниковыми блокадами периферических нервов волосистой части головы малыми объемами (0,5-1,0 мл для одного нерва) 0,75% или 1% ропивакаина. Общая анестезия в обеих группах была представлена многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезией в варианте тотальной внутривенной анестезии. С целью премедикации внутривенно вводили 0,4-0,6 мг атропина, 5-10 мг диазепама или 2,5-7,5 мг мидазолама. Для вводной анестезии использовали фентанил в дозе 1-1,5 мкг/кг и пропофол в дозе 1-2 мг/кг, для миорелаксации использовали 0,5-0,6 мг/кг тракриума или 0,6-0,7 мг/кг рокурониума или 1,5 мг/кг сукцинилхолина. Для поддержания анестезии использовали внутривенное титрование пропофола в дозе 2-5 мг/кг/час. Анальгезию в группе пациентов с общей анестезией и в группе пациентов с комбинированной анестезией при неэффективности блокад нервов головы обеспечивали болюсными введениями фентанила в дозе 1-4 мкг/

кг/час. Для поддержания миорелаксации внутривенно болюсно вводили тракриум в дозе 0,1-0,3 мг/кг/час или рокурониум в дозе 0,1-0,2 мг/кг/час. Блокады периферических нервов головы выполняли после индукции анестезии и перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [14].

Из 48 пациентов с учетом тяжести состояния при поступлении в стационар сформировали две группы. В группу пациентов с тяжелым состоянием включили 21 пациента с ЧМТ с уровнем сознания по ШКГ  $\leq 9$  баллам. В группу пациентов средней тяжести включили 27 пациентов с уровнем сознания по ШКГ  $\geq 10$  баллов. В группе тяжелых пациентов у 11 (52,4%) применили комбинированную анестезию, а у 10 (47,6%) пациентов применили общую анестезию. В группе пациентов средней тяжести у 10 (37%) пациентов применили комбинированную анестезию, а у 17 (63%) пациентов применили общую анестезию.

После хирургического вмешательства пациентов переводили в отделение анестезиологии и реанимации. В послеоперационном периоде с целью обезболивания использовали парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства, наркотические анальгетики, проводниковые блокады нервов скальпа. В случаях, когда пациенты находились в бессознательном состоянии для обезболивания и с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ внутривенно титровали фентанил в дозе 1-2 мкг/кг/час и диазепам в дозе 0,1-0,2 мг/кг/час. При наличии отека и ушиба головного мозга в первые 3-5 суток после операции применяли 15% раствор маннита в дозе 0,5-1,0 гр/кг/сутки. 18 (85,7%) пациентам с тяжелой ЧМТ и 2 (7,4%) пациентам со средней ЧМТ, у которых

прогнозировалась продленная ИВЛ, на 1-2 сутки после краниотомии произвели трахеостомию.

Через 6 месяцев после оперативного лечения у 48 пациентов с помощью шкалы исходов Глазго (ШИГ) оценили качество жизни. Оценку по ШИГ проводили во время телефонного опроса пациентов или их родственников, а также при повторной госпитализации пациентов для проведения краниопластики по причине послеоперационного дефекта черепа. При оценке по ШИГ 1-3 балла (1 – смерть пациента, 2 – вегетативное состояние, 3 – глубокая инвалидизация) исход лечения расценивали как неблагоприятный. При оценке по ШИГ 4 или 5 баллов (4 – инвалидизация с возможностью самообслуживания, 5 – восстановление с возможностью вернуться к прежней деятельности) исход лечения расценивали как благоприятный.

Содержание СРБ в сыворотке венозной крови определяли с помощью биохимического анализатора ВА 400 Biosystems (Испания) при референтных значениях СРБ 0-5 мг/л. Забор венозной крови для определения СРБ производили на следующих этапах исследования: 1 этап (исходный) за 1-2 часа до операции, а после окончания операции на 2 этапе (1 сутки после операции) через 11 (6; 17) часов, на 3 этапе (2 сутки после операции) через 35 (29; 40) часов, на 4 этапе (3 сутки после операции) через 60 (52; 65) часов, на 5 этапе (5 сутки после операции) через 108 (100; 113) часов, на 6 этапе (7 сутки после операции) через 155 (148; 161) часов и на 7 этапе (10 сутки после краниотомии) через 226 (220; 233) часов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 и Microsoft Excel 2007 (RealStatistics 6.2). Проверку соответствия данных нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Shapiro-Wilk's test. Для проверки значимости статистических гипотез использовали непараметрические методы. Описательная статистика представлена в виде медианы и квартилей Me (LQ; UQ) для количественных и процентными соотношениями для качественных признаков. Проверку гипотезы о статистически значимом различии в независимых группах проводили с помощью теста Манна-Уитни, а гипотезу об отсутствии статистической значимой связи между количественными признаками с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения лучшего классификатора неблагоприятного исхода оценивали коэффициенты логистической регрессии с постро-

