

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

КОБИЛЕЦЬКИЙ ОЛЕГ ЯРОСЛАВОВИЧ

УДК 612.017.1:616.831-001-036.17-037-06

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ НЕЙРОГЕННИХ БІОМАРКЕРІВ В ПРОГНОЗУВАННІ
НАСЛІДКІВ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

14.01.05 — нейрохірургія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.Я. Кобилецький

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Шевага Володимир Миколайович

Київ — 2018

АНОТАЦІЯ

Кобилецький О. Я. Роль нейрогенних біомаркерів в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.05 «Нейрохірургія» — Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2018.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі нейрохірургії — поліпшення прогнозування наслідків ТЧМТ за допомогою визначення в 1-у добу після травми сироваткових концентрацій біомаркерів травматичного ушкодження нервової тканини: білків UCH-L1 і S100B, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), рибонуклеїнової кислоти (РНК), дезоксирибонуклеази (ДНКаза), рибонуклеази (РНКаза), оксиду азоту (NO), середніх молекул (СМ), аргініну, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)). У роботі встановлено, що біомаркери ЧМТ з'являються в периферичній крові всіх хворих із ізольованою ТЧМТ у 1-у добу після травми, а ступінь підвищення їх концентрації з високим ступенем чутливості й специфічності відображає наслідки травми, визначені за шкалою наслідків Глазго через 6 місяців після госпіталізації. Доведено, що визначення цих показників дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати наслідки тяжких ушкоджень головного мозку.

Метою нашого дослідження була оптимізація методів своєчасної та ефективної діагностики, прогнозування перебігу та наслідків черепно-мозкової травми шляхом встановлення клініко-патогенетичної, діагностичної і прогностичної значимості нейрогенних біомаркерів і біохімічних показників. Для реалізації цієї мети нами, на основі клініко-біохімічного дослідження хворих у гострому періоді ТЧМТ і через 6 місяців після травми, були встановлені клінічні та інструментальні фактори ризику розвитку

несприятливого результату лікування у хворих з ТЧМТ; встановлені значення сироваткової концентрації біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1, біомаркера ушкодження астроглії білка S100B на 1-у добу після травми в прогнозуванні наслідків ТЧМТ; проаналізовані значення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після травми у вивченні патофізіологічних особливостей ЧМТ, зокрема в діагностиці вогнищевих і дифузних ушкоджень головного мозку; визначена надійність прогнозування наслідків ТЧМТ за допомогою визначення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після травми, порівнявши їх результати з даними референтного методу (калькулятора ІМРАСТ); встановлені зміни сироваткової концентрації біохімічних показників (дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК), рибонуклеїнова кислота (РНК), дезоксирибонуклеаза (ДНКаза), рибонуклеаза (РНКаза), оксид азоту (NO), середні молекули (СМ), аргінін, переокисне окислення ліпідів (ПОЛ)) в 1-у добу після травми та їх значення в прогнозуванні наслідків ТЧМТ; розроблені критерії для побудови прогностичних висновків із врахуванням порушень біохімічних показників у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми і даних нейровізуальних досліджень та вироблений алгоритм діагностики і прогнозування ТЧМТ шляхом використання електронної програми математичного прогнозування.

Для вирішення поставлених завдань був розроблений спеціальний протокол дослідження, який окрім обов'язкових клініко-лабораторних методів обстеження для пацієнтів із ЧМТ (згідно Наказу МОЗ України від 25.04.2006 р. №245 «Протокол надання медичної допомоги хворим із забоєм головного мозку тяжкого ступеня, дифузним аксональним ушкодженням» та Наказу МОЗ України від 01.06.2009 р. №370 «Про єдину систему надання екстреної медичної допомоги»), включав також проведення дослідження біохімічних показників: рівень нуклеїнових кислот, активність нуклеаз, ПОЛ, вміст L-аргініну, середніх молекул у сироватці венозної крові, кількість нітратів у сечі

хворих, а також визначення імуноферментним методом вмісту нейрональних білків S100B та UCH-L1 у сироватці крові. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office 2010 та ліцензійного пакету статистичного аналізу Stata 12 згідно сучасних вимог.

Роботу було поділено на декілька етапів. Перша частина присвячена вивченню особливостей клінічних виявів ураження у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою різного походження та оцінкою її наслідків. Були проведені клініко-інструментальні дослідження 72 пацієнтів, віком від 18 до 76 років (середній вік яких складав $42,26 \pm 15,02$ роки), з них 7 ($9,42 \pm 3,49\%$) жінок і 65 ($90,28 \pm 3,49\%$) чоловіків, які проходили лікування у відділенні реанімації і нейрохірургії Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м.Львів у 2004–2008 роках. У залежності від результатів лікування та наслідків для здоров'я, всіх пацієнтів було розділено на чотири групи: I — «Смерть»; II — «Значна інвалідизація»; III — «Помірна інвалідизація»; IV — «Відновлення (одужання)». Усіх пацієнтів оцінювали за станом гіпоксії, артеріальної гіпотензії, травматичного субарахноїдального крововиливу, ШКГ, класифікацією Маршала. На другому етапі роботи була дана оцінка динаміки біохімічних показників крові та сечі протягом періоду лікування пацієнтів, які порівнювали із показниками контрольної групи здорових осіб. А саме: визначались рівні глюкози, гемоглобіну, ПОЛ, амінокислоти аргінін, оксиду азоту, ДНКаз-І/ІІ, РНКаз-І/ІІ, ДНК, РНК та вмісту середніх молекул у пацієнтів в день поступлення, на 3, 5, 7, 9, 14, 30 добу перебування у стаціонарі. Наступним кроком було проведення проспективного дослідження сироваткової концентрації білків UCH-L1 та S100B, як основних біомаркерів прогнозу наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. Здійснювалась оцінка частоти поєднання відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові в пацієнтів із ТЧМТ в залежності від виду ушкодження (вогнищеві чи дифузні). Останнім етапом цієї дисертаційної праці стало математичне моделювання впливу чинників ризику на вірогідність смерті / несприятливий результат при тяжкій черепно-мозковій травмі. Метою цього етапу дослідження була розробка

комп'ютерної програми спрощеного прогнозування наслідку ЧМТ на підставі врахування основних дев'яти чинників ризику несприятливого результату ЧМТ. Аналіз результатів даного дослідження показав, що протягом періоду лікування більшість біохімічних показників у пацієнтів із ЧМТ I-IV груп мали тенденцію до зниження, проте, переважно у пацієнтів групи «Смерть» — до зростання. Встановлено, що діагностичними маркерами неблагополучного наслідку для життя можуть бути: на початку лікування (перша доба) — рівень оксиду азоту у сечі нижче 1,1 мкмоль/л; рівень ДНКаз нижче 26,30 мО/мл та РНКаз нижче 25,30 мО/мл; ДНК більше 9 мкг/мл; із сьомого дня — рівень ПОЛ більше 0,22 ум.од; рівень ДНКаз менше 25 мО/мл; рівень РНКаз менше 23 мО/мл; на третій і чотирнадцятий дні — рівень СМ більше 1,00 ум.од.; на 14-ту добу лікування — РНК більше 610 мкг/мл. Діагностично позитивними ознаками сприятливих наслідків для життя та здоров'я можна вважати: із першого до останнього дня — рівень аргініну у крові нижче 10,0 мкг/мл; у перший день — значення показника РНКаз I менше 24,0 мО/мл та РНКаз II менше 23,0 мО/мл й на 14-й день — 25,0 та 24,0 мО/мл відповідно; на 3 день — рівень СМ менше 0,7 ум.од., з п'ятого дня - рівень СМ нижче 0,5 ум.од.; із 7 дня — рівень ПОЛ менше 0,1 ум.од., ДНКаз I більше 30,0 мО/мл, РНК менше 500 мкг/мл; із 9 дня — значення показників ДНК менше 4,5 мкг/мл у пацієнтів з ТЧМТ.

Перевищення рівня порогового значення білка UCH-L1 у сироватці крові 29,5 ng/ml та перевищення рівня S100B 1,35 ng/ml дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати смерть хворого. Перевищення значення концентрації білка UCH-L1 у сироватці крові в 1-у добу після ТЧМТ порогового значення 15,2 ng/ml та білка S100B — 1,30 ng/ml свідчить про настання через 6 міс. після травми несприятливих наслідків (смерть чи значна інвалідизація).

Проведення обстеження пацієнтів із ЧМТ у розрізі біохімічних показників та нейроспецифічних білків є важливим, оскільки дозволяє визначати виразність і глибину патологічних зрушень в організмі, а отже дає можливість проводити патогенетично обґрунтовану корекцію виявлених порушень шляхом впливу нейропротекторної терапії та вчасно впроваджувати

реабілітаційні заходи. При значенні показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B у сироватці крові» менше 15,8 у пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми, більш вірогідним є вогнищеве ушкодження; при перевищенні цього значення — дифузне ушкодження (чутливість — 77,8%, специфічність — 79,6%). Показники сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після ТЧМТ можуть бути застосовані для подальшої розробки методів експрес-діагностики черепно-мозкових ушкоджень, особливо у віддалених місцевостях, при стихійних лихах і воєнних діях, коли виконання методів нейровізуалізації (КТ, МРТ) є недоступним. Визначення біомаркерів ЧМТ може дати змогу своєчасно діагностувати тяжкі ушкодження головного мозку з високим ризиком несприятливих наслідків і приділити таким хворим більшу увагу та більш інтенсивні персоналізовані лікувальні підходи та програми реабілітації. Результати дослідження свідчать, що біомаркери ушкодження нервової тканини білки UCH-L1 та S100B мають більшу прогностичну точність порівняно з традиційними засобами прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема калькулятором ІМРАСТ. Новий електронний калькулятор дасть можливість автоматично розрахувати результати виходу в кожного конкретного пацієнта з тяжкою черепно-мозковою травмою. Водночас програма дозволить здійснювати моделювання при всіх можливих комбінаціях поєднання дії факторів ризику на організм конкретного пацієнта. Аналіз прогностичних критеріїв з оцінкою їх впливу на клінічний перебіг основного захворювання дасть можливість покращити результати лікування та забезпечить ефективність реабілітаційних заходів у пацієнтів з ТЧМТ.

Подальші дослідження дозволять розробити методики із застосуванням біохімічних біомаркерів, які будуть спроможні диференціювати ЧМТ і прогнозувати її наслідки на фоні супутніх ушкоджень і захворювань.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма, шкала коми Глазго, шкала Маршала, нейрогенні біомаркери, алгоритм математичного прогнозування.

SUMMARY

Kobyletsnyi O. Ya. The role of neurogenic biomarkers in predicting the consequences of traumatic brain injury. — Qualifying Research Paper as a Manuscript.

The thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences by the specialty 14.01.05 — Neurosurgery. — Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine — SI “Institute of Neurosurgery acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The dissertation presents the generalized theoretical analysis and new currently significant scientific solutions in the scope of neurosurgery, namely: the improvement in prediction of the consequences of severe traumatic brain injury (TBI) by determining the concentrations of biomarkers in the serum which indicate the traumatic damage of nervous tissue during the first day following the injury. The biomarkers include: the proteins UCH-L1 and S100B; deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleic acid (RNA), deoxyribonuclease (DNAase), ribonuclease (RNAase), nitrous oxide (NO), middle molecules (MM), arginine, lipidperoxidation (LPO). The paper defines that the biomarkers of TBI appear in the peripheral blood of all patients with severe isolated TBI in the first day after the traumatic accident and the degree of their increased concentration with the high grade of sensitivity and specificity reflects the consequences of the injury determined by the Glasgow Outcome Scale in a six-month period after admission. It has been proved that the determination of these indexes allows stating feasible prognostic consequences of severe cerebral injuries.

The aim of our research was the optimization of methods of timely and effective diagnostics, prediction of the course and consequences of traumatic brain injury by establishing a clinical and pathogenetic, diagnostic and prognostic significance of neurogenic biomarkers and biochemical parameters. The realization of the goal involved the established clinical and instrumental risk factors for the development of unfavorable treatment outcome in patients with severe TBI; the values of the serum concentration of the biomarker of neuronal damage of the protein

UCH-L1, the biomarker of damage of the astroglial protein S100B were established in the 1st day after the injury in predicting the effects of severe TBI; the values of the serum concentration of the biomarker of neuronal damage of the protein UCH-L1 and the biomarker of damage of the astroglial protein S100B were analyzed in the 1st day after the injury in the study of pathophysiological features of the TBI, particularly in the diagnosis of focal and diffuse damages of the brain; the reliability of the prediction of the consequences of severe TBI was defined by determining the serum concentration of the biomarker of neuronal damage of the protein UCH-L1 and biomarker of damage of the astroglial protein S100B in the 1st day after the injury, comparing their results with the data of the reference method (IMPACT calculator); the changes of serum concentration of biochemical parameters (deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleic acid (RNA), deoxyribonuclease (DNase), ribonuclease (RNase), nitric oxide (NO), medium molecules (MM), arginine, peroxide oxidation of lipids (POL)) were established in the 1st day after the injury and their value in predicting outcome after severe TBI; the criteria for constructing the predictive conclusions, taking into account violations of biochemical parameters in the acute period of severe traumatic brain injury and data of neuro-visual researches and algorithm for diagnosis and prognosis of severe TBI were developed using an electronic program of mathematical prediction.

To solve these tasks we developed a special study protocol which apart from the obligatory clinical and laboratory examination methods of patients with TBI (according to the Order of the Ministry of Health dated 25 April 2006 No. 245 «Protocol of care for the patients with severe grade diffuse axonal damage» the Order of the Ministry of Health dated 1 June 2009 No. 370 «About the unique system of urgent health care») included the analysis of biochemical indexes: level of nucleic acids, nuclease activity, LPO, L-arginine content, middle molecules in the serum of venous blood, nitrate count in urine samples of patients and the amount of neuronal protein S100B and the blood serum protein UCH-L1 defined by the immunoenzymometric method. The statistic analysis of the results was carried out using the software Microsoft Office 2016 based and the licensed statistical analysis

package Stata 12 on the current demands.

The research was divided into several stages. The first part studies the peculiarities of the clinical injury signs in patients with severe traumatic brain injuries of various etiologies and presents the evaluation of their consequences. The performed clinical and instrumental examinations included a total of 72 patients aged from 18 to 76 (average age of $42,26 \pm 15,02$), and consisted of 7 ($9,42 \pm 3,49\%$) women and 65 ($90,28 \pm 3,49\%$) male patients who received care in the neurosurgery unit at Lviv Clinical First Aid Hospital in the period of 2004-2008. On the basis of the treatment outcomes and consequences for health, all patients were divided into 4 groups: I — «Death»; II — «Significant disability»; III — «Mild disability»; IV — «Restoration (recovery)». All patients were estimated by the conditions of hypoxia, arterial hypotension, traumatic subarachnoid hemorrhage, Glasgow Coma Scale (GCS), Marshal Classification. The second stage of research includes the dynamic evaluation of biochemical indexes in patients' blood and urine samples during the treatment period. The data are compared with the indexes in the control group of healthy individuals by determining the glucose levels, hemoglobin, LPO, arginine aminoacid, nitrous oxide, DNAase-I/II and RNAase-I/II, DNA, RNA and the middle molecule count performed in the first day after admission as well as in the third, fifth, seventh, ninth, fourteenth, and thirtieth days of the inpatient care. The next step involves the prospective study of serum concentration of proteins UCH-L1 and S100B as the main prognostic biomarkers of the consequences of severe traumatic brain injury. The combination frequency of the correlation in the concentrations of UCH-L1 / S100B in blood serum in the patients with severe TBI depending on the injury type (focused or diffused) was evaluated by the results of this part of research. The last stage of the thesis is comprised by the mathematic modeling of the risk factors for the lethal probability/unfavorable outcomes in case of severe traumatic brain injury. The study aimed at the development of computer program for simplified prediction of the consequences of TBI on the basis of nine main risk factors of the unfavorable outcome of TBI.

The analysis of the research results has showed that most of the biochemical indexes in patients with TBI in I-IV groups for the treatment period tended to

decrease, however in the patients of the «Death» group the indexes increased. The study revealed the potential biomarkers for the unfavourable outcome: in the early treatment stages the level of urinary nitrogen oxide accounts for less than 1.1 mcmoll/l; level of DNAase is lower than 26.30 mV/ml and the level of RNAase is lower than 25.30 mV/ml; DNA is higher than 9 mcg/ml; starting from the seventh day the level of LPO was higher than 0.22 standard units; level of DNAase is lower than 25.00 mV/ml and the level of RNAase is lower than 23.00 mV/ml; on the third and fourteenth days of TBI treatment the level of middle molecules was higher than 1.00 standard units; on the fourteenth day of TBI treatment the RNA amounted more than 610 mcg/ml. The life- and health-favorable consequences could include the following diagnostically positive signs: The arginine blood level is lower than 10.0 mcg/ml from the first till the last days of admission; The meaning of RNAase I index in the first day is lower than 24.0 mV/ml and RNAase II is lower than 23.0 mV/ml. On the fourteenth day it amounts 25.0 and 24.0 mV/ml respectively; on the third day of treatment the level of middle molecules is lower than 0.7 standard units, starting from the fifth day – the level of middle molecules is lower than 0.5 standard units; from the seventh day the LPO is lower than 0.1 standard units, the grade of DNAase I is higher than 30.0 mV/ml, RNA is lower than 500 mcg/ml; from the ninth day the meaning of DNA indexes is lower than 4.5 mcg/ml in the patients with severe TBI.

The exceeding of the threshold requirement 29,5 ng/ml of the UCH-L1 level in blood serum as well as the level of S100B 1,35 ng/ml allows to predict the patient's death to a high precision. The excessive levels of UCH-L1 protein concentration in blood serum during the first day after severe TBI by the threshold requirement of 15,2 ng/ml and S100B protein — 1,30 ng/ml indicate unfavourable outcomes (death of significant disability) in a six-month period after trauma.

The examination of the patients with TBI with the biochemical indexes and neurospecific proteins will permit determining the clearance and depth of pathologic disturbances in the body. Thus, it will allow performing pathogenically grounded correction of detected disorders by the influence of neuroprotecting therapy and timely implementation of rehabilitating measures.

A focused injury is more probable in patients with severe TBI in the first day after trauma if the meaning of the index of «concentration correlations of UCH-L1 / S100B in blood serum» is lower than 15.8. The exceeded level of this meaning indicates a diffused injury (sensitivity — 77,8%, specificity — 79,6%).

The indexes of serum concentrations of biomarker of protein biomarkers UCH-L1 (damaged protein neurons) and S100B (astroglia damage) in the first day after severe TBI can be used for further development of quick diagnostic methods of cerebrocranial injuries especially in the remote regions in case of disasters and military actions when neural visualization methods (computed tomography, magnetic resonance imaging) are unavailable. The determination of the biomarkers can enable timely diagnostics of severe cerebral damages with the high risk of unfavorable outcomes and to pay more precise attention to such patients intensifying personalized treatment approaches and rehabilitation programs.

The results of the research indicate that such biochemical markers of damaged nervous tissue as proteins UCH-L1 and S100B are more accurate in prognostics compared to traditional means of TBI consequence prognosis, namely, IMPACT calculator.

The new electronic calculator will enable the automatic calculation of the outcome results in each patient with severe traumatic brain injury. In addition, the program will allow performing the modeling of all possible combinations of risk factor and their effects on the exact patient. The analysis of prognostic criteria combined with the evaluation of influence on the clinical course of the main disease will give the possibility to improve the treatment results and will provide the efficacy of rehabilitation measures in patients with TBI.

Further research will allow the development of the methodology for the application of biochemical biomarkers able to differentiate TBI and predict its consequences in case of concurrent injuries and diseases.

Key words: severe traumatic brain injury, Glasgow Coma Scale, Marshall Scale, neurogenic biomarkers, algorithm for mathematic prognostics.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шевага ВМ, Нетлюх АМ, Білобрин МС, Кульматицький АВ, Кобилецький ОЯ. Гормональні зміни та ендогенна інтоксикація при тяжких ураженнях головного мозку, їх роль в процесах програмованої смерті нейронів та прогнозі перебігу захворювання. Практична медицина. 2011; 17(6):15-24.

2. Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми. Український нейрохірургічний журнал. 2015;1:4-15.

3. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Паєнок АВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ. Клініко-анамнестичні особливості виявів ураження у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Буковинський медичний вісник. 2016;20,4(80):203-207.

4. Кобылецкий ОЯ. Оценка динамики и взаимосвязи показателей уровня аминокислоты аргинин в крови и оксида азота в моче у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016;6(3):387-394.

5. Кобилецький ОЯ. Кислі та лужні дезоксирибонуклеази та рибонуклеази у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою різних груп наслідків лікування в динаміці перебігу лікування. Akta Medica Leopoliensia. 2016;22(3):4-8.

6. Кобилецький ОЯ. Особливості змін біохімічних показників крові (на прикладі дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот) протягом лікування у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою. Вісник ВНМУ. 2016;2:432-436.

7. Шевага ВМ, Паєнок АВ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу чинників ризику на вірогідність несприятливого результату при тяжкій черепно-мозковій травмі. Вісник наукових досліджень. 2016;4:46-48.

8. Кобилецький ОЯ, Бельська ЛМ, Шевага ВМ, Білошицький ВВ. Оцінка сироваткової концентрації убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 як предиктора

наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. Український нейрохірургічний журнал. 2017;1:24-32.

9. Кобилецький ОЯ, Бельська ЛМ, Шевага ВМ, Білошицький ВВ. Можливості визначення вмісту білка S100B у сироватці крові в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. Український нейрохірургічний журнал. 2017;2:50-56.

10. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Роль нейрогенних біомаркерів в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. В: Матеріали V з'їзду нейрохірургів України; 2013 Черв 25-28; м.Ужгород. Україна. Ужгород; 2013. с. 63.

11. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Маркери ендотелійної дисфункції та ушкодження головного мозку в гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку»; 2015 Жовт 16-18; Львів. с. 73.

12. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Нетлюх АМ. Особливості змін біохімічних показників крові у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою протягом гострого періоду. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи»; 2016 Вер 15-16; Кам'янець-Подільський. Програма, Тези доповідей. Україна. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 121.

13. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ, Паєнок АВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу факторів ризику на результат лікування при тяжкій черепно-мозковій травмі. В: Матеріали VI з'їзду нейрохірургів України; 2017 Черв 14-16; Харків. Київ; 2017. с. 8.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ (огляд літератури)	27
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1. Клінічна характеристика спостережень	47
2.2. Характеристика методів діагностики біохімічних показників	55
2.2.1. Методика визначення нуклеїнових кислот	55
2.2.2. Методика визначення активності нуклеаз	56
2.2.3. Методика визначення ПОЛ	59
2.2.4. Методика визначення концентрації середніх молекул	60
2.2.5. Методика визначення аргініну	60
2.2.6. Методика визначення нітратів	61
2.3. Визначення концентрації біомаркерів ЧМТ UCH-L1 та S100B у сироватці крові	62
2.4. Прогнозування наслідків ЧМТ за допомогою онлайн-калькулятора прогнозу ІМРАСТ	63
2.5. Статистичні методи дослідження	65
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ВИЯВІВ УРАЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ (S00-S09)	67
3.1. Наслідки отриманих травм голови в пацієнтів КМКЛШМД	67
3.2. Оцінка стану пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою за шкалою коми Глазго (Glasgow Coma Scale)	68
3.3. Аналіз стану пацієнтів із ТЧМТ за результатами інструментальних досліджень, у тому числі комп'ютерної томографії	70

	15
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТА СЕЧІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ	77
4.1. Порівняльний аналіз рівня глюкози та гемоглобіну у крові пацієнтів усіх груп із врахуванням наслідків лікування	77
4.2. Біохімічні дослідження показників крові у пацієнтів різних груп наслідків лікування у динаміці протягом 30 днів	79
4.2.1. Оцінка показників процесів перекисного окислення ліпідів	79
4.2.2. Оцінка динаміки та взаємозв'язку показників амінокислоти аргінін й оксиду азоту	82
4.2.3. Оцінка динаміки та взаємозв'язку показників кислих та лужних ферментів дезоксирибонуклеаз та рибонуклеаз	86
4.2.4. Оцінка динаміки та взаємозв'язку показників дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот	92
4.2.5. Оцінка динаміки вмісту середніх молекул у крові пацієнтів з ТЧМТ	96
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІЛКІВ UCH-L1 ТА S100B ЯК ПОКАЗНИКІВ ПРОГНОЗУ НАСЛІДКІВ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	102
5.1. Аналіз дослідження показника UCH-L1 у сироватці крові пацієнтів з ТЧМТ	102
5.2. Аналіз дослідження показника білка S100B сироватки крові пацієнтів з ТЧМТ	116
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІЛКІВ UCH-L1 І S100B У ДІАГНОСТИЦІ ДИФУЗНИХ І ВОГНИЩЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ	131
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОЇ СПРОМОЖНОСТІ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІЛКІВ UCH-L1 І	139

S100B У ПОРІВНЯННІ З ТРАДИЦІЙНИМИ ЗАСОБАМИ ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	
РОЗДІЛ 8. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НА ВІРОГІДНІСТЬ СМЕРТІ / НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕЗУЛЬТАТУ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ	148
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	157
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	171
ВИСНОВКИ	178
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	181
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	182
ДОДАТОК А	213
ДОДАТОК Б	214
ДОДАТОК В	215
ДОДАТОК Г	216
ДОДАТОК Д	217
ДОДАТОК Е	218
ДОДАТОК Є	219
ДОДАТОК Ж	220
ДОДАТОК З	221
ДОДАТОК К	222
ДОДАТОК Л	223
ДОДАТОК М	225

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- ГЕБ — гематоенцефалічний бар'єр
- ГНВ — гліально-нейрональне відношення
- ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
- ДНКаза — дезоксирибонуклеаза
- ДУГМ — дифузні ушкодження головного мозку
- КТ — комп'ютерна томографія
- КМКЛШМД — Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги
- МОЗ — Міністерство охорони здоров'я України
- мО/мл — міліюдиниці на мілілітр
- МРТ — магнітно-резонансна томографія
- РНК — рибонуклеїнова кислота
- РНКаза — рибонуклеаза
- ПОЛ — перекисне окислення ліпідів
- СМ — середні молекули
- ТПр — темп приросту
- ТР — темп росту
- ТЧМТ — тяжка черепно-мозкова травма
- ум.од. — умовні одиниці
- ЦСР — цереброспінальна рідина
- ЦНС — центральна нервова система
- ЧМТ — черепно-мозкова травма
- ШКГ — шкала коми Глазго
- ШНГ — шкала наслідків Глазго
- AIMP1 — Aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 1
- AUC — AreaUndertheCurve
- IMPACT — The International Mission for Prognosis and Clinical Trial
- FDA — Food and Drug Administration

H-FABP — heart-fatty acid binding protein

GFAP — glial fibrillary acidic protein

$M \pm m$ — показник середнього значення величини із стандартною похибкою

MBP — myelin basic protein

NO — оксид азоту

NSE — neuron-specific enolase

ROC-аналіз — Receiver Operating Characteristic

SBDP — α II-spectrin breakdown products

UCH-L1 — ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1

ВСТУП

Актуальність теми. За останні роки у цілому світі спостерігається неухильне зростання травматизму, збільшується кількість випадків дорожньо-транспортних пригод, а самі травми характеризуються як більш важкі. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — найбільш частий і тяжкий вид травматизму, що є основною причиною смерті постраждалих у віці 20–40 років. Ушкодження черепа та головного мозку становлять понад третину травм і посідають перше місце серед причин смертності та інвалідизації потерпілих. Кількість інвалідів унаслідок ушкодження мозку наприкінці ХХ ст. досягла в світі близько 150 млн. осіб. Щороку у світі від черепно-мозкової травми гине 1,5 млн. осіб, а 2,4 млн. стають інвалідами. Частота ЧМТ у середньому становить 3–4 випадки на 1000 населення [20, 45, 196].

В Україні хворих із травматичними ушкодженнями нервової системи нараховується 69,8% від загальної кількості госпіталізованих у нейрохірургічні відділення. Тяжкі форми зустрічаються більш ніж у 30% пацієнтів із ЧМТ. Приблизно від 30 до 50% хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) гинуть, серед тих, що вижили, повне функціональне відновлення центральної нервової системи спостерігають відносно рідко. При несприятливому перебігу летальність може сягати більше 80% [13, 59].

Перебіг ТЧМТ визначається не тільки первинним травматичним ушкодженням головного мозку, що виникає безпосередньо в момент травми, а й каскадом патофізіологічних механізмів, які призводять до вторинних ушкоджень головного мозку. Патогенетичні механізми, що спонукають до прогресування ушкоджень мозку і їх нейровізуальна діагностика, є основним напрямком більшості дослідницьких робіт у галузі нейротравматології [16, 17, 47, 60].

Перебіг ЧМТ характеризується значною варіабельністю і, часто, непередбачуваністю. Важливим завданням, що набуває дедалі більшого наукового й практичного значення, стає розробка методів його прогнозування.

Ефективні методи прогнозування результатів лікування ЧМТ можна буде використовувати для порівняння з результатами випробування нових лікарських засобів і методів лікування [9, 11].

Проте, згідно з думкою багатьох дослідників, сучасні методи прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема такі як шкала коми Глазго (ШКГ) або калькулятори прогнозу IMPACT та CRASH, мають певні недоліки й обмеження. Це диктує необхідність подальшого пошуку інших, точніших і надійніших, інструментів прогнозування перебігу травматичних ушкоджень головного мозку. На сьогоднішній день більшість фахівців у галузі нейротравматології доходять спільного висновку, що наступним кроком у поліпшенні ефективності прогнозування стане впровадження визначення біомаркерів ЧМТ, зокрема маркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 та гліального маркера білка S100B, які дозволять не тільки точніше прогнозувати наслідки ушкодження, а й одержувати додаткову інформацію щодо особливостей патогенезу, визначати показання до проведення нейровізуалізації при легкій ЧМТ та діагностувати внутрішньочерепну травму за умов, коли нейровізуалізація неможлива, зокрема у віддалених місцевостях, при стихійних лихах і бойових діях [9, 10, 40].

Все вищезазначене свідчить про актуальність теми дисертаційної роботи, що присвячена важливому напрямку в нейрохірургії — оптимізації методів своєчасної та ефективної діагностики, прогнозування перебігу та наслідків черепно-мозкової травми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» «Дослідити прогностичні молекулярно-біологічні критерії деструктивно-компенсаторних процесів нервової тканини в динаміці перебігу тяжкої черепно-мозкової травми» за № державної реєстрації 0113U007714.

Мета роботи: оптимізація методів своєчасної та ефективної діагностики, прогнозування перебігу та наслідків тяжкої черепно-мозкової травми шляхом

встановлення клініко-патогенетичної, діагностичної і прогностичної значимості нейрогенних біомаркерів і біохімічних показників.

Завдання дослідження:

1. Встановити клінічні та інструментальні фактори ризику розвитку несприятливого результату лікування у хворих з ТЧМТ.
2. Встановити значення сироваткової концентрації біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1, біомаркера ушкодження астроглії білка S100B на 1-у добу після травми в прогнозуванні наслідків ТЧМТ.
3. Проаналізувати значення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після травми у вивченні патофізіологічних особливостей ЧМТ, зокрема в діагностиці вогнищевих і дифузних ушкоджень головного мозку.
4. Визначити надійність прогнозування наслідків ТЧМТ за допомогою визначення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після травми, порівнявши їх результати з даними референтного методу (калькулятора ІМРАСТ).
5. Встановити зміни сироваткової концентрації біохімічних показників (дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК), рибонуклеїнова кислота (РНК), дезоксирибонуклеаза (ДНКаза), рибонуклеаза (РНКаза), оксид азоту (NO), середні молекули (СМ), аргінін, переокисне окислення ліпідів (ПОЛ) в 1-у добу після травми та їх значення в прогнозуванні наслідків ТЧМТ.
6. Розробити та впровадити електронну програму математичного прогнозування наслідків ТЧМТ.