ением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC), чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов теста. Качество модели в зависимости от AUC оценивалось как хорошее при 0,7-0,8, очень хорошее при 0,8-0,9, отличное при 0,9-1,0. Нулевые гипотезы отвергались на уровне  $p < 0,05$ . Оценивались вероятности  $p(X)$ , неблагоприятного исхода при конкретном значении предиктора (уровень СРБ на этапах исследования) путем построения уравнений логистической регрессии вида:

$$p(X) = \frac{1}{1 - EXP(b_0 + b_1 \cdot X)}$$

Значимость коэффициентов проверялась с помощью статистики Вальда (Wald), самого уравнения с помощью статистик  $\chi^2$  и Хосмера-Лемешова (HL). Оценивались верхний и нижний пределы изменения шанса возникновения неблагоприятного исхода ( $EXP(b_1)$ ). Сравнение категориальных переменных двух независимых групп проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, при числе наблюдений менее 10 применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, а при числе наблюдений 5 и менее использовали двусторонний критерий Фишера. Статистическую значимость различий уровня СРБ между этапами исследования определяли по критерию Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Содержание СРБ в сыворотке крови на исходном этапе в общей группе пациентов с ЧМТ составило 8,5 (5,2; 30,9) мг/л. Через 11 (6; 17) часов после операции отмечено достоверное увеличение СРБ – 45,2 (11,1; 67,8) мг/л по сравнению с исходным значением,  $p = 0,025$ . Через 35 (29; 40) часов (3 этап) после операции наблюдалось достоверное увеличение уровня СРБ по сравнению с этапом 2 – 103,1 (84,2; 145,7) мг/л,  $p = 0,0016$ . Через 60 (52; 65) часов после нейрохирургического вмешательства (4 этап, 3 сутки после операции) уровень СРБ достиг максимального значения без достоверных различий с 3 этапом и составил 110 (90,7; 171) мг/л,  $p = 0,27$ . Через 108 (100; 113) часов после операции (5 этап) содержание СРБ в крови составило 104,3 (60,3; 176,7) мг/л, без достоверных различий с 4 этапом,  $p = 0,88$ . Через 155 (148; 161) часов после вмешательства (6

этап) СРБ был достоверно меньше, чем на 5 этапе – 94,2 (10,5; 156,5) мг/л,  $p=0,007$ . Через 226 (220; 233) часов после операции (7 этап исследования) СРБ в общей группе пациентов с ЧМТ оставался выше референтных значений без достоверной разницы с 6 этапом и составил 84 (11; 132,8) мг/л,  $p=0,28$ . Динамика содержания СРБ в сыворотке венозной крови в общей группе пациентов с ЧМТ представлена на рисунке 1.

Статистически значимых различий в содержании СРБ в сыворотке венозной крови между группой пациентов с общей анестезией и груп-

пой пациентов с комбинированной анестезией не выявили ни на одном из этапов исследования ( $p>0,05$ ).

Между группами пациентов с тяжелой и средней ЧМТ выявили достоверные отличия в оценках по ШКГ и АРАСНЕ II, объемом внутричерепных гематом, интраоперационной кровопотерей, смещению срединных структур головного мозга, времени продленной ИВЛ, неблагоприятным исходом лечения. Характеристика групп пациентов с ЧМТ в зависимости от тяжести состояния приведена в таблице 2.