Об'єкт дослідження: тяжка черепно-мозкова травма.

Предмет дослідження: прогнозування клінічного перебігу і наслідків ушкодження головного мозку в залежності від рівня біохімічних показників і нейрогенних біомаркерів у крові хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою.

Методи дослідження. загально-клінічний і клініко-неврологічний з використанням шкали коми Глазго (ШКГ), шкали наслідків Глазго (ШНГ); інструментальні дослідження — комп'ютерно-томографічне (КТ) дослідження головного мозку з застосуванням класифікації ЧМТ за Маршалом; лабораторні методи — біохімічні дослідження рівня продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків (ПОБ), молекул середньої маси (СМ), аргініну в сироватці крові, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), рибонуклеїнової кислоти (РНК), активності дезоксирибонуклеаз (ДНКаз), рибонуклеаз (РНКаз), метаболітів нітроксида в сечі (NO), визначення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B за даними імуноферментного аналізу; математичні — обчислення прогнозу перебігу ЧМТ із застосуванням методу прогнозування наслідків черепно-мозкових ушкоджень (калькулятор ІМРАСТ); статистичні — аналіз отриманих даних з використанням програм Microsoft Excel 2010, Statistica v.6.

За висновком Комісії з питань етики МОЗ Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, дисертаційні дослідження відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (протокол №6 від 20 червня 2016 року).

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено комплексне визначення динаміки біохімічних маркерів перекисного окислення, ендотеліальної дисфункції, ступеня нейронального та гліального ушкодження в гострому періоді ТЧМТ, встановлено їх значення як прогностичних індикаторів результатів лікування.

Розроблені критерії для побудови прогностичних висновків із врахуванням порушень біохімічних показників у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми.

Доведено роль встановлення співвідношення показників UCH-L1 та S100B як прогностичного маркера певного типу травматичного ушкодження головного мозку (вогнищеві чи дифузні).

Науково обґрунтовано високу прогностичну цінність біомаркера ушкодження нейронів — білка UCH-L1, концентрація якого в периферичній крові з високим ступенем чутливості й специфічності корелює з наслідками дифузної ТЧМТ, визначеними за ШНГ через 6 місяців після госпіталізації.

Визначено високу прогностичну цінність біомаркера ушкодження астроглії — білка S100B, концентрація якого в периферичній крові з високим ступенем чутливості й специфічності корелює з наслідками вогнищевої ТЧМТ, визначеними за ШНГ через 6 місяців після госпіталізації.

Встановлено, що дослідження сироваткових концентрацій біомаркерів ушкоджень головного мозку UCH-L1 і S100B в 1-у добу після ТЧМТ є точнішим інструментом прогнозування наслідків травми порівняно із традиційними засобами, такими як шкала коми Глазго і калькулятор прогнозу ЧМТ IMPACT.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено електронну програму математичного прогнозування розвитку несприятливих результатів при ТЧМТ на основі дев'яти чинників ризику.

Розроблено метод діагностики черепно-мозкових ушкоджень в ранні терміни з використанням показника співвідношення UCH-L1 / S100B, який може служити прогностичним маркером переважання певного типу ушкодження внаслідок травми (вогнищева чи дифузна), особливо в умовах, коли виконання методів нейровізуалізації (КТ, МРТ) є недоступним, або стати скринінговим методом діагностики типу ушкодження головного мозку перед проведенням візуалізації.

Запропоновано спосіб підтвердження або виключення сумнівних чи прихованих ушкоджень головного мозку в судово-медичних дослідженнях у пацієнтів з порушеннями свідомості за відсутності виразних вогнищевих змін за даними КТ або МРТ шляхом визначення біомаркерів ЧМТ.

Розроблено додатковий критерій оцінки якості надання медичних послуг на основі визначення показників біомаркерів ЧМТ (білків UCH-L1 і S100B) при

порівнянні реальних результатів лікування в різних лікувальних закладах із прогнозованими.

Розроблено та впроваджено метод ранньої діагностики тяжких ушкоджень головного мозку з високим ризиком несприятливих наслідків на основі визначення біомаркерів ЧМТ.

На підставі результатів проведеного дослідження впроваджено в практику новий електронний опитувальник, який надає змогу автоматично розрахувати результати виходу в кожного конкретного пацієнта з ТЧМТ. Програма дозволяє здійснювати моделювання при всіх можливих комбінаціях поєднання дії факторів ризику на організм конкретного пацієнта.

Теоретичні положення дисертаційного дослідження внесені до курсу лекцій і практичних занять кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО і кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, впроваджені у практичну роботу нейрохірургічних відділень Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМК ЛШМД) м. Львова, 8-ї міської клінічної лікарні м. Львова та ДУ «Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук, аналіз і узагальнення джерел світової та вітчизняної літератури за темою дисертації. Спільно з науковим керівником д.мед.н., професором В.М. Шевагою сформульовані мета, завдання та визначено методи й обсяг роботи, обговорено отримані результати та висновки. Особисто здійснено відбір груп хворих та здорових осіб, проведено їх комплексне обстеження та лікування із контролем його ефективності, збір та ведення первинної документації. Автор брав участь у проведенні біохімічних, імуноферментних та інструментальних досліджень та особисто аналізував їх результати. Здобувач самостійно створив комп'ютерну базу даних пацієнтів та провів її статистичну обробку і науковий аналіз одержаних результатів, сформулював основні положення дисертації, висновки та практичні

рекомендації. Дисертантом обґрунтована та розроблена модель комбінаційних поєднань дії факторів ризику на організм конкретного пацієнта з метою прогнозування подальшого розвитку неблагополучних станів при ТЧМТ, вивчена її ефективність. Всі розділи дисертаційної роботи та друковані праці написані автором особисто. У публікаціях, які видані сумісно зі співавторами, основні ідеї, матеріали та участь здобувача є провідною.

Автор висловлює щире подяку за допомогу у виконанні нейроімунологічних досліджень співробітникам відділу нейроімунології ДУ «Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднено на: V з'їзді нейрохірургів України (м. Ужгород, 2013); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку» (м. Львів, 2015); Конференції нейрохірургів України «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи» (м. Кам'янець-Подільський, 2016); VI з'їзд нейрохірургів України (м. Харків, 2017).

Апробація дисертації відбулася на спільному засіданні кафедр невропатології і нейрохірургії ФПДО, неврології стоматологічного факультету, реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького від 30 жовтня 2017 року протокол №18.

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 13 наукових друкованих праць, з яких 9 статей (3 — одноосібних), з них 8 у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 6 — у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 — у періодичному виданні іноземної держави, 4 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, обговорення результатів роботи, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота викладена на 155 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 24 рисунками, містить 21 таблицю. Список використаних літературних джерел містить 229 посилань, з них 63 — кирилицею, 166 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

(огляд літератури)

Черепно-мозкова травма була й залишається актуальною проблемою суспільства та системи охорони здоров'я. За статистичними даними 1999–2016 рр., щороку в Україні ЧМТ отримують близько 100 тис. осіб. Частота реєстрації внутрішньочерепних травм у середньому у різних регіонах становить від 2,3 до 6 на 1000 населення [1, 2]. У Китаї приймальні відділення повідомляють про 1 мільйон випадків ЧМТ щороку, що призводять до смерті 100 тисяч потерпілих [3]. Загальнонаціональне дослідження, проведене в США Центром Контролю й Попередження Захворювань, показало, в 2006 року ЧМТ у цій країні зазнали щонайменше 1,4 млн. осіб, з яких близько 50 тис. померло, 235 тис. було госпіталізовано, і 1,1 млн. осіб була надана допомога в приймальних відділеннях [4, 5]. Не менш серйозною проблемою залишаються наслідки ЧМТ. Лише в США від 2,5 до 6,5 млн. людей відчувають соціально-економічні труднощі, що пов'язані з неврологічними, когнітивними та психосоціальними наслідками ЧМТ [6—8].

Широка варіабельність наслідків ТЧМТ диктує необхідність вироблення критеріїв прогнозу, які дозволять з найбільшою вірогідністю передбачити перебіг травми в конкретного пацієнта й сприяти виробленню оптимальної лікувальної тактики. Згідно з даними літератури, в основі прогнозування при ЧМТ лежать такі міркування:

По-перше, інформація, що повідомляється родичам пацієнта, має ґрунтуватися на твердій клінічній та науковій доказовій базі. Це дозволить сім'ї хворого не тільки приготуватися до майбутнього, а й усвідомлено ухвалювати рішення щодо виконання ризикованих чи потенційно болючих процедур [9, 10].

По-друге, точний ранній прогноз дозволить ідентифікувати пацієнтів із особливо високим ризиком несприятливих наслідків для того, щоб

запропонувати більш інтенсивну і персоналізовану програму нейрореабілітації, спрямовану на краще відновлення [11—13].

По-третє, прогностичні показники можуть бути корисними в оцінці якості надання медичних послуг, якщо будуть застосовані при порівнянні очікуваних результатів лікування в різних лікувальних закладах [9, 14, 15].

По-четверте, надійні критерії прогнозу наслідків ЧМТ можуть відіграти суттєву роль у розробці дизайну клінічних випробувань, направлених на розробку новітніх, більш ефективних, методів лікування цієї патології. Дослідження останніх років виявили брак надійних і патофізіологічно обґрунтованих методів оцінки нових лікувальних засобів [16, 17]. Зокрема шкала коми Глазго (ШКГ), яка традиційно використовується як критерій включення/виключення при відборі пацієнтів для участі в клінічному дослідженні, відрізняється варіабельністю при оцінці різними дослідниками [18] і може змінюватись у широкому діапазоні в ранньому періоді травми [19, 20]. Наголошується, що ШКГ не надає інформації щодо морфології чи патофізіологічних особливостей пошкодження в конкретного пацієнта, оскільки різні форми ЧМТ можуть мати подібні чи однакові показники за ШКГ [21, 22]. Надійність ШКГ як критерію тяжкості й прогнозу ЧМТ ставить під сумнів наявність групи хворих з ознаками легкої травми (13–15 балів), стан яких згодом погіршується, що призводить до несприятливих наслідків. Крім того, менше число балів за ШКГ може пояснюватись наявністю поєднаних пошкоджень або інтоксикацій [10, 23, 24]. Також, сучасні протоколи надання допомоги на догоспітальному етапі передбачають застосування седативних засобів і міорелаксантів, що значно утруднює оцінку за ШКГ у приймальному відділенні [9, 23, 25].

Усе перераховане робить актуальним подальший пошук надійних прогностичних критеріїв ЧМТ.

На сьогоднішній день вироблено три основних підходи до прогнозування наслідків ТЧМТ. Перший ґрунтується на оцінці показників віку, реакції зіниць, кількості балів за ШКГ, температури тіла, деяких біохімічних показників,

зокрема рівня глюкози в крові, наявності супутніх пошкоджень тощо, що оцінюються при прибутті хворого до лікарні [23, 24]. Другий підхід базується на дослідженні патологічних змін, що були виявлені при першому комп'ютерно — томографічному скануванні. Прикладами є КТ-класифікація Маршала [26] та Роттердамська шкала [27]. Третій підхід передбачає визначення рівнів біомаркерів ЧМТ у крові й цереброспінальній рідині, про що йтиметься нижче.

Перші два підходи було успішно об'єднано й реалізовано при створенні калькуляторів прогнозу ЧМТ IMPACT та CRASH, які є доступними в мережі Інтернет. База даних IMPACT (The International Mission for Prognosis and Clinical Trial) була створена Andrew Maas та співавторами в 2003 році. Було вивчено дані 9205 пацієнтів з 8 рандомізованих контрольованих випробувань і 3 епідеміологічних досліджень. Було вивчено вплив 26 показників на дані шкали наслідків Глазго (ШНГ) через 6 місяців після травми за таким розподілом: смерть (ШНГ 1) або виживання (ШНГ 2–5), сприятливий наслідок (ШНГ 4–5) чи несприятливий наслідок (ШНГ 1–3). Виявлено 10 найбільш потужних критеріїв прогнозу, об'єднаних в 3 прогностичні моделі, які накладаються одна на одну. Компонентами центральної моделі є вік, ШКГ і реакція зіниць. Розширена модель включає додатково показники гіпоксії, артеріальної гіпотензії, КТ-характеристик за шкалою Маршала та наявність епідуральної гематоми або травматичного субдурального крововиливу. Третя, лабораторна модель, крім показників розширеної моделі, доповнена даними рівнів глюкози й гемоглобіну в крові [17, 24]. Висока надійність зазначених показників в прогнозуванні наслідків ЧМТ зробила їх референтними, з якими можна порівнювати ефективність наступних засобів прогнозування [28—30].

Проте, описані інструменти прогнозування мають свої обмеження. Насамперед, вони мають низьку чутливість і специфічність при прогнозуванні наслідків дифузних аксональних пошкоджень, легкої ЧМТ, а також покладаються на методи дослідження (комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ)), які є високовартісними і потребують часу для одержання й оцінки результатів. Тому виникає потреба в чутливих і

специфічних біохімічних маркерах ЧМТ, які дозволили б визначати характер інтракраніального пошкодження з метою удосконалення лікувальних заходів і оцінки їхньої ефективності [29, 31].

Узагалі, молекулярні біомаркери являють собою біомолекули, що визначаються в біологічних рідинах або вражених тканинах і надають діагностичну, прогностичну або терапевтичну інформацію [32]. Згідно з загальноприйнятою дефініцією Biomarkers Definitions Working Group (2001) характеристикою біомаркера є можливість його об'єктивного визначення та оцінки як показника нормального біологічного процесу, патологічного процесу або відповіді на лікувальне втручання [33]. Зазначається, що біомаркери є об'єктивними показниками стану хвороби або травми [34]. На відміну від них, так звані «сурогатні маркери» відображають клінічні ефекти непрямо, на підставі патофізіологічних, терапевтичних чи інших наукових кореляцій [33, 34]. Біомаркери можуть визначатися за допомогою методик візуалізації (КТ, дифузно-тензорна МРТ, МР-спектроскопія) або шляхом лабораторної діагностики, як це може бути у випадку рибонуклеїнової кислоти, метаболітів, ліпідів, пептидів, білків чи антитіл, що вивільняються з пошкоджених хворобою чи травмою тканин [35, 36].

Наголошується, що «ідеальний біомаркер» має бути молекулою, що легко й надійно визначається, та сироваткові рівні якої тісно корелюють з виразністю біологічного чи патологічного процесу та/або ефективністю лікувального засобу [37, 38]. У випадку ЧМТ «ідеальний біомаркер» має бути біологічним субстратом, що притаманний лише мозковій тканині, і надавати інформацію про механізми ушкодження. Останній критерій відрізняє біохімічні маркери від «сурогатних маркерів», які зазвичай не характеризують механізмів травми [33]. Інші автори уточнюють, що «ідеальний біомаркер ЧМТ» завжди мусить бути наявним у випадку ушкодження головного мозку (чутливість), не визначатися за відсутності ЧМТ (специфічність) і надавати прогностичну інформацію щодо чинників вторинних пошкоджень, які впливають на наслідки травми. До останніх належать тяжкість ЧМТ, ішемічний чи травматичний характер

пошкодження, рівень внутрішньочерепного тиску та стан гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [39, 40]. Таким чином, діагностична точність біомаркеру або комбінації біомаркерів кількісно описується за допомогою значень чутливості та специфічності. Чутливість відображає рівень дійсно позитивних результатів або вірогідність позитивного тесту ідентифікувати стан тоді, коли він є справді наявним, тобто не пропустити справжній діагноз. Специфічність є процентом дійсно негативних результатів або вірогідністю негативного тесту точно ідентифікувати здорових (невражених) осіб і не встановлювати хибного діагнозу [41, 42].

На сьогоднішній день є декілька успішних прикладів відкриття молекулярних біомаркерів, дослідження яких стало клінічним стандартом у діагностичному скринінгу при деяких хворобах, зокрема інфаркті міокарду та окремих видах раку [43—47]. Цей факт став поштовхом для інтенсивного пошуку біомаркерів при різних патологічних станах багатьма дослідниками. Підставою для дослідження біомаркерів ЧМТ є те, що черепно-мозкові ушкодження викликають комплекс змін, що включають взаємодію сотень молекулярних компонентів. Згідно з даними літератури, патогенез еволюції структурних зрушень і функціонального дефіциту після ЧМТ пов'язаний з декількома механізмами. Механічне пошкодження тканини у вигляді розривів, розтягнення та зсувної деформації (“shearing”) нейронів у момент завдання травми відоме як первинне пошкодження. У подальшому розгортається каскад нейрохімічних і нейрофізіологічних зрушень, який призводить до ушкодження нервових клітин, що за своїм масштабом значно перевищує об'єм первинного пошкодження. Цей процес, який призводить до вторинного пошкодження мозку, розвивається за декількома напрямками, що включають запалення, оксидативний стрес, іонний дисбаланс, підвищену проникність судин та мітохондріальну дисфункцію. Ці процеси обумовлюють розвиток набряку головного мозку, дифузного пошкодження аксонів, підвищення внутрішньочерепного тиску та порушення мозкової перфузії. Така комбінація зрушень клітинних структур і фізіологічних процесів призводить до посиленої

загибелі нервових клітин шляхом ексайтотоксичності (некрозу) та апоптозу, збільшення об'єму пошкодження та розвитку функціонального дефіциту — неврологічних і функціональних наслідків травми [48—51]. Численні дослідження показали, що такі патологічні процеси можуть бути ідентифіковані за наявністю певних ключових білків, які синтезуються в результаті каскадів внутрішньоклітинних змін або є продуктами деструкції інших макромолекул чи клітинних органел [37, 52—56]. Такий підхід Р. Vaagenes ще 1986 року, на зорі становлення науки про біомаркери, назвав «хімічною біопсією головного мозку» і зазначив, що він може стати в нагоді при прогнозуванні наслідків ЧМТ та визначенні об'єму допомоги [57].

Іншим поштовхом до пошуків біомаркерів ЧМТ може бути обмеженість можливостей інтенсивної терапії, нейрохірургічної техніки та реабілітації в лікуванні цієї патології на сучасному етапі [58—64]. У своєму огляді Р.М. Kochanek та співавтори (2013) [65] наводять літературні дані про те, що методи корекції внутрішньочерепної гіпертензії, зокрема декомпресивна краніектомія, незважаючи на ефективне зниження внутрішньочерепного тиску, попередження вторинної ішемії мозку та його вклинень, почасти не супроводжуються кращими результатами лікування й наслідками травми. Автори роблять висновок про доцільність визначення ключових молекулярних шляхів розвитку вторинних ушкоджень головного мозку, розробки новітніх методів лікування та необхідність дослідження біомаркерів ЧМТ з цією метою.

Проте, станом на 2013 рік, US Food and Drug Administration (FDA) не ухвалила жодного дозволу на визначення біомаркерів для діагностики та прогнозування при ЧМТ. Причиною може бути складність і неповна зрозумілість молекулярних механізмів відповіді нервової тканини на травматичне пошкодження. Такий брак розуміння відображає надзвичайно складну, багатофакторну природу розвитку вторинних уражень головного мозку при ЧМТ, що характеризується мережею тісно переплетених молекулярних шляхів та каскадів [39].

Підсумовуючи результати 49 статей з дослідження діагностичного значення біомаркерів при ЧМТ у дітей, L. Pava та співавт. (2013) [66] сформулювали вимоги до біомаркерів ЧМТ. Згідно з думкою авторів, біомаркер ЧМТ повинен:

- 1) мати високу чутливість і специфічність стосовно травми головного мозку;
- 2) стратифікувати потерпілих за тяжкістю ушкодження;
- 3) швидко з'являтися в доступних біологічних рідинах;
- 4) надавати інформацію про механізми травми;
- 5) мати добре визначені біокінетичні властивості;
- 6) відображати перебіг захворювання й відповідь на лікування;
- 7) прогнозувати функціональні наслідки травми.

В огляді літератури C.V. Jeter et al. (2013), проаналізувавши власні й літературні дані, доходять висновків, що клінічне застосування білкових біомаркерів може мати низку переваг. По-перше, визначення біомаркерів у периферичних тканинах, таких як кров, слина або сеча, є мінімально інвазивним і відносно недорогим. По-друге, певне значення рівня біомаркеру може відображати наявність або відсутність мозкового ушкодження і, таким чином, допомагати в ухваленні рішення про виконання нейровізуалізації. Це може бути важливим у віддалених районах або сільській місцевості, де необхідне для нейровізуалізації обладнання може бути відсутнім. Подібний підхід є виправдним у дітей, у яких важко визначити показник ШКТ, а виконання комп'ютерної томографії, особливо повторне, небажане через променеве навантаження для головного мозку, що розвивається. По-третє, якщо рівень біомаркеру відображає ступінь ушкодження мозку, він може також об'єктивно свідчити про ефективність лікування, зокрема нових методів терапії ЧМТ, що вивчаються [35]. У педіатричній практиці визначення біомаркерів черепно-мозкових ушкоджень може надати унікальні можливості в діагностиці насильницької ЧМТ, що не супроводжується виразними клінічними ознаками [67—69], або чия клініка, особливо в немовлят, може бути сплутана з іншими захворюваннями, такими як абдомінальні кольки чи гастроентерит [70—72].

Можливим недоліком визначення біомаркерів може бути недооцінка ступеню пошкодження або зміни рівня біомаркеру, що є непропорційними виразності неврологічної чи когнітивної дисфункції. Оскільки різні функціональні ділянки локалізовані в певних відділах головного мозку, невеликі локальні пошкодження можуть викликати глибокі функціональні порушення, не призводячи проте до суттєвих змін рівнів біомаркеру. Наприклад, локалізоване пошкодження зони Верніке при проникаючому пораненні може значно змінювати сприйняття мови, не обумовлюючи збільшення чи зменшення концентрації біомаркеру [42].

На думку Р.М. Kochanek та співавт. (2013) [65], дослідження біомаркерів ЧМТ, що виконувалися протягом останніх 15 років, було в основному сфокусовано на двох напрямках: 1) вивчення «біомедіаторів» цереброспінальної (ЦСР) рідини з метою визначення компонентів каскадів вторинних ушкоджень головного мозку і мішеней для потенційних методів лікування; 2) дослідження вивільнення структурних білків у ЦСР, сироватку крові, сечу з метою діагностики, моніторингу та прогнозування при ЧМТ. Методологічно, F. Noorbakhsh та співавт. (2009) [73] відносять сучасні методи відкриття нових біомаркерів ЧМТ до двох основних підходів: «згори донизу» («top-down») та «знизу догори» («bottom-up»). У найбільш вживаному підході «згори донизу» в основу гіпотези покладаються наявні патогенетичні моделі захворювання та уявлення про молекулярні взаємодії. Обрані біомолекули згодом тестуються як гіпотетичні біомаркери в експериментальних моделях та в досліджуваних зразках біоматеріалів від пацієнтів. І хоча цей метод вважається малопродуктивним, оскільки досліджує тільки відомі біологічні системи і може недоглядіти невідомі на сучасному етапі патогенетичні механізми, саме він дозволив виявити більшість із відкритих на сьогоднішній день біомаркерів ЧМТ. У підході «знизу догори» застосовують високопродуктивні технології молекулярної біології та протеоміки, які визначають усі біомолекули (РНК чи білків) у даному типі клітин чи тканин. У наступному досліджують, експресія яких генів є вищою ніж можна очікувати

(порівняно з контрольною здоровою тканиною). Як результат, формується перелік генів чи білків, що є кандидатами в біомаркери і потребують експериментальної перевірки. Проте великі переліки, інколи в тисячі сполук, значно утруднюють інтерпретацію даних і продукцію гіпотез. Єдиними кандидатами в біомаркери ЧМТ, що були виявлені в такий спосіб, стали AIMP1 (Aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 1), EМАPII, які були спочатку визначені в тканині головного мозку щурів із ЧМТ, а потім ідентифіковані в ЦСР і плазмі крові [74—80].

Аналізуючи результати численних досліджень J.D. Feala та співавт. (2013) визначають 8 білків, що можуть претендувати на роль біомаркерів ЧМТ (GFAP, S100B, UCHL1, ENO2, SPTAN1, MBP, MART та FABP7). Ці протеїни відіграють різні ролі в метаболізмі клітин, формуванні цитоскелету тощо. Хоча всі вони є специфічними білками ЦНС, мають мало спільного між собою і часто не мають прямого стосунку до відомих механізмів патогенезу ЧМТ [39].

S100B. Одним із найбільш досліджених білків, що є потенційними біомаркерами ЧМТ, є S100B. S100B є кальцій-зв'язувальним білок з низькою молекулярною вагою (9-13 kDa). Він широко представлений у цитоплазмі та ядрі гліальних клітин центральної (астроцити) і периферичної (шваннівські клітини) нервової системи [78, 80] і бере участь у регуляції кальцієвих потоків [81]. В. Ondruschka та співавт. (2013) наводять дані літератури, що, впливаючи на кальцієвий гомеостаз, S100B бере участь у виконанні таких внутрішньоклітинних функцій як сигнальна трансдукція, регуляція активності ензимів та підтримка клітинної архітектоники [82]. S100B має нейропротекторні властивості. Зокрема, за умов депривації глюкози, він попереджає пошкодження мітохондрій і клітинну смерть шляхом збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} [83]. Також виявлені нейротрофічні властивості білка S100B, які полягають у можливості стимулювати ріст нейритів і проліферацію астроцитів [84—88]. S100B складає 1–1,5% серед усіх розчинних білків мозкової тканини з незначними в нормі концентраціями в

ЦСР і сироватці крові (0,05 ng/l). Більші рівні можуть свідчити про ушкодження астроцитів середнього та важкого ступеня [80—90].

У межах 80–90% від усієї кількості S100B в організмі локалізується в мозковій тканині. Також цей білок експресується в жировій тканині (в адіпоцитах), хрящовій тканині (в хондроцитах) та шкірі (в меланоцитах) [91—94].

За фізіологічних умов лише близько 1% цього білка секретується позаклітинно [95—98]. При порушенні ГЕБ S100B швидко виділяється в кров ніжками астроцитів [81, 99, 100], і його рівні зростають в сироватці крові, ЦСР (чи в обох середовищах разом) при різних пошкодженнях і захворюваннях головного мозку, включаючи ЧМТ, інсульти, нейродегенеративні захворювання, астроцитоми, шванноми та метастатичні пухлини головного мозку, зокрема меланоми [80, 82, 100].

Час півжиття S100B є відносно коротким, складаючи *in vivo* 30–90 хвилин [101], оскільки цей білок швидко метаболізується й виділяється нирками [37]. Рівні, що зберігаються довший час, відображають пошкодження, що триває, та загибель клітин [102], і можуть, таким чином, бути засобом моніторингу еволюції пошкодження [103, 104]. Більшість дослідників доходять згоди, що для ЧМТ із сприятливими наслідками (шкала наслідків Глазго 4-5) характерними є сироваткові рівні S100B у межах 0,3-1,6 $\mu\text{g/l}$, а з несприятливими (шкала наслідків Глазго 1-3) – 1,1-4,9 $\mu\text{g/l}$ [105—107].

Численні дослідження, у тому числі на великих групах хворих, продемонстрували зв'язок концентрацій S100B у крові та лікворі з об'ємом і тяжкістю ЧМТ, а також з її наслідками [33, 37, 42, 81, 82, 89, 102, 104, 105, 108]. Таким чином, рівень цього білка має значне діагностичне й прогностичне значення. Наголошується, що цей показник може бути також корисним в оцінці результату лікування ТЧМТ [105, 106].

У результаті обстеження 265 потерпілих з усім спектром черепно-мозкових ушкоджень, від легких до тяжких, Е.С. Thelin та співавт. (2013) [108] довели, що зв'язок наслідків травми та рівнів S100B, і відповідно прогностична значимість останніх, є більш надійними ніж значення таких показників як вік,

реакція зіниць, ШКГ і дані КТ. Автори вказують, що найбільшу прогностичну вагу мають показники S100B, визначені в термін 6-48 годин від часу пошкодження, оскільки більш ранні значення можуть відображати наявність екстракраніальних травм. А. Goyal та співавт. (2013) [102] показали, що підвищення концентрації S100B у сироватці крові, а також у ЦСР пацієнтів з ЧМТ є достовірним маркером травматичного ушкодження мозку і предиктором наслідків, що настануть через 6 місяців після травми, визначених за шкалою наслідків Глазго і Disability Rating Score.

J.J. Bazarian та співавт. (2013) показали, що підвищення рівня S100B, виявлене в сироватці крові хворих з легкою ЧМТ (13–15 балів за ШКГ), дозволяє передбачати наявність патологічних змін на комп'ютерних томограмах, таких як забої, внутрішньошлуночкові крововиливи, субдуральні крововиливи, субарахноїдальні крововиливи та набряк мозку. Оскільки чутливість методу складала 86%, автори роблять висновки, що скринінгове визначення S100B дозволяє уникнути проведення невиправданого КТ-дослідження в більшості пацієнтів з легкою ЧМТ [109]. Ці результати збігаються з даними інших дослідників, які показали, що рівні S100B відображають наявність таких комп'ютерно-томографічних змін, як зміщення серединних структур, субарахноїдальний крововилив, розвиток гіпотензивних вогнищ і корелюють з об'ємом забоїв головного мозку і збільшенням об'єму внутрішньочерепних гематом [110—113]. Дослідження 1309 пацієнтів з легкою ЧМТ показало, що рівень S100B у сироватці, який перевищує 0,1 ng/l, дозволяє передбачити наявність змін на КТ. Чутливість методу склала 99% [114]. В іншій роботі було підтверджено діагностичну значимість указанного значення концентрації S100B як предиктора інтракраніальних змін з чутливістю 95% [115]. За відсутності комп'ютерно-томографічних ознак інтракраніального пошкодження хворі з легкою ЧМТ (ШКГ 13–15 балів) все одно мали негайне підвищення сироваткового рівня S100B після травми з наступним зниженням [29]. Узагальнюючи результати шести проспективних клінічних досліджень, що

включали понад 2000 пацієнтів з легкою ЧМТ, J. Unden та V. Rommer (2009) [116] оцінили чутливість метода в ідентифікації черепно-мозкових ушкоджень у 98,2%.

Предметом дискусії залишаються можливі обмеження в застосуванні S100B як біомаркера ЧМТ. По-перше, величина молекули S100B не дозволяє її перехід через інтактний ГЕБ, тому кореляція між концентраціями білка в сироватці крові та лікворі є слабкою. Це викликає припущення, що сироваткова концентрація S100B відображає в більшій мірі не об'єм і тяжкість травми, а ступінь порушення ГЕБ [42, 102]. По-друге, експресія S100B в периферичних тканинах може обумовлювати підвищення його концентрації при екстракраніальних ушкодженнях, таких як переломи кісток, опіки та пошкодження м'язів [117—119]. Це обумовлює низьку специфічність визначення рівня S100B при тому, що чутливість методу є високою [29, 120, 121]. У результаті, стає неможливим діагностувати легку ЧМТ за наявності скелетної травми [122]. Цікаво, що сироваткова концентрація S100B може підвищуватися після фізичного навантаження, наприклад, плавання або бігу, за відсутності будь-якого нейронального пошкодження [123, 124].

Незважаючи на вказані обмеження, S100B зберігає потенціал біомаркера ЧМТ і продовжує залишатися об'єктом пильної уваги в багатьох доклінічних і клінічних дослідженнях [33, 99, 103, 108, 110]. На сьогоднішній день сироватковий рівень S100B уже застосовується в 17 європейських та азійських країнах як скрінінговий метод перед виконанням КТ [109, 125—127].