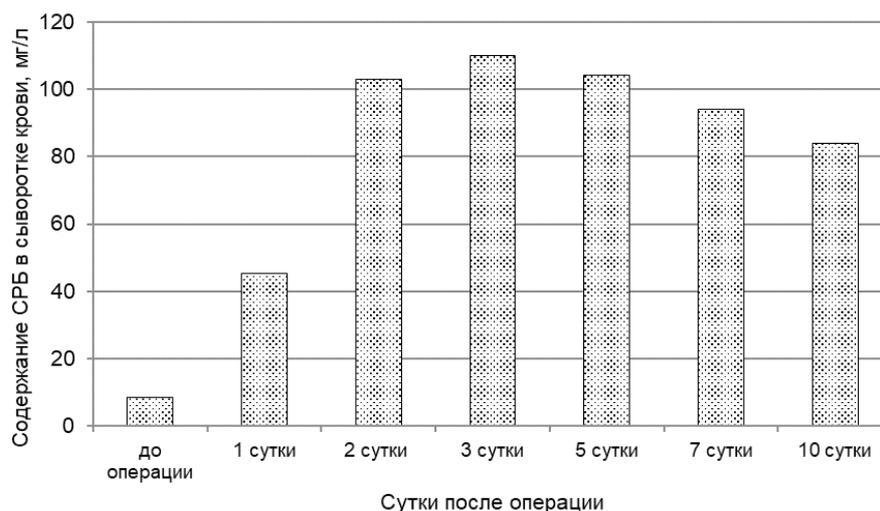


Рисунок 1 – Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови в общей группе пациентов с черепно-мозговой травмой.

Таблица 2 – Характеристика пациентов с тяжелой и средней черепно-мозговой травмой, Ме (LQ; UQ)

Показатель	Тяжелая ЧМТ, n=21	Среднетяжелая ЧМТ, n= 27	p
Пол, муж/жен	18/3	23/4	0,97 <sup>1</sup>
Возраст, лет	55 (46; 59)	53 (37; 61)	0,77 <sup>2</sup>
Масса тела, кг	78 (71; 80)	77 (70; 85)	0,98 <sup>2</sup>
ШКГ, баллы	6 (5; 7)	14 (12; 15)	0,000001 <sup>2</sup>
АРАСНЕ II, баллы	16 (15; 18)	7,5 (3; 10)	0,000001 <sup>2</sup>
Трепанация резекционная/костнопластическая	2/19	5/22	0,44 <sup>1</sup>
Анестезия общая/комбинированная	11/10	16/11	0,63 <sup>3</sup>
Объем внутричерепной гематомы, мл	122, (105,5; 151)	64,3 (43,5; 77)	0,001 <sup>2</sup>
Смещение срединных структур головного мозга, мм	9,5 (7; 13)	2,5 (0; 6)	0,004 <sup>2</sup>
Наличие ушиба головного мозга	16	14	0,13 <sup>1</sup>
Кровопотеря, мл	651 (374; 851)	325 (250; 440)	0,006 <sup>2</sup>
Продленная ИВЛ, час	255 (131; 406)	0 (0; 14)	0,001 <sup>2</sup>
Летальный исход, случаи	12	2	0,001 <sup>1</sup>
Исход благоприятный/неблагоприятный	4/17	25/2	0,001 <sup>1</sup>

Примечание: 1 – для статистического анализа использован двусторонний критерий Фишера; 2 – для статистического анализа использован критерий Манна–Уитни; 3 – для статистического анализа использован критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона.

Таблица 3 – Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с тяжелой и средней черепно-мозговой травмой, Me (LQ;UQ)

Этапы исследования	СРБ, мг/л тяжелая ЧМТ, n=21	СРБ, мг/л средняя ЧМТ, n=27	p <sup>1</sup>
1 этап (исходный)	21,2 (2,5; 61,3)	8,5 (6,5; 21,5)	0,93
2 этап	50,5 (17,6; 95)	39 (9,3; 56,1)	0,27
3 этап	105 (98; 114,8)	91,6 (44,6; 152,9)	0,23
4 этап	105,8 (97,4; 120,8)	108,4 (25,9; 125,1)	0,71
5 этап	108,8 (103,4; 187,6)	38,8 (27,2; 78,5)	0,001
6 этап	104,8 (90,8; 174,5)	10,5 (3,8; 25,9)	0,002
7 этап	107,1 (83,4; 144,6)	11,0 (5,5; 84,5)	0,008

Примечание: 1 – для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни.

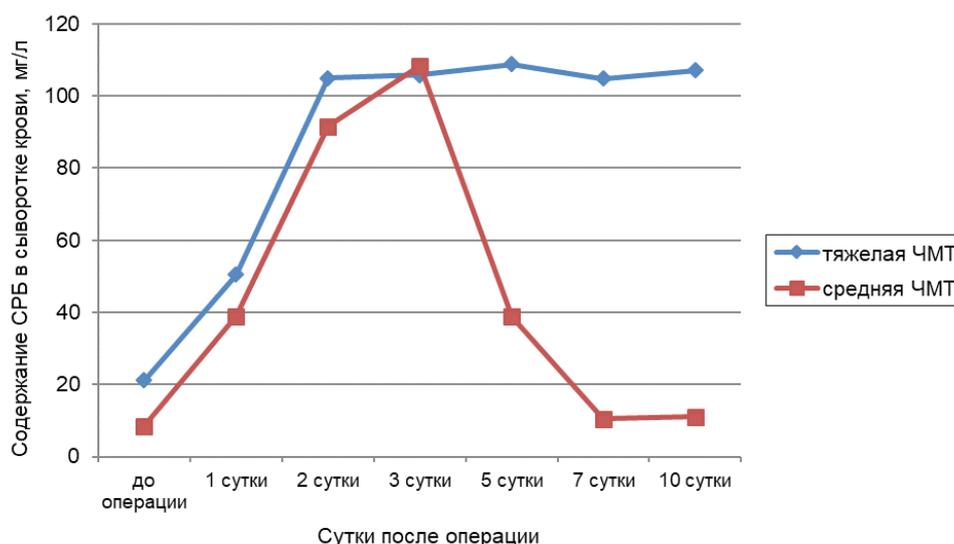


Рисунок 2 – Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с тяжелой и средней черепно-мозговой травмой.

Статистически значимые различия содержания СРБ сыворотки крови между группами пациентов с тяжелой и средней ЧМТ выявили на 5, 6 и 7 этапах исследования (табл. 3, рис. 2). Так, исходный уровень СРБ в группе пациентов с тяжелой ЧМТ был 21,2 (2,5; 61,3) мг/л, а в группе пациентов со средней ЧМТ – 8,5 (6,5; 21,5) мг/л,  $p=0,93$ . На 2 этапе исследования у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 50,5 (17,6; 95) мг/л, а у пациентов со средней ЧМТ – 39 (9,3; 56,1) мг/л,  $p=0,27$ . На 3 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 105 (98; 114,8) мг/л, а у пациентов со средней ЧМТ – 91,6 (44,6; 152,9) мг/л,  $p=0,23$ . На 4 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 105,8 (97,4; 120,8) мг/л, а у пациентов со средней ЧМТ – 108,4 (25,9; 125,1) мг/л,  $p=0,71$ . На 5 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 108,8 (103,4; 187,6) мг/л, а со средней ЧМТ – 38,8 (27,2; 78,5) мг/л,  $p=0,001$ . На 6 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 104,8 (90,8; 174,5) мг/л, а со

средней ЧМТ – 10,5 (3,8; 25,9) мг/л,  $p=0,002$ . На 7 этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ СРБ был 107,1 (83,4; 144,6) мг/л, а у пациентов со средней ЧМТ – 11,0 (5,5; 84,5) мг/л,  $p=0,008$ .

В общей группе пациентов с ЧМТ благоприятный исход выявили у 29 (60,5%) пациентов, а неблагоприятный у 19 (39,5%) пациентов. В группе пациентов с тяжелой ЧМТ неблагоприятный исход отметили в 17 (80,9%) случаях, 12 (57,1%) из которых были летальными: 5 пациентов умерли в течение первой недели после операции, а 7 пациентов умерли в течение 3 месяцев после нейрохирургического вмешательства. У 5 пациентов с тяжелой ЧМТ через 6 месяцев после операции оценка по ШИГ была  $< 4$  баллов. В группе пациентов со средней ЧМТ неблагоприятный исход был в 2 (7,4%) случаях: 2 пациента старше 70 лет со средней ЧМТ умерли через месяц после операции. Оба пациента имели тяжелую сопутствующую патологию – хроническую сердечную недостаточ-

ность, артериальную гипертензию, у одного из них был сахарный диабет.

Содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов с неблагоприятным исходом было достоверно больше на 5-7 этапах исследования в отличие от пациентов с благоприятным исходом,  $p < 0,05$ . На 1-4 этапах исследования достоверных различий в содержании СРБ сыворотки крови между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходами не выявили,  $p > 0,05$ . Так, на 5 этапе исследования содержание СРБ у пациентов с благоприятным исходом было 62,4 (29,1; 106,8) мг/л, а с неблагоприятным исходом – 108,2 (104,3; 186,1) мг/л,  $p = 0,01$ . На 6 этапе исследования содержание СРБ у пациентов с благоприятным исходом было 19,3 (4,4; 121,6) мг/л, а с неблагоприятным исходом – 104,9 (90,8; 170,3) мг/л,  $p = 0,02$ . На 7 этапе исследования содержание СРБ у пациентов с благоприятным исходом составило 11,2 (5,5; 84,5) мг/л, а с неблагоприятным исходом – 111,6 (90,4; 226,1) мг/л,  $p = 0,001$ .

Для содержания СРБ на 5-7 этапах исследования как предиктора неблагоприятного исхода лечения пациентов с ЧМТ рассчитали коэффициенты моделей логистической регрессии с построением ROC-кривых. Чувствительность СРБ на 5 этапе исследования для прогноза неблагоприятного исхода была 38%, специфичность – 81%, AUC – 0,78. Чувствительность СРБ на 6 этапе исследования для неблагоприятного исхода была 50%, специфичность – 75%, AUC – 0,75.

Чувствительность СРБ на 7 этапе исследования для неблагоприятного исхода была 69%, специфичность – 80%, AUC – 0,85 (рис. 3). Для всех моделей логистической регрессии достигнут уровень значимости  $p < 0,05$  для статистики  $\chi^2$  и  $p > 0,05$  для критерия Хосмера-Лемешова. Лучшим предиктором неблагоприятного исхода лечения пациентов с ЧМТ был выявлен уровень СРБ на 10 сутки после краниотомии.

Для проверки гипотезы о наличии связи между уровнями СРБ на всех этапах исследования и объемом внутричерепной гематомы, объемом кровопотери во время операции, смещением срединных структур головного мозга, наличием ушиба головного были вычислены коэффициенты корреляции Спирмена. Статистически значимых связей между содержанием СРБ в сыворотке крови и вышеперечисленными параметрами обнаружено не было,  $p > 0,05$ .

### Обсуждение

Наше исследование продемонстрировало на всех этапах повышенное содержание СРБ в периоперационном периоде у пациентов с черепно-мозговой травмой. Максимальное содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов с ЧМТ выявили через 60 (52; 65) часов после операции – 110 (90,7; 171) мг/л. У пациентов с ЧМТ, у которых при поступлении оценка по ШКТГ была  $\geq 10$  баллов, через 108 (100; 113) часов после операции

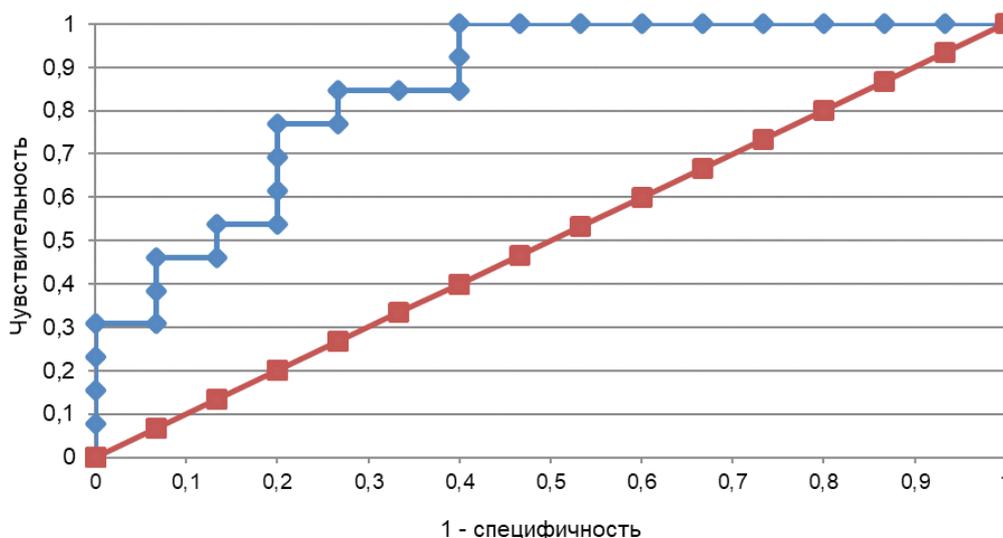


Рисунок 3 – ROC-кривая: содержание С-реактивного белка на 10 сутки после операции как предиктор неблагоприятного исхода лечения пациентов с черепно-мозговой травмой. AUC 0,85; PPV 0,75; PNV 0,75.