UCH-L1. Убіквітинова карбоксітермінальна гідролаза L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1, UCH-L1) є нейрон-специфічним білком, рясно представленим у цитоплазмі нейронів [128, 129]. Він складає 1–2% від усього об'єму розчинних білків головного мозку, експресуючись, крім нейронів, лише на незначному рівні в деяких нейроендокринних клітинах. UCH-L1 є невеликою (молекулярна вага близько 25 kDa) цистеїновою протеазою, що гідролізує С-кінцевий зв'язок між убіквітином та дрібними або розгорнутими поліпептидами [130—132]. Таким чином UCH-L1 бере участь у додаванні/від'єднанні убіквітину до білків, що призначені до метаболізації

АТФ-залежним шляхом [132]. Мутації гена UCH-L1 можуть бути пов'язані з розвитком хвороби Паркінсона та інших нейродегенеративних захворювань, а сам білок було запропоновано як можливий біомаркер ЧМТ [131].

Перспективність застосування UCH-L1 як біомаркера тяжкої ЧМТ було досліджено в експерименті на щурах, зокрема на моделі контрольованого кіркового ушкодження. Значні підвищення концентрації білка в плазмі крові спостерігалися від 2-ї години до кінця 1-ї доби після травми, сягаючи найбільш значних рівнів на 12-й годині. Аналогічним (від 2-ї години до кінця 1-ї доби) було підвищення концентрації UCH-L1 у ЦСР щурів [133, 134].

Дослідження в клініці показало, що концентрації UCH-L1 значно підвищуються в ЦСР пацієнтів з ТЧМТ, а ступінь такого підвищення корелює з рівнями летальності, посттравматичних ускладнень і наслідками травми через 6 місяців після виписки [135]. При легкій ЧМТ сироватковий рівень UCH-L1 дозволяє відрізнити потерпілих від здорових осіб, пацієнтів із травмою та рівнем свідомості у 15 балів за ШКГ від контрольних здорових осіб та пацієнтів із наявними комп'ютерно-томографічними ознаками внутрішньочерепних ушкоджень від тих, що таких ушкоджень не мають [136].

Крім наявності травматичного ушкодження ЦНС, рівень UCH-L1 плазми крові відображає ступінь проникності ГЕБ [134]. При ЧМТ UCH-L1 швидко реагує на порушення проникності ГЕБ, з'являючись у плазмі вже за 5 хвилин після травми і корелюючи як зі ступенем проникності ГЕБ, так і з важкістю пошкодження [137].

Дослідження GFAP та UCH-L1 як біомаркерів ЧМТ обґрунтували можливість диференційної діагностики основних видів пошкодження головного мозку, вогнищевих і дифузних. Цьому було присвячено роботу S. Mondello та співавт. (2012) [138]. У пацієнтів з ТЧМТ вивчали гліально-нейрональне відношення (ГНВ), що є відношенням концентрації GFAP як показника переважно вогнищєвого ураження до концентрації UCH-L1, що відображає переважно дифузну травму. Це дослідження ґрунтується на спостереженнях, що різні типи мозкових клітин по-різному реагують на пошкодження та беруть

неоднакову участь в еволюції різних видів травматичних пошкоджень головного мозку. Зокрема, нейрони є більш чутливими ніж астроцити до первинних та вторинних ушкоджень [89]. Травма прискорення-сповільнення, що обумовлює, головним чином, дифузні пошкодження, так само як і церебральна ішемія, призводить до первинних порушень мембран нейронів, змін іонного гомеостазу і швидкої деградації цитоскелету нейронів та клітинних органел [49]. З іншого боку, масивні вогнищеві пошкодження обумовлюють поширену загибель гліальних клітин. Як показали автори, ГНВ достовірно зростало в групі пацієнтів з вогнищевими ураженнями (ГНВ>1) порівняно з групою дифузної травми (ГНВ<1), відображаючи, таким чином, вид пошкодження незалежно від віку, статі, показника ШКТ і механізму травми [138—144].

На сьогодні проведено ряд досліджень, згідно з якими визначено, що ЧМТ зумовлює істотні порушення гомеостазу нуклеїнових кислот, вмісту середніх молекул, активності перекисного окислення ліпідів, нуклеаз, показників обміну оксиду азоту та тонуусу судин головного мозку в гострому та проміжному періодах захворювання [145—147]. Вказані зміни знаходяться в прямій кореляційній залежності з тяжкістю ЧМТ [148].

У хворих із легкою ЧМТ в першу добу травми вірогідних змін вмісту дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) в сироватці крові хворих порівняно з контролем не реєструється, а спостерігається тільки достовірний ріст кількості рибонуклеїнової кислоти (РНК) [149]. При легкій ЧМТ відсутні зміни вмісту ДНК у сироватці крові, оскільки не відбувається деструкції ядра нейронів, а патологічні зміни відбуваються в основному в цитоплазмі. На противагу цьому, зростає кількість РНК, обмін та синтез якої відбувається в мітохондріях, рибосомах та лізосомах [150]. Окрім того, руйнування нервових клітин активує нуклеази (ДНК-ази, РНК-ази), які є специфічними ферментами розпаду та синтезу нуклеїнових кислот, що призводить до подальшого збільшення їх кількості в нейроцитах та відповідно у крові хворих [151]. Відповідно до цього, у віддаленому періоді ЧМТ активність лужних нуклеаз (ДНК-ази I та РНК-ази I) була вірогідно вищою за показники контрольних груп, а активність кислих

нуклеаз (ДНК-ази II та РНК-ази II) істотно перевищувала їхні значення. Виявлений ріст активності нуклеаз сироватки венозної крові в осіб з посттравматичними синдромами може свідчити про постійні репаративні процеси нейронального оновлення головного мозку внаслідок підвищеної загибелі нейронів на дію пошкоджуючих чинників [149, 152—154].

Оцінити важкість травматичного пошкодження головного мозку та прогнозувати його перебіг можна за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації. З цією метою у хворих з післятравматичними синдромами на сучасному етапі досліджуються рівні середніх молекул в сироватці венозної крові [155]. Середні молекули — неоднорідна за своєю структурою та біологічною дією група речовин з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон. Основну частину середніх молекул складають пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів та інших. За даними літератури максимальний рівень середніх молекул спостерігали при домінуючих кірково-вогнищевому, психоорганічному, екстрапірамідному та нейроендокринному синдромах, що підтверджувало наявність процесів деструкції тканини головного мозку [155—157]. При легкій ЧМТ рівень середніх молекул підвищувався на 45,8–50% порівняно з таким у контролі. У хворих з ТЧМТ в першу добу після травми спостерігали значне підвищення рівня середніх молекул (в середньому у 2,6 рази) та його зростання в динаміці гострого періоду. З'ясовано, що концентрація середніх молекул у плазмі крові є індикатором глибини та зворотності травматичної ендогенної інтоксикації [156, 158, 159].

Оксид азоту вважають універсальним маркером ендотеліальної дисфункції, а у випадку травматичного ураження центральної нервової системи рівень його кінцевих метаболітів свідчить про потенційний ризик ураження гематоенцефалічного бар'єру. Враховуючи надто короткий період напіврозпаду оксиду азоту, одними з найпоширенішими у клінічній практиці є методики визначення в різних біологічних тканинах організму його стабільних

метаболітів — нітриту й нітрату [160]. На основі результатів моніторингу нітродоксидергічної системи можливе раннє прогнозування перебігу та виходу травми. Достовірно визначено, що при ТЧМТ відбувається зниження рівня нітриту в крові в 2–2,5 рази, сягаючи максимуму на 6–7 доби спостереження [161]. Концентрація нітриту в плазмі крові залежить від рівня свідомості та зменшується в міру її пригнічення [162]. У лікворі спостерігається підвищення рівня нітриту у 2,5–4 рази, з наростанням його з третьої до сьомої доби спостереження, яке утримується впродовж двох тижнів гострого періоду ЧМТ та більш виражене при наявності крові в субарахноїдальному та інтравентрикулярному просторах або вогнища забою головного мозку. Таким чином, виражений дисбаланс нітродоксидергічної системи в результаті ЧМТ дозволяє прогнозувати збільшення неврологічного дефіциту на 34%; інвалідизації — на 42%; летальності — на 46% [161, 162].

Проведені комплексні дослідження змін оксиду азоту шляхом визначення вмісту його попередника — L-аргініну в сироватці крові, а також динаміки показників перекисного окислення ліпідів. Встановлено достовірне зниження рівня L-аргініну в 1,2–1,3 рази на 3–5 добу після травми у хворих із забоем головного мозку легкого ступеня [140, 156]. Досліджено, що при ЧМТ значно активується перекисне окислення ліпідів, що зумовлює комплекс структурно-функціональних порушень біомембран нейронів. У потерпілих з легкою ЧМТ на 1–2 добу після травми активність перекисного окислення ліпідів була збільшена у 3,4 рази, а через 3–5 та 7–10 діб — у 4,4 рази в порівнянні з такою в контролі [163—166].

Таким чином, проаналізовані дослідження свідчать, що у потерпілих із ЧМТ виникають виражені зміни активності перекисного окислення ліпідів, метаболізму оксиду азоту, лужних та кислих нуклеаз (ДНК-аз та РНК-аз), вмісту у крові нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), середніх молекул, L-аргініну, що відображає реакцію організму на травму та є одним з факторів утворення пато- та саногенетичних реакцій в організмі.

Діагностичне і прогностичне значення у клінічних умовах може мати визначення сукупності згаданих біомаркерів, в яких властивості деяких сполук доповнюють обмеження чи недоліки інших. Такі поєднання називають «biomarker signatures», тобто прописи біомаркерів [167, 168].

Визначення рівня біомаркерів дозволить з найбільшою вірогідністю передбачити тяжкість перебігу травми у конкретного пацієнта; розробити новітні, більш ефективні методи лікування потерпілих; застосувати більш інтенсивну й персоналізовану програму нейрореабілітації, спрямовану на краще відновлення.

Окремої уваги заслуговує визначення біомаркерів ЧМТ як доповнення до наявних традиційних методів прогнозування наслідків травматичного пошкодження головного мозку. У дослідженні Т.-Ү.М. Lo та співавт. (2012) [11], першій роботі такого роду, показано, що застосування комбінації ШКГ і рівня інтерлейкіну-8 у 1-у добу після травми значно поліпшує точність передбачення несприятливого наслідку, ніж кожне з досліджень окремо. Чутливість і специфічність такого тесту зростають від 75% до 100% і 96% відповідно. Проте, подібні повідомлення, зокрема присвячені посиленню прогностичних можливостей калькулятора ІМРАСТ за допомогою додаткового визначення GFAP, UCH-L1 і продуктів розпаду α ІІ-спектрину (SBDP145), залишаються поодинокими [9, 169, 170].

На сьогоднішній день не існує засобів прогнозування розвитку вторинних пошкоджень головного мозку при ЧМТ [171, 172]. Перспективними в цьому відношенні є результати дослідження зв'язку між сироватковими рівнями S100B, NSE і GFAP та виразністю церебральної гіпоксії за даними парціального тиску кисню в мозковій тканині (P_{bO_2}). Авторами було показано, що підвищення концентрації зазначених біомаркерів корелює з епізодами помірної або тяжкої гіпоксії мозку, передуючи появі клінічних проявів. Ці дані свідчать, що розвиток церебральної гіпоксії після ТЧМТ відображає ступінь клітинного ураження і може бути визначений (спрогнозований) за даними дослідження сироватки крові [171, 173—175].

G. Hergenroeder та співавт. (2008), дослідивши сироваткові рівні потенційних біомаркерів ЧМТ амілоїда А, С-реактивного білка та ретинол-зв'язувального білка (RBP4), показали, що концентрація останнього, визначена через 24–36 годин після травми, дозволяє прогнозувати подальші підвищення внутрішньочерепного тиску з чутливістю 86% і специфічністю 88% [172]. Як відомо, внутрішньочерепна гіпертензія є суттєвим фактором розвитку вторинних уражень головного мозку при ЧМТ, що в значній мірі визначає рівні летальності й інвалідизації [176—179].

За даними J.J. Egea-Guerrero та співавт. (2013) [81] підвищення сироваткової концентрації S100B через 24 години після травми понад $0,372 \mu\text{g/L}$ є надійним предиктором розвитку в хворого смерті мозку, незалежно від глибини коми і наявності двобічного фіксованого мідріазу при госпіталізації.

Судово-медичне дослідження сироваткових рівнів S100B і NSE, а також концентрації NSE у ЦСР померлих показало, що зазначені показники є значно вищими, коли причиною летального випадку є ЧМТ, порівняно з іншими причинами смерті, що робить визначення цих біомаркерів цінним засобом посмертної діагностики у випадках, коли є підозра на наявність ЧМТ або необхідною є диференційна діагностика причин смерті. Крім того, концентрація S100B у сироватці може бути корисною у визначенні часу, що минув від моменту травми до настання смерті [82, 180, 181].

Враховуючи різні властивості окремих біомаркерів ЧМТ, відображення ними різних ланок патогенезу цієї патології, а також різні терміни їх ефективного визначення, тобто наявність так званих «діагностичних вікон» (прикладом може бути RBP4, чия ефективність як біомаркера ЧМТ різко знижується за межами діагностичного вікна 24–36 годин), доцільним може стати визначення комбінацій кількох біомаркерів [172]. Зокрема, комбінація визначення разом S100B і apoA-I підвищує ефективність біохімічної діагностики легкої ЧМТ порівняно з визначенням кожного з біомаркерів окремо. Точність діагностики обумовлена також тим, що рівні apoA-I не залежать від наявності екстракраніальних ушкоджень (травм м'яких тканин,

переломів кісток, пошкоджень внутрішніх органів), у той час як концентрація S100B, крім ЧМТ, реагує також на наявність скелетної травми [109, 182—184]. Дослідження трьох біомаркерів — UCH-L1, SBDP і GFAP — у військовослужбовців-підричників, схильних до повторного впливу вибухових хвиль, продемонструвало, що цей комплекс точно відображає розвиток у них когнітивного дефіциту [185]. Останній результат має серйозне експериментальне підґрунтя. На моделі проникаючого мозкового ушкодження в щурів було показано, що рівні SBDP, UCH-L1 та GFAP у корі мозку, крові та лікворі зростають порівняно з контролем пропорційно об'єму пошкодженої мозкової речовини [137].

Проведений аналіз літературних даних підтвердив перспективність дослідження біохімічних біомаркерів ЧМТ як засобів прогнозування наслідків пошкодження. Їхнє визначення дозволить, не скасовуючи наявні інструменти прогнозу, суттєво їх доповнити, значно піднявши ефективність такої сукупної діагностики. Слід зазначити, що на сьогоднішній день не існує молекул, які відповідають усім чи більшості з вимог до «ідеального» біомаркера ЧМТ. Деякі з них мають низьку чутливість і низьку специфічність (NSE), або високу чутливість з низькою специфічністю (S100B). GFAP є високоспецифічним маркером ЧМТ з потенційною можливістю прогнозувати наслідки тяжкої травми, хоча його можливості при легкій або помірній ЧМТ залишаються неясними. Крім того, рівні GFAP відображають в основному наявність та об'єм вогнищевих уражень, у той час як інші молекули краще відображають виразність дифузного пошкодження (UCH-L1, SBDP). На нашу думку, діагностичне і прогностичне значення після ЧМТ в клінічних умовах може мати використання комбінацій біомаркерів, у яких властивості деяких сполук можуть доповнювати обмеження або недоліки інших молекул. В англійській літературі такі комбінації одержали назву “biomarker signatures”, що може бути перекладено як “сигнатури” або “прописи біомаркерів”. Такі комбінації можуть включати S100B, UCH-L1, GFAP, NSE і SBDP.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми. Український нейрохірургічний журнал. 2015;1:4-15.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика спостережень

У роботі були використані анамнестичні дані та результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій у 72 пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) різного походження з оцінкою її наслідків, віком від 18 до 76 років (середній вік яких складав $42,26 \pm 15,02$ роки), з них 7 ($9,72 \pm 3,49\%$) жінок і 65 ($90,28 \pm 3,49\%$) чоловіків. Групу порівняння біохімічних показників склали 22 практично здорові особи-добровольці, середній вік склав $46,6 \pm 0,9$ років, 17 чоловіків і 5 жінок, тобто за віком і статтю репрезентативні щодо хворих основної групи.

Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в нейрохірургічному відділенні та у відділенні реанімації Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова у 2004–2008 роках. Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрацій біомаркерів ЧМТ, а саме білків UCH-L1 та S100B сироватки крові методом імуноферментного аналізу в 1-у добу після ТЧМТ) порівнювали з відповідними даними 10 умовно здорових осіб.

В активному працездатному віці 30–49 років перебувала половина всіх травмованих пацієнтів ($50,00 \pm 5,89\%$, $n=36$), зокрема, у віці 30–39 років — $23,61 \pm 5,01\%$ ($n=17$), 40–49 років — $26,39 \pm 5,19\%$ ($n=19$). Менша кількість травмованих мала більш молодий (20–29 років) та старший вік (50–59 років) — відповідно 13 ($18,06 \pm 4,53\%$) та 10 ($13,89 \pm 4,08\%$) осіб. У віці 60 і старше років було $12,50 \pm 3,90\%$ ($n=9$), а молодше 20 років — $5,56 \pm 2,70\%$ ($n=4$) травмованих (таблиця додатку А).

Обстеження пацієнтів, встановлення клінічного діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показань до хірургічного втручання виконувалися згідно з Протоколами надання медичної допомоги при ЧМТ,

затвердженими Наказом МОЗ України №380 від 25.04.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія» [186]. Також, принципи лікувально-діагностичного процесу в цілому відповідали міжнародно визнаним «Рекомендаціям з ведення пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою» (Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, The Congress of Neurological Surgeons, 2007) [187].

Дослідження одержало схвалення локальних етичних комісій Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України». Законні представники пацієнта (близькі родичі) давали письмову згоду на участь у дослідженні.

До дослідження включалися пацієнти, які відповідали таким критеріям:

1) мали клінічні ознаками ізольованої ТЧМТ, які при поступленні були на рівні сопора та коми (ШКГ ≤ 9 балів), а при заборі матеріалу 8 і менше балів за ШКГ;

2) прибували до приймального відділення й були госпіталізовані впродовж 1-ї доби після отримання травми, що давало змогу взяти кров на молекулярно-біологічне дослідження (визначення концентрацій біомаркерів ЧМТ, а саме білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові методом імуноферментного аналізу) в 1-у добу після травми;

3) відсутність поєднаної травми, зокрема супутніх ушкоджень м'яких тканин (крім м'яких покрівів голови);

4) можливість фіксації в 1-у добу клінічних, комп'ютерно-томографічних і лабораторних показників, що застосовуються в калькуляторі прогнозу ІМРАСТ, тобто даних, які використовуються в дослідженнях з прогнозування наслідків ТЧМТ і мають найбільшу прогностичну значущість (вік, руховий компонент ШКГ, реакція зіниць на світло, наявність ознак гіпоксії, наявність артеріальної гіпотензії, можливість безсумнівно діагностувати дифузні або вогнищеві ушкодження головного мозку відповідно до критеріїв КТ-класифікації ЧМТ Маршала; наявність субарахноїдального крововиливу на КТ;

наявність епідурального об'ємного утворення (гематоми) на КТ; концентрація глюкози крові; концентрація гемоглобіну крові).

Критеріями невключення були:

- 1) відмова законного представника пацієнта брати участь у дослідженні;
- 2) наявність травматичних екстракраніальних ушкоджень, крім травм м'яких покривів голови;
- 3) виражена супутня патологія (захворювання серцево-судинної системи, нирок, печінки в стадії декомпенсації);
- 4) неможливість взяти кров на молекулярно-біологічне дослідження протягом 1-ї доби після травми.

У пацієнтів, які впродовж 1-ї доби відповідали критеріям включення, після одержання інформованої згоди від законного представника (близького родича) пацієнта, брали кров для молекулярно-біологічного дослідження. Сироватка крові заморозувалася, дослідження на біомаркери ЧМТ виконувалося в плановому порядку після набрання зразків від усіх пацієнтів. Якщо під час подальшого спостереження пацієнта або при аналізі карти стаціонарного хворого було виявлено дані, що вказували на невідповідність критеріям включення/невключення (знахідка супутніх екстракраніальних ушкоджень, екстракраніальні причини коматозного стану, сумнівність або відсутність необхідних результатів досліджень), хворого з випробування виключали, дослідження крові на біомаркери ЧМТ не проводилося. На наш погляд, це додатково сприяло відбору хворих із підтвердженим діагнозом ізольованої ТЧМТ, а також унеможливило включення пацієнтів із неуточненими або сумнівними діагнозами, наприклад порушеннями свідомості нетравматичного генезу.

Усі пацієнти пройшли повний обсяг клінічних обстежень відповідно до Протоколів надання медичної допомоги при ЧМТ. Проводилося детальне вивчення медичних карт стаціонарних хворих.

Для статистичної обробки даних і аналізу результатів дослідження було створено карту пацієнта, куди вносилися всі дані дослідження (табл. 2.1.1). На основі карт було створено комп'ютерну базу даних.

Таблиця 2.1.1

Індивідуальна карта пацієнта для внесення результатів обстежень

Прізвище, ініціали		
Рік госпіталізації, № історії хвороби		
Вік, повних років		
Стать		
Механізм травми (відмітити)	ДТП	
	Падіння	
	Жертва агресії (нападу)	
	Вогнепальне поранення	
	Інше (зазначити)	
ШКГ, балів		
ШКГ, руховий компонент (відмітити)	Немає рухів	
	Розгинання	
	Патологічне згинання	
	Нормальне згинання	
	Виконання інструкцій	
	Не визначено	
Реакція зіниць на світло (відмітити)	Обидві реагують	
	Одна реагує	
	Не реагують	
Гіпоксія (відмітити)	Немає	
	Є	
Артеріальна гіпотензія	Немає	
	Є	
КТ дані за класифікацією Маршала (відмітити)	Дифузне ушкодження I	
	Дифузне ушкодження II	
	Дифузне ушкодження III	
	Дифузне ушкодження IV	
	Евакуйоване об'ємне ушкодження	
	Неевакуйоване об'ємне ушкодження	
	Не визначено	
Травматичний субарахноїдальний крововилив (відмітити)	Немає	
	Є	
Епідуральний крововилив на КТ (відмітити)	Немає	
	Є	
Глюкоза крові, ммоль/л		
Гемоглобін, г/дл		
УСН-L1 сироватки крові		
S100B сироватки крові		
Шкала наслідків Глазго (6 місяців після травми) - відмітити	Смерть	
	Вегетативний стан	
	Значна інвалідизація	
	Помірна інвалідизація	
	Відновлення (одужання)	

Пацієнтам з ЧМТ проводили оцінку стану за шкалою коми Глазго, яка складається з трьох тестів: реакції зіниць, вербальної та моторної реакції.

До уваги бралися як окремі показники, так і їх сума. Відповідно до цього всіх пацієнтів при госпіталізації в приймальному відділенні розподіляли поміж семи станами, відповідно до отриманих балів:

3–4 бали — позамежна кома-III, смерть мозку;

5–6 балів — глибока кома-II;

7–8 балів — помірна кома-I;

9–10 балів — сопор;

11–12 балів — глибоке оглушення;

13–14 балів — помірне оглушення;

15 балів — свідомість ясна.

Руховий компонент ШКГ (моторну реакцію) ми розбили на п'ять ступенів:

1. Немає рухів — моторна реакція відсутня;

2. Розгинання — децеребраційна поза, яка підкреслена болем (реакція м'язів-розгиначів);

3. Патологічне згинання — декортикаційна поза, яка підкреслена болем (реакція м'язів-згиначів);

4. Нормальне згинання — відсування від больового подразника та локалізація болі;

5. Виконання інструкцій — пацієнт виконує прості завдання.

Усіх пацієнтів, у залежності від результатів лікування та наслідків для здоров'я, через шість місяців (180 днів) було розділено на чотири групи згідно зі шкалою наслідків Глазго (ШНГ): I — «Смерть» (1 бал за ШНГ) — увійшли 36 пацієнтів, яким не вдалося врятувати життя і які внаслідок отриманих травм померли; II — «Значна інвалідизація» (3 бали за ШНГ) — 8 пацієнтів, які залишились зі значними неврологічними ушкодженнями; III — «Помірна інвалідизація» (4 бали за ШНГ) — 18 пацієнтів, які повністю не відновили своєї працездатності; IV — «Відновлення» (5 балів за ШНГ) — увійшло 10 пацієнтів, які в

результаті проведеного лікування стали працездатними і повернулися до повноцінного життя.

Більше третини пацієнтів ($n=28$) отримали травми в результаті падіння, менше третини — через дорожньо-транспортні пригоди (ДТП) ($n=20$), у чверті — причина була невстановлена ($n=18$) і 6 пацієнтів (8,3%) стали жертвами агресії (нападу).

Падіння ($n=28$) найчастіше було характерним для пацієнтів середнього віку 30–59 років — ($71,43 \pm 8,54\%$, $n=20$), ДТП ($n=20$) — у 20–29 та 40–49 років (сумарно $65,00 \pm 10,67\%$, $n=13$), жертвами агресії ($n=6$) частіше ставали особи віком 30–49 та старші 60 років (разом $83,33 \pm 15,21\%$, $n=5$), тоді як невідома причина травм ($n=18$) фігурувала приблизно однаково поміж усіх вікових груп, крім молодших 20 років (відсутня), і становила п'яту частину випадків у кожній зазначеній віковій групі (таблиця додатку А).

У результаті аналізу встановлена пряма залежність між віком пацієнтів та ймовірністю одужання: чим молодший вік, тим більші шанси на одужання й навпаки, чим старший вік, тим більша ймовірність несприятливих наслідків чи смерті. А отже, середній вік пацієнтів у IV групі «Відновлення» був наймолодший і складав $35,10 \pm 13,88$ років (від 19 до 65 років), у III групі «Помірної інвалідизації» — $40,17 \pm 14,58$ років (від 18 до 75 років), у II групі «Значної інвалідизації» — $42,13 \pm 14,50$ роки (від 20 до 69 років), та в I групі «Смерть» — $45,33 \pm 15,37$ років (від 18 до 76 років) (Додаток Б).

При розгляді даних за шкалою коми Глазго загальний середній бал ШКГ серед усіх чотирьох груп наслідків травм був $5,76 \pm 0,18$ балів. Не перевищував шести балів середній бал ШКГ у двох групах — «Значної інвалідизації» ($5,88 \pm 0,35$) та «Смерті» ($5,11 \pm 0,25$). Значно вищим середній бал ШКГ був у групах «Помірної інвалідизації» — $6,39 \pm 0,36$ балів ($p < 0,05$ у порівнянні з групою «Смерть») та «Відновлення» — $6,90 \pm 0,35$ балів ($p < 0,01$ у порівнянні з групою «Смерть» та $p < 0,05$ — з групою «Значна інвалідизація»). Серед станів за шкалою коми Глазго чільне місце посідають пацієнти, які перебували на

момент первинного дослідження в глибокій комі-II — $29,17 \pm 5,36\%$ з числа всіх пацієнтів із тяжкими травмами голови (Додаток В).

Близько половини усіх пацієнтів при поступленні не мали рухів — $45,83 \pm 5,87\%$ ($n=33$), четверта частина мала патологічне згинання ($25,00 \pm 5,10\%$, $n=18$) і значна частина мала нормальне згинання — $23,61 \pm 5,01\%$ ($n=17$). У 4 пацієнтів ($5,56 \pm 2,70\%$) рухова активність характеризувалася наявністю розгинальних рухів. У більш як половини всіх пацієнтів ($58,33 \pm 8,22\%$, $n=21$), наслідком травми яких у подальшому була смерть, при госпіталізації моторна реакція була відсутня. Рухова активність у близько двох третин пацієнтів із подальшим станом «помірної інвалідизації» та «відновлення» ($64,29 \pm 9,06\%$, $n=18$) при госпіталізації характеризувалася як «нормальне згинання».

У половини пацієнтів ($51,39 \pm 5,89\%$, $n=37$) при госпіталізації реакція зіниць на світло була присутня, у 16 травмованих ($22,22 \pm 4,90\%$) реагувала на світло лише одна зіниця та у 19 хворих ($26,39 \pm 5,19\%$) реакції на світло не було. Значна частина ($73,33 \pm 11,42\%$, $n=11$) пацієнтів, у яких при прибутті до стаціонару не було реакції зіниць на світло ($n=15$), у подальшому померла, у двох ($13,33 \pm 8,78\%$) розвинулася помірна інвалідизація, у одного ($6,67 \pm 6,44\%$) — значна інвалідизація та лише один ($6,67 \pm 6,44\%$) видужав.

Ознаки гіпоксії були відмічені у 9 пацієнтів ($12,50 \pm 3,90\%$), а артеріальна гіпотензія мала місце у 27 хворих ($37,50 \pm 5,71\%$), так само як і травматичний субарахноїдальний крововилив серед пацієнтів з ТЧМТ. Серед пацієнтів, які в подальшому померли, гіпоксія мала місце у $19,44 \pm 6,60\%$ випадків ($n=7$), артеріальна гіпотензія — у $47,22 \pm 8,32\%$ випадків ($n=17$), а травматичний субарахноїдальний крововилив — у $41,67 \pm 8,22\%$ випадків ($n=15$). Артеріальна гіпотензія була зафіксована лише у двох осіб ($20,00 \pm 12,65\%$), які в подальшому відновилися (одужали), тоді як ознак гіпоксії та травматичного субарахноїдального крововиливу в пацієнтів цієї групи не спостерігалось.

КТ дослідження проводили за допомогою комп'ютерного томографа General electric Dual, режим сканування покроковий, товщина зрізу 5 або 7 мм, ефективна доза опромінення — 1,5 мЗв. Це допомогло провести стратифікацію

ТЧМТ на шість груп: «Дифузне ушкодження» (від I до IV ступеня), «Неевакуйоване об'ємне ушкодження» та «Евакуйоване об'ємне ушкодження». Для цього використовували класифікацію дифузної та вогнищевої ЧМТ, запропоновану у 1991 р. L.F. Marshall [26], яка набула поширення й рекомендується з певними модифікаціями у вітчизняній нейроtraumatологічній літературі, зокрема в роботах Є.Г. Педаченка і співавт. [188] та Л.А. Дзяк і співавт. [25]. Аналіз передбачав оцінку стану мезенцефальної цистерни, ступеня зміщення серединних структур, наявності вогнищ з об'ємним ефектом. Вогнищами з об'ємним ефектом, за даними КТ, вважали патологічні вогнища високої або змішаної щільності об'ємом понад 25 см³. Наявність вогнища з об'ємним ефектом давала змогу розрізняти вогнищеву та дифузну травму. До дифузної травми належали 4 види ушкоджень. Дифузне ушкодження I виду — всі дифузні ушкодження головного мозку за відсутності змін за даними КТ; II виду — всі дифузні ушкодження зі збереженням мезенцефальної цистерни, зміщенням серединних структур, що не перевищувало 5 мм, відсутністю осередків ушкодження високої та змішаної щільності об'ємом понад 25 см³; III виду — дифузне ушкодження головного мозку з його набряком, стисненням або відсутністю мезенцефальної цистерни, зміщенням серединних структур на 0–5 мм, відсутністю ушкоджень високої та змішаної щільності об'ємом понад 25 см³; IV виду — дифузна травма з зміщенням структур від середньої лінії більше ніж на 5 мм, відсутністю ушкоджень високої та змішаної щільності понад 25 см³. Ушкодження речовини головного мозку з вогнищами високої та змішаної щільності об'ємом 25 см³ і більше відносили до вогнищевих ушкоджень головного мозку. Наведена класифікація дала змогу стратифікувати для подальшого аналізу пацієнтів із дифузними та вогнищевими ушкодженнями головного мозку після ЧМТ.