отметили уменьшение содержания в сыворотке крови СРБ, которое через 226 (220;233) часов после краниотомии составило 11,0 (5,5; 84,5) мг/л. У пациентов с оценкой по ШКТ  $\leq 9$  баллам, а также у пациентов с неблагоприятным исходом лечения на 3-7 этапах исследования содержание СРБ в сыворотке крови превышало 100 мг/л и спустя 226 (220; 233) часов после операции составило 107-111 мг/л. Начиная с 5 суток (через 108 (100;113) часов) после краниотомии выявили достоверную положительную связь между содержанием СРБ и неблагоприятным исходом лечения. Значимых различий в периоперационном содержании СРБ между группами пациентов с общей и комбинированной анестезиями не выявили.

Д.В. Вялов и соавторы у 49 пациентов с тяжелой ЧМТ отметили незначительное увеличение содержания СРБ с максимальным его значением на 7-9 сутки после операции (не больше чем в 7,9 раза по сравнению с референтными значениями) и связали это с ограничивающим действием гематоэнцефалического барьера на очаг повреждения головного мозга [5]. Однако Н.Н. Елифанцева и соавторы у 66 пациентов с тяжелой ЧМТ на 7-9 сутки после травмы выявили значительное увеличение (в 10-20 раз) СРБ [13]. В нашем исследовании начиная с 5 суток после операции в группе пациентов со средней ЧМТ отметили значительное снижение уровня СРБ. В то же время в группе пациентов с тяжелой ЧМТ с 5 по 10 сутки после краниотомии уровень СРБ превышал верхнюю границу референтных значений более чем в 20 раз.

Р.С. Sun и соавторы провели исследование, в котором у 57 пациентов с ЧМТ оценивали исходный уровень СРБ, а также его значения на 1, 2, 3 и 7 сутки от поступления пациента в стационар. Авторы выявили максимальное содержание СРБ на 3 сутки нахождения в больнице. Также ими была выявлена высокая чувствительность (89,1%) и специфичность (68,2%) значений СРБ в определении повреждения головного мозга у пациентов с ЧМТ [11]. О.Согут и соавторы через 12 часов от травмы головы выявили значимую разницу в содержании СРБ между умершими и выжившими пациентами, а также обнаружили прямую достоверную корреляцию между уровнем СРБ и тяжестью течения ЧМТ [15]. В нашем исследовании выявили значимо большее содержание СРБ на 5, 7 и 10 сутки после операции в группе пациентов с тяжелой ЧМТ в сравнении с группой пациентов со средней ЧМТ. Также мы

выявили, что значения СРБ с 5 суток (через 108 (100; 113) часов) после операции обладают достоверной прогностической способностью развития неблагоприятного исхода лечения ЧМТ.

Р.С. Moharagi и соавторы провели исследование, в котором у 40 пациентов оценили содержание СРБ в зависимости от способа анестезии при плановых краниотомиях. В одной группе пациентов провели общую анестезию с инфильтрацией места разреза 20 мл раствора натрия хлорида 0,9%, а в другой применили общую анестезию в сочетании с локорегионарной анестезией 0,5% раствором бупивакаина. Значимых различий в содержании СРБ между двумя группами пациентов не выявили [7]. В нашем исследовании оперативные вмешательства проводили в экстренном или срочном порядке. Мы также не выявили достоверной разницы в содержании СРБ между группами пациентов в зависимости от способа обезболивания.

Нами не было выявлено значимой корреляции между периоперационным содержанием СРБ и такими показателями, как объем внутричерепной гематомы, кровопотеря во время операции, смещение срединных структур головного мозга, наличие ушиба головного мозга.

## Заключение

1. У пациентов, прооперированных по причине черепно-мозговой травмы, в предоперационном периоде, а также в течение 10 суток после операции отметили повышенное содержание СРБ с максимальным его значением через 60 (52; 65) часов после вмешательства – 110 (90,7; 171) мг/л.

2. Достоверные различия в содержании СРБ в сыворотке крови между пациентами с тяжелой и средней ЧМТ выявили через 108 (100; 113) часов после операции (на 5, 7 и 10 сутки после краниотомии).

3. У пациентов с ЧМТ на 5 сутки после операции (через 108 (100; 113) часов) СРБ обладает достоверной прогностической способностью развития неблагоприятного исхода лечения.

**Финансирование.** В исследовании использованы средства гранта Президента Республики Беларусь.

**Financing.** To conduct the study the grant sources of the President of the Republic of Belarus were used.

## Литература

1. Вельков, В. В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В. В. Вельков // Клинико-лаб. консилиум. – 2008. – № 2. – С. 37–48.
2. Serum levels of selenium and C-reactive protein in comatose patients with severe traumatic brain injury during the first week of hospitalization: case-control study / B. Belatar [et al.] // Pan. Afr. Med. J. – 2018 Jan. – Vol. 29. – P. 36.
3. Точило, С. А. Скрининговые критерии полиорганной недостаточности после абдоминальных операций (клиническое исследование) / С. А. Точило, А. В. Марочков, В. А. Ливинская // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 61–72.
4. Kolomachenko, V. I. C-reactive protein level in plasma and drainage blood depends on the method of anaesthesia and post-operative analgesia after hip surgery / V. I. Kolomachenko // Anaesthesiol. Intensive Ther. – 2018. – Vol. 50, N 2. – P. 117–121.
5. Вялов, Д. В. Особенности системного воспалительного ответа при черепно-мозговой травме / Д. В. Вялов, Н. В. Никифорова, Ю. А. Чурляев // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 5/6. – С. 29–32.
6. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients / P. V. Giannoudis [et al.] // Acta Orthop. Scand. – 1998 Apr. – Vol. 69, N 2. – P. 184–188.
7. Impact of subcutaneous infiltration of 0.5% bupivacaine on postoperative C-reactive protein serum titer after craniotomy surgery / R. S. Moharari [et al.] // Med. J. Islam Repub. Iran. – 2013 Feb. – Vol. 27, N 1. – P. 1–6.
8. Bomba, G. High serum C-reactive protein as predictor of systemic inflammatory response syndrome in severe head injury patients / G. Bomba, S. Maliawan, T. Mahadewa // Bali Med. J. – 2013. – Vol. 2, N 1. – P. 38–41. No.1
9. A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury / R. Sharma [et al.] // PLoS ONE. – 2017 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 1–18.
10. Elevated C-reactive protein levels may be a predictor of persistent unfavourable symptoms in patients with mild traumatic brain injury: a preliminary study / S.-H. Su [et al.] // Brain. Behav. Immun. – 2014 May. – Vol. 38. – P. 111–117.
11. An investigation on correlation of severity of brain injury with the expression of activin A and C-reactive protein / R.-Q. Sun [et al.] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2013 Nov. – Vol. 25, N 11. – P. 681–685.
12. Нейрогуморальный ответ в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Л. М. Ценципер [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 205–209.
13. Эндогенная интоксикация при легочных осложнениях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н. Н. Елифанцева [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 36–43.
14. A review of scalp blockade for cranial surgery / A. Papangelou [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2013 Mar. – Vol. 25, N 2. – P. 150–159.
15. Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and c-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma / O. Sogut [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2010 Sep-Oct. – Vol. 38, N 5. – P. 1708–1720.

Поступила 17.03.2020 г.

Принята в печать 01.06.2020 г.