Аналіз даних КТ пацієнтів відповідно до класифікації Маршала дозволив виділити хворих із вогнищевими ушкодженнями головного мозку, яких було 54 (75,00±5,10%), і з дифузною травмою — 18 хворих (25,00±5,10%). У групах пацієнтів залежно від наслідків ЧМТ розподіл пацієнтів із вогнищевими та

дифузними ушкодженнями відповідно складав: у групі I «Смерть» (1 бал за ШНГ) — 28 (77,78±6,93%) і 8 (22,22±6,93%) хворих; у групі II «Значна інвалідизація» (3 бали за ШНГ) — 7 (87,50±11,69%) і 1 (12,50±11,69%) хворих; у групі III «Помірна інвалідизація» (4 бали за ШНГ) — 13 (72,22±10,56%) і 5 (27,78±10,56%) хворих; у групі IV «Відновлення» (5 балів за ШНГ) — 6 (60,00±15,49%) і 4 (40,00±15,49%) хворих (Додаток Г).

2.2. Характеристика методів діагностики біохімічних показників

Всім пацієнтам з ТЧМТ визначали наступні біохімічні показники: рівень нуклеїнових кислот, активність нуклеаз, перекисне окислення ліпідів, вміст L-аргініну, середніх молекул у сироватці венозної крові, кількість нітратів у сечі хворих. Імуноферментним методом визначали вміст нейронального білка S100B та білка UCH-L1 у сироватці крові [189].

2.2.1. Методика визначення нуклеїнових кислот

Нуклеїнові кислоти встановлювали за методом Р.Г. Цанаєва і П.Л. Маркова [190]. Метод базувався на роздільній двохвильовій спектрофотометричній діагностиці РНК і ДНК в периферійній крові. Сироватку крові (0,2 мл) суспензували в трихлороцтовій кислоті (5 мл 10% розчин), далі 30-тихвилинна експозиція на холоді з наступним 20-тихвилинним центрифугуванням при 4000 обертах/хв. Супернатант переливали в іншу пробірку, а осад відмивали декілька разів ацетоном (5 мл), етанолом (5 мл), спирт-ефіром (5 мл у співвідношенні 3:1), ефіром (5 мл), причому після кожного промивання проводилось центрифугування по 10 хвилин при 3000 обертах/хв. Далі осад просушували у термостаті при $t=37^{\circ}\text{C}$. Звільнивши осад від ліпідів, його покривали однонормальним їдким калієм (2 мл) і проводили гідроліз в термостаті при $t=37^{\circ}\text{C}$ протягом 18 годин.

Для виділення РНК до утвореного гідролізату додавали концентровану холодну HClO_4 (1 мл) і центрифугували 15 хвилин при 3000 об./хв, отримавши

супернатант, його обережно зливали в інші пробірки, а осад промивали 2 мл холодною однонормальною хлорною кислотою і знову центрифугували 15 хвилин при 3000 об./хв. Після чого отриманий супернатант з'єднували з попередньою надосадовою фракцією. Кінцевий вихід складав 5 мл. Вміст РНК в сироватці крові визначали після розведення: до її фракції (0,5 мл) додавали 3 мл води ($V=30$).

Для виділення ДНК до залишеного осаду додавали 3 мл однонормальної HClO_4 і прогрівали на водяній бані при $t=90^\circ\text{C}$ 30 хв. із наступним ще одним промиванням однонормальною HClO_4 (2 мл) та центрифугуванням, після охолодження, при 3000 об./хв 15 хвилин. ДНК досліджували без розведення ($V=30$).

Спектрофотометрію проводили при довжинах мінімуму поглинання РНК і ДНК — 285 і 282,5 нм та максимуму — 260 і 268 нм відповідно. Для підрахунку концентрації РНК та ДНК були використані наступні формули (2.2.1.1, 2.2.1.2) та коефіцієнт молекулярного поглинання фосфору:

$$\text{для Р ДНК} = 800 (\varepsilon_{\lambda_{\max}} - \varepsilon_{\lambda_{\min}}) V = \text{мг \% Р} \times 250 = \text{мкг/мл, або мг/мл (2.2.1.1)}$$

$$\text{для Р РНК} = 561 (\varepsilon_{\lambda_{\max}} \cdot \varepsilon_{\lambda_{\min}}) \cdot V = \text{мг \% Р} \times 250 = \text{мкг/мл, або мг/мл (2.2.1.2)}$$

де: Р — фосфор, ε — екстинція,

$\varepsilon_{\lambda_{\max}}$ — максимум поглинання ДНК/РНК,

$\varepsilon_{\lambda_{\min}}$ — мінімум поглинання ДНК/РНК;

V — об'єм екстракту (мл); 561 та 800 — відповідні коефіцієнти.

Контроль становив для ДНК = однонормальна HClO_4 , для РНК = 0,3 мл однонормального КОН + 4,7 однонормальної HClO_4 .

2.2.2. Методика визначення активності нуклеаз

Активність нуклеаз сироватки крові встановлювали модифікованими спектрофотометричними методами, а саме: для РНКаз — В.М. Коновець і А.П. Левицького [191], для ДНКаз — О.І. Самойлюк та ін. [192].

Для визначення активності лужної дезоксирибонуклеази робочий розчин субстрату готували перед самим дослідженням шляхом змішування розчину із ДНК селезінки великої рогатої худоби Олайнинського заводу “Реахім” (2 мг на 1 мл дистильованої води) з рівною кількістю 0,1 М розчину трисбуфера (рН — 7,2) та додаванням в отриманий буферний розчин іонів магнію (0,2035 мг $MgCl_2$ на 100 мл) як активатора. Для припинення ферментативної реакції та осадження непрореагованих білків додавали спиртово-магнієвий осаджувач у пропорціях: 10 мл 0,2 М розчину $MgCl_2$ + 5 мл H_2O + 85 мл етилового спирту. Далі 0,4 мл робочого розчину ДНК змішували з 0,1 мл сироватки і отриману суміш інкубували при $t=37^\circ C$ 4 години. Після цього поетапно додавали 1 мл спиртово-магнієвого осаджувача, охолоджували суміш одну годину в холодильнику, центрифугували 10 хвилин при 1500 об/хв. Надібравши 1 мл надосадової рідини до 2 мл дистильованої води визначали екстинцію утвореного розчину при довжині хвилі 260 нм в сантиметрових кюветках порівняно з контролем (у контрольну пробірку сироватку давали після інкубації та осаджування спиртово-магнієвим осаджувачем).

Активність кислої дезоксирибонуклеази визначали тим же методом, що й активність лужної ДНК-ази, але буфером був 0,2 М ацетатний розчин (рН — 6,0).

При розрахунку активності обох ДНК-аз використовували формулу (2.2.2.1):

$$A = \Delta E \times 3 \times n \times 1,5 / 0,1 \times T, \quad (2.2.2.1)$$

де A — активність ДНК-ази в одиницях на 1 мл сироватки (Е/мл),

ΔE — різниця екстинції контролю й дослідження,

n — розбавлення сироватки,

1,5 — об’єм суміші, мл (сироватка + субстрат + спиртово-магнієвий осаджувач),

T — час інкубації, хв.

Одиниця активності (О) ДНК-ази співвідноситься такій кількості ферменту, що каталізує приріст екстинції в 1 мл інкубаційної суміші на 1,0 за

довжини хвилі 260 нм при 1 хвилині інкубації та $t=37^{\circ}\text{C}$. Результат наочніше було показувати в міліодинаціях на мілілітр (МО/мл).

Визначення активності лужної і кислої РНК-аз проводили також за методикою В.М. Коновець і А.П. Левицького [191], використовуючи субстрати розчину попередньо очищеної дріжджової РНК (“Реакім” м. Олайне) в концентрації 1 мг/мл, приготовленого на 0,05 М трисбуфері (рН — 7,8) для лужної РНК-ази та на 0,2 М ацетат-буфері (рН — 6,0) — для кислої РНК-ази. Суміші з 0,1 мл сироватки та 0,4 мл кожного субстрату інкубували в термостаті 30 хв при $t=37^{\circ}\text{C}$. Після зупинки реакції шляхом додавання 1 мл спиртово-магнієвого осаджувача, суміш поетапно перемішували, охолоджували 1 годину в холодильнику, центрифугували 10 хвилин при 1500 об/хв та з’єднували її 1 мл надосадової рідини з 2 мл дистильованої води. Екстинцію встановлювали при довжині хвиль 260 нм в сантиметрових кюветках порівняно з контролем (аналогічно як при методиці ДНК-аз — у контрольну пробірку сироватку давали після інкубації та осаджування спиртово-магнієвим осаджувачем).

При розрахунку активності РНК-аз користувались формулою (2.2.2.2):

$$A = \Delta E \times n / K \times 0,1 \times T, \quad (2.2.2.2)$$

де A — активність РНК-ази в О/мл,

ΔE — різниця екстинції контролю і досліджу,

n — розбавлення сироватки,

0,1 — об’єм сироватки, T — час інкубації,

K — коефіцієнт переведення величини екстинції в мкг РНК (за калібровочною кривою від 10 до 320 мкг в пробі).

Одиницею активності (О) РНК-ази була така її кількість, яка розщеплює 1 мг РНК за 1 хв інкубації при $t=37^{\circ}\text{C}$. Активність РНК-ази вказували в МО/мл.

Сироватку розводили у 5 разів через порушення лінійної залежності її показників від рівня активності ферменту сироватки крові.

2.2.3. Методика визначення ПОЛ

Для вивчення показників перекисного окислення ліпідів використовували спектрофотометричний метод, який був запропонований Р.А. Тімірбулатовим і Є.І. Сєлезньовим [193].

Реакція ПОЛ, перебігаючи в гідрофобній частині біологічної структури, супроводжується хемілюмінесценцією та збільшенням вмісту продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Проте, колориметричний метод проведення тесту ПОЛ з тіобарбітуровою кислотою не має достатньої точності з причини слабкої інтенсивності забарвлення через незначну активність ПОЛ в тканинах. Із цієї причини використовують активацію ПОЛ іонами двовалентного заліза.

Робочу суміш готували шляхом змішування 0,3 мл сироватки з 10 молярним (мМ) фосфатним буфером в 125 мМ КСl, доводячи об'єм до 8 мл, далі поетапно додавали 0,5 мл 1 мМ розчину KMnO_4 (кінцева концентрація 0,06 мМ), через 10 хв — 0,5 мл 10 мМ розчину FeSO_4 (кінцева концентрація 0,55 мМ), через 10 хв у термостаті — повторно 0,5 мл 10 мМ розчину FeSO_4 і ще через 10 хв суміш була готова. Режим витримувався в межах $t=24^\circ\text{C}$.

Тест із тіобарбітуровою кислотою відбувався за схемою: перед кожним внесенням KMnO_4 і FeSO_4 та у кінці досліду з інкубованої суміші забирали проби по 0,5 мл. За допомогою 1 мл 20% розчину трихлороцтової кислоти, яка вступала в реакцію з тіобарбітуровою кислотою, проводили зупинку реакції ПОЛ. Далі у пробірку послідовно додавали 0,5 мл 1 NHCl , 1 мл 0,7% тіобарбітурової кислоти. Отриману суміш 20 хв тримали на водяній бані при $t=95^\circ\text{C}$, далі охолоджували, центрифугували 10 хв при 3000 об/хв та визначали оптичну густину надосадової рідини, зафарбованої в червоний колір, при довжині хвилі 535 нм на спектрофотометрі СФ-46 (Ленінград) порівняно з контрольною пробєю, яка не містила біологічного матеріалу. Для отримання результатів користувались величиною оптичної густини.

2.2.4. Методика визначення концентрації середніх молекул

При визначенні концентрації середніх молекул в сироватці крові користувались скринінговим методом, запропонованим Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатовою [158].

Сироватку крові пацієнта обробляли 10% розчином трихлороцтової кислоти в співвідношенні 1:0,5 із подальшим центрифугуванням при 3000 об/хв 30 хв. Далі здійснювали детекцію надосаду, який був звільнений від грубодисперсних білків, після попереднього розведення (4,5 мл дистилляту додавали до 0,5 мл надосадової рідини). Вимірювання здійснювалось на спектрофотометрі при довжині хвилі 254 нм. Рівень середніх молекул вимірювали в умовних одиницях (у.о.), щоб були рівні показникам екстинкції.

2.2.5. Методика визначення аргініну

При визначенні аргініну в сироватці крові проводилась реакція з α -нафтолом, запропонована К.Н. Веремєнко, О.П. Голобродько та А.І. Кижим [194]. Розчин забарвлювався в червоний колір у присутності NaOCl або NaOBr. Не вступав в реакцію гуанідін і креатинін.

Для проведення аналізу 0,5 мл сироватки крові додавали до 0,5% розчину трихлороцтової кислоти із наступним центрифугуванням при 3000 об./хв 10-15 хв. Далі поетапно 0,5 мл надосадової рідини із розчином NaOH (1 мл 5%), розчином α -нафтолу у спирті (0,05 мл 0,2%), гіпобромідним реактивом (0,05 мл) та розчином сечовини (0,2 мл 10%) розводили дистильованою водою до 4 мл. Через 20 хв оцінювали результати на спектрофотометрі при довжині хвилі 500 нм. Знімали у порівнянні з контролем.

Калібровку для визначення активності аргініну проводили наступним чином, знаючи, що молекулярна вага аргініну складає 174,2: за стандарт брали хлорид аргініну чи солянокислий аргінін і розводили його 60,5 мг у 50 мл води. До складу 1 мл даного розчину входить 1000 мкг аргініну. Далі 1 мл (концентрація

1000 мкг) розчину доводили до 10 мл H_2O (кінцева концентрація 100 мкг (γ)), 1 мл (100 мкг) розчину — до 10 мл H_2O (концентрація 10 мкг (γ)), 1 мл (10 мкг) розчину — до 10 мл H_2O (концентрація 1 мкг (γ)), 0,5 мл (1 мкг) розчину — до 10 мл H_2O (концентрація 0,5 мкг (γ)). У всі розведення вносили по 1 мл NaOH , 0,05 мл α -нафтолу, 0,05 мл гіпобромідного розчину, 0,2 мл сечовини та доводили водою до 4 мл, протягом 20 хвилин знімаючи на спектрофотометрі СФ-46 (Ленінград) при довжині хвилі 500 нм порівнюючи з контролем на реактивах.

Перехід одиниць екстинції в одиниці СІ проводили за калібрувальним графіком, який малювали за даними з обробки даних розведень розчинів хлориду аргініну ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3$). Калібровку дублювали 10 разів по три паралелі, виводили середнє та будували графік калібровки.

2.2.6. Методика визначення нітратів

Для встановлення нітратів у сечі ми використовували фотометричний метод, який був запропонований П.П. Голіковим зі співавт. [160]. У центрифужній пробірці розмішували 2 мл розведену десятикратно сечу із 2 мл 40% оцтової кислоти та 50 мг реактиву Грісса. У подальшому пробірку з розчином поетапно струшували протягом однієї хвилини, через 5 хв центрифугували при 3000 об./хв протягом 10–15 хв. У відфільтрованому центрифугаті визначали екстинцію при довжині хвилі 520–540 нм та 700 нм порівнюючи із контролем на реактиви в кюветах з робочими гранями 1 см. Контроль на реактиви обробляли так само, тільки додавали воду замість сечі (колір рожевий, стійкий до 1 години). Результати обчислювали за калібрувальним графіком. У сушильній шафі NaNO_2 сушили до постійної ваги протягом трьох днів. Знаючи, що молекулярна маса NaNO_2 є 69, до кожного з розведень вносили оцтову кислоту (2 мл 40 %) і реактив Грісса (50 мг), струшували одну хвилину і через 5 хвилин центрифугували 15-20 хвилин при швидкості 3000 об/хв. Після фільтрування центрифугату знімали екстинцію при 520-540 нм порівнюючи з контролем на реактиви. Одиниці екстинції у одиниці

СІ переводили за калібрувальним графіком, який будували за даними вимірювання розчинів NaNO_3 із заданою концентрацією. Калібрування повторювали 10 разів із 3 паралелями. За середнім значенням будували графік.