## References

1. Vel'kov VV. C-reactive protein in the laboratory diagnosis of acute inflammation and in assessing the risks of vascular pathologies. Kliniko-Lab Konsilium. 2008;(2):37-48. (In Russ.)
2. Belatar B, Laidi F, El Abidi A, Eljaoudi R, Mamouch F, Kabbaj S, et al. Serum levels of selenium and C-reactive protein in comatose patients with severe traumatic brain injury during the first week of hospitalization: case-control study. Pan Afr Med J. 2018 Jan;29:36. doi: 10.11604/pamj.2018.29.36.10945
3. Tochilo SA, Marochkov AV, Livinskaya VA. Screening criteria for multiple organ failure after abdominal surgery (clinical trial). Obshchaia Reanimatologiya. 2019;15(3):61-72. (In Russ.)
4. Kolomachenko VI. C-reactive protein level in plasma and drainage blood depends on the method of anaesthesia and post-operative analgesia after hip surgery. Anaesthesiol Intensive Ther. 2018;50(2):117-121. doi: 10.5603/AIT.2018.0018
5. Vyalov DV, Nikiforova NV, Churlyayev YuA. Features of a systemic inflammatory response in traumatic brain injury. Obshchaia Reanimatologiya. 2007;3(5-6):29-32. (In Russ.)
6. Giannoudis PV, Smith MR, Evans R, Bellamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. Acta Orthop Scand. 1998 Apr;69(2):184-8. doi: 10.3109/17453679809117625
7. Moharari RS, Zade SA, Etezadi F, Najafi A, Khajavi MR, Bidabadi MS, et al. Impact of subcutaneous infiltration of 0.5% bupivacaine on postoperative C-reactive protein serum titer after craniotomy surgery. Med J Islam Repub Iran. 2013 Feb;27(1):1-6.
8. Bomba G, Maliawan S, Mahadewa T. High serum C-reactive protein as predictor of systemic inflammatory response syndrome in severe head injury patients. Bali Med J. 2013;2(1):38-41. doi: 10.15562/bmj.v2i1.37.1
9. Sharma R, Rosenberg A, Bennett ER, Laskowitz DT, Acheson SK. A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury. PLoS One. 2017 Mar;12(3):e0173798. doi: 10.1371/journal.pone.0173798
10. Su S-H, Xu W, Li M, Zhang L, Wu Y-F, Yu F, et al. Elevated C-reactive protein levels may be a predictor of persistent unfavourable symptoms in patients with mild traumatic brain injury: a preliminary study. Brain Behav Immun. 2014 May;38:111-7. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.009
11. Sun R-Q, Shi X-Y, Yang H-F, Hao Q-M, Zhu L-C, Liu Q-L, et al. An investigation on correlation of severity of brain injury with the expression of activin A and C-reactive protein. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2013 Nov;25(11):681-5. doi: 10.3760/cma.j.isn.2095-4352.2013.11.011
12. Tsentsiper LM, Dryagina NV, Rummyantseva MV, Aybazova MI, Nazarov RV, Ulitin AYU, i dr. Neurohumoral response

- in the acute period of severe traumatic brain injury. *Anesteziologiya Reanimatologiya*. 2017;62(3):205-9. (In Russ.)
13. Epifantseva NN, Borshchikova TI, Churlyayev YuA, Dantsiger DG, Nikiforova NV, Kheringson LG. Endogenous intoxication in pulmonary complications in patients with severe traumatic brain injury. *Obshchaia Reanimatologiya*. 2008;4(3):36-43. (In Russ.)
14. Papangelou A, Radzik BR, Smith T, Gottschalk A. A review of scalp blockade for cranial surgery. *J Clin Anesth*. 2013 Mar;25(2):150-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.06.024
15. Sogut O, Guloglu C, Orak M, Sayhan MB, Gokdemir MT, Ustundag M, et al. Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and c-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma. *J Int Med Res*. 2010 Sep-Oct;38(5):1708-20. doi: 10.1177/147323001003800516

Submitted 17.03.2020

Accepted 01.06.2020

#### **Сведения об авторах:**

Маркевич Д.П. – заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Могилевская городская больница скорой медицинской помощи,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-3877>;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Могилевская областная больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

Ливинская В.А. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», Белорусско-Российский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>.

#### **Information about authors:**

*Markevich D.P. – head of the anesthesiology and intensive care department, Mogilev Emergency City Hospital,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-3877>;*

*Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, the anesthesiology & resuscitation department, Mogilev Regional Hospital,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;*

*Livinskaya V.A. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair «Finance & Accounting», Belarusian-Russian University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 212030, г. Могилев, ул. Боткина, д. 2, Могилевская городская больница скорой медицинской помощи, отделение анестезиологии и реанимации. E-mail: [snyter1977@gmail.com](mailto:snyter1977@gmail.com) – Маркевич Денис Петрович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 212030, Mogilev, 2 Botkin str., Mogilev Emergency City Hospital, anesthesiology and intensive care department. E-mail: [snyter1977@gmail.com](mailto:snyter1977@gmail.com) – Denis P. Markevich.