2.3. Визначення концентрації біомаркерів ЧМТ UCH-L1 та S100B у сироватці крові

Рівень білків S100B та UCH-L1 визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів виробництва «Sigma-Aldrich» (USA). Дослідні та контрольні зразки попередньо розводили та вносили у планшет, покритий специфічними антитілами по 100 мкл. Інкубували протягом 2,5 год. при кімнатній температурі. Розчин видаляли та 4 рази відмивали фосфатним буфером і вносили по 100 мкл біотинових антитіл, розведених у концентрації, рекомендованій фірмою-виробником та інкубували протягом 1 год при кімнатній температурі. Далі розчин видаляли та 4 рази відмивали фосфатним буфером і вносили по 100 мкл HPR-стрептавідинового розчину, розведеного в концентрації, рекомендованій фірмою-виробником. Кон'югант інкубували протягом 45 хв при температурі 24°C; після чого відмивали 4 рази фосфатним буфером. Надалі в кожну лунку планшета вносили по 100 мкл ферментного субстрату (3,3',5,5' тетрамитилбензидину в буферному розчині). Зупиняли реакцію через 20 хв додаванням 50 мкл 0,2 М H_2SO_4 . Рівень білків визначали методом спектрофотометрії на імуноферментному аналізаторі «Immunochem» (USA), вимірюючи оптичну густину при довжині хвилі 450 нм і виражали в нг/мл.

Як ми зазначали, результати дослідження біомаркерів ЧМТ порівнювалися з відповідними даними крові 10 умовно здорових донорів. Вік донорів складав від 27 до 51 років, жінок було 3 (30,0%), чоловіків — 7 (70,0%). Білок UCH-L1 у сироватці крові донорів не був визначений жодного разу, що підтверджує наявну в літературі інформацію про високу специфічність цього маркера ушкоджень нейронних клітин. Білок S100B був виявлений у крові 4 донорів із 10 в концентраціях 0,04 ng/ml, 0,06 ng/ml, 0,06 ng/ml і 0,03 ng/ml, які

були на декілька порядків меншими за дані пацієнтів із ТЧМТ, включених до нашого дослідження (див. результати в розділах 3 і 4). Це дало нам змогу зробити висновок про практичну відсутність білків UCH-L1 і S100B у периферичній крові в нормі й не провадити статистичних порівнянь із контрольною групою (умовно здоровими донорами) в нашому дослідженні.

2.4. Прогнозування наслідків ЧМТ за допомогою онлайн-калькулятора прогнозу IMPACT

Для оцінки прогностичної ефективності досліджуваних показників біохімічних біомаркерів ЧМТ білків UCH-L1 та S100B одержані результати порівнювалися з результатами прогнозування за даними калькулятора IMPACT.

Prognostic calculator

Based on extensive prognostic analysis the IMPACT investigators have developed prognostic models for predicting 6 month outcome in adult patients with moderate to severe head injury (Glasgow Coma Scale ≤ 12) on admission. By entering the characteristics into the calculator, the models will provide an estimate of the expected outcome at 6 months. We present three models of increasing complexity (Core, Core + CT, Core + CT + Lab). These models were developed and validated in collaboration with the CRASH trial collaborators on large numbers of individual patient data (the IMPACT database). The models discriminate well, and are particularly suited for purposes of classification and characterization of large cohorts of patients. Extreme caution is required when applying the estimated prognosis to individual patients.

Prediction models for 6 month outcome after TBI

Admission Characteristics	Value
Core	
Age (14-99 years)	<input type="text"/>
Motor Score	[Select] v
Pupils	[Select] v
Core+CT	
Hypoxia	[Select] v
Hypotension	[Select] v
CT Classification	[Select] v
tSAH on CT	[Select] v
Exdural mass on CT	[Select] v
Core+CT+Lab	
Glucose (3-20 mmol/L)	<input type="text"/> mmol/L v
Hb (6-17 g/dL)	<input type="text"/> g/dL v

Calculate Reset

IMPACT

Prognostic models in TBI

- Clinical Practice**
 - informing relatives
 - support treatment decisions
 - allocating resources
- Research**
 - Classification
 - adjust for baseline characteristics
 - ordinal analyses
 - strong dichotomy
 - proportional odds model
 - Clinical trials
- Quality assessment of health-care delivery**

Рис. 2.4.1. Інтерфейс онлайн-калькулятора наслідків ЧМТ IMPACT з полями для введення показників.

Принципи обчислення прогнозу наслідків в індивідуального пацієнта з ЧМТ за допомогою калькулятора ІМРАСТ докладно викладено в огляді літератури (див. розділ 1 дисертації). Калькулятор працює онлайн за інтернет-адресою <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc#calcreresults> (рис. 2.4.1).

Він має нескладний інтерфейс, який передбачає введення таких показників: вік, руховий компонент ШКТ, реакція зіниць на світло, наявність ознак гіпоксії, наявність артеріальної гіпотензії, КТ ознаки дифузних та вогнищевих ушкоджень головного мозку відповідно до критеріїв КТ-класифікації ЧМТ Маршала; наявність субарахноїдального крововиливу на КТ; наявність епідурального об'ємного утворення (гематоми) на КТ; концентрація глюкози крові; концентрація гемоглобіну крові).

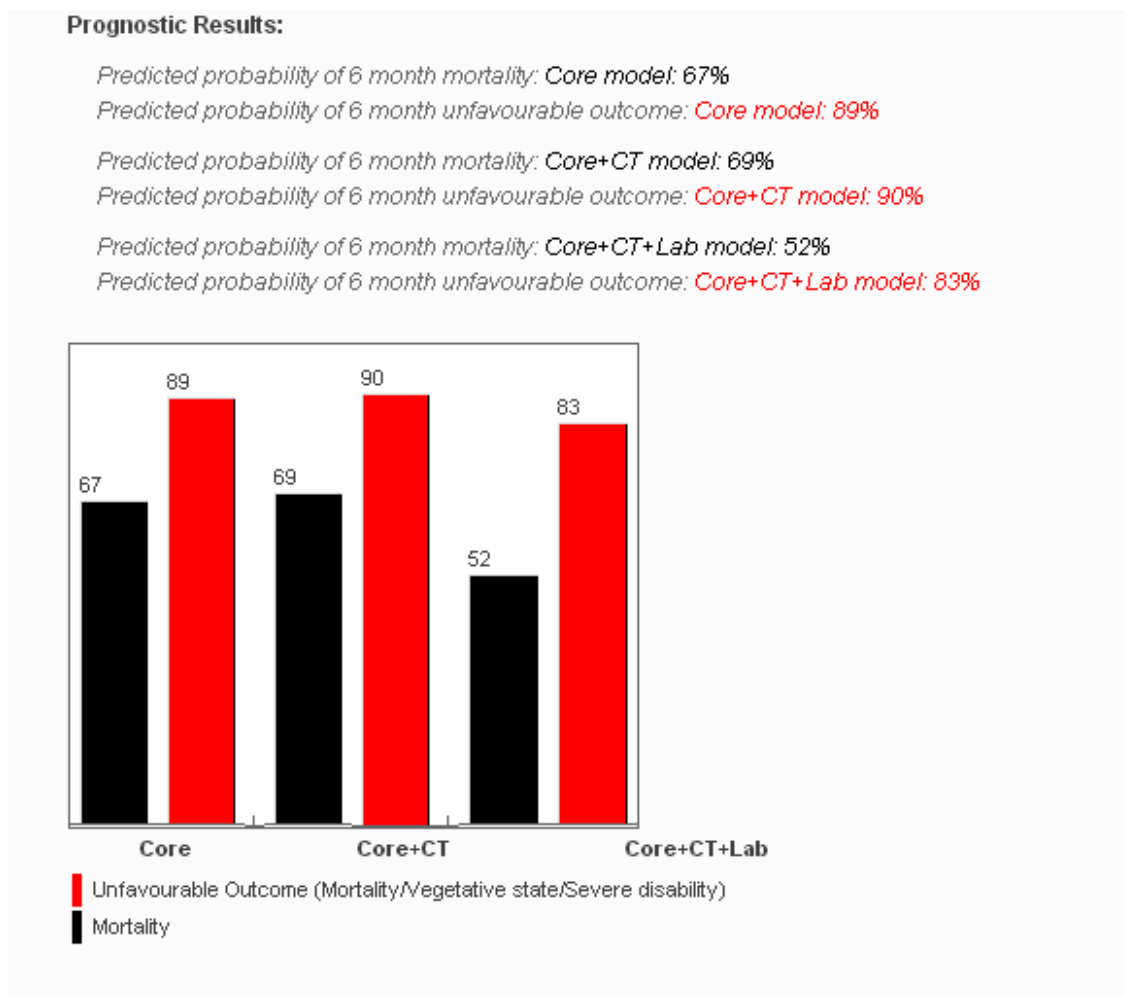


Рис. 2.4.2. Інтерфейс онлайн-калькулятора наслідків ЧМТ ІМРАСТ з результатами обчислення прогнозу наслідків травми.

Результати обчислення прогнозу виводяться на екран у вигляді шести діаграм чорного й червоного кольору (приклад показано на рис. 2.4.2).

Діаграми чорного кольору демонструють вірогідність смерті пацієнта, виражену в процентах, розраховану відповідно до центральної (Core), розширеної (Core+CT) та лабораторної (Core+CT+ Lab) моделей калькулятора (детальніше див. огляд літератури в розділі 1). Діаграми червоного кольору відображають результати прогнозування несприятливого наслідку ЧМТ, тобто сумарно смерті, вегетативного стану та значної інвалідизації (бали 1-3 за ШНГ), так само обчислені відповідно до центральної, розширеної та лабораторної моделей калькулятора ІМРАСТ.

2.5. Статистичні методи дослідження

Для аналізу результатів дослідження нами використано методи варіаційної статистики. Проведено аналіз частотних характеристик (у %) для якісних досліджуваних параметрів. Для кількісних даних нами проведено розрахунок середніх рівнів показників з оцінкою їх варіабельності та статистичної значимості — середня арифметична (M), середньоквадратичне відхилення, середня похибка середньої величини (m) та довірчі інтервали.

Порівняльний аналіз з оцінкою статистичної значимості різниці між порівнюваними групами при порівнянні частотних характеристик (якісних ознак) проводився з використанням критерія χ^2 - квадрат. В окремих випадках для порівняння параметрів, що рідко виявлялись в досліджуваних групах (мале число пацієнтів в підгрупах — 5 і менше) для оцінки значимості міжгрупової різниці за частотними розподілами використовувався критерій Фішера. Порівняльний аналіз кількісних параметрів проведено з використанням як параметричних (t -test), так і непараметричних критеріїв (Kruskal-Wallis test та Mann-Whitney test). Паралельна оцінка за параметричними та непараметричними критеріями проведена з метою додаткового контролю

статистичної оцінки результатів дослідження та однозначності трактування результатів.

Для побудови прогностичної моделі виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (смерті або несприятливого результату) нами застосовано метод логістичної регресії.

Для оцінки прогностичної ефективності досліджуваних показників ми застосували метод ROC-аналізу, що передбачав аналіз ROC з розрахунком площі під кривою (Area Under the Curve, AUC) та визначенням порогового значення (optimal cut-off value) відповідного показника для прогнозу результату певного лікування. При цьому для визначення діагностичної (прогностичної) значимості порогових рівнів досліджуваних біохімічних показників проводили розрахунок наступних параметрів: чутливість, специфічність, прогностична точність. Для всіх вказаних характеристик визначався довірчий інтервал та проведена перевірка їх статистичної значимості на рівні не нижче 95 %.

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Аналіз даних проводився з використанням пакету статистичного аналізу Stata 12.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ВИЯВІВ УРАЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ (S00-S09)

3.1. Наслідки отриманих травм голови в пацієнтів КМКЛШМД

Усіх пацієнтів, у залежності від результатів лікування та наслідків для здоров'я, через шість місяців (180 днів) було розділено на чотири групи: I — «Смерть» — увійшли 36 пацієнтів, яким не вдалось врятувати життя і які внаслідок отриманих травм померли; II — «Значна інвалідизація» — 8 пацієнтів, які залишились зі значними неврологічними ушкодженнями; III — «Помірна інвалідизація» — 18 пацієнтів, які повністю не відновили своєї працездатності; IV — «Відновлення (одужання)» — увійшло 10 пацієнтів, які в результаті проведеного лікування стали працездатними і повернулись до повноцінного життя (таблиця додатку В).

Тривалість госпіталізації у всіх пацієнтів II-IV груп була в середньому від $24,22 \pm 8,33$ днів (група «Відновлення») до $60,00 \pm 20,32$ днів (група «Значна інвалідизація»), тоді як у пацієнтів I групи вона значно різнилась і була у більшості пацієнтів ($80,56 \pm 6,60\%$) до 20 днів (в середньому $15,83 \pm 3,89$ днів), що підтверджено критерієм Стьюдента зі ступенем вірогідності більше 95,5%.

У результаті аналізу встановлена пряма залежність між віком пацієнтів та ймовірністю одужання ($p < 0,05$): чим молодший вік, тим більші шанси на одужання й навпаки, чим старший вік, тим більша ймовірність тяжких наслідків чи смерті (прямий сильний кореляційний зв'язок 0,88 при $p < 0,05$).

А отже, середній вік пацієнтів у IV групі «Відновлення» був наймолодший і складав $35,10 \pm 13,88$ років (від 19 до 65 років), у III групі «Помірної інвалідизації» — $40,17 \pm 14,58$ років (від 18 до 75 років), у II групі «Значної інвалідизації» — $42,13 \pm 14,50$ роки (від 20 до 69 років), та в I групі «Смерть» — $45,33 \pm 15,37$ років (від 18 до 76 років).

Із 7 жінок, які отримали ЧМТ, померло 4, 1 увійшла в групу «Значної інвалідизації» та 2 — в групу «Помірної інвалідизації». Серед чоловіків ($n=65$) у результаті отриманих важких черепно-мозкових травм половина померла ($49,23\pm 6,20\%$, $n=32$), 7 ($10,77\pm 3,84\%$) у групі «Значної інвалідизації», 16 — у «Помірній інвалідизації» ($24,62\pm 5,34\%$, $n=18$) та 10 видужало ($15,38\pm 4,48\%$).

Серед тих, хто помер, більшість отримала травми в результаті падіння або ДТП — по $36,11\pm 8,01\%$ ($n=13$). У $25,00\pm 7,22\%$ ($n=9$) випадків причина травми не була встановлена та в однієї особи смерть наступила в результаті застосованої до неї агресії. До II групи «Значна інвалідизація» увійшли пацієнти, які в більшості отримали травми в результаті падіння ($50,00\pm 17,68\%$) або ($37,50\pm 17,12\%$) з невідомих причин та була одна жертва агресії ($12,50\pm 11,69\%$). Помірну інвалідизацію спричинили травми через падіння ($33,33\pm 11,11\%$), невідомі причини ($27,78\pm 10,56\%$) та ДТП ($22,22\pm 9,80\%$). У $16,67\pm 8,78\%$ ці пацієнти були жертвами агресії. Значно частіше видужували хворі із травмами через падіння ($50,00\pm 15,81\%$), дещо менше через ДТП ($30,00\pm 14,49\%$) та по 1 випадку — через наслідків нападів та інші причини (по $10,00\pm 9,49\%$).

3.2. Оцінка стану пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою за шкалою коми Глазго (Glasgow Coma Scale)

Було виведено сумарні показники за всіма трьома тестами (реакції зіниць, вербальної та моторної реакції), розподіливши всіх пацієнтів даного дослідження поміж семи станами, відповідно до отриманих балів, що зображено у таблиці додатку Г та на рис. 3.2.1.

При розгляді даних за шкалою коми Глазго загальний середній бал ШКГ серед усіх чотирьох груп наслідків травм був $5,76\pm 0,18$ балів. Не перевищував шести балів середній бал ШКГ у двох групах — «Значної інвалідизації» ($5,88\pm 0,35$) та «Смерті» ($5,11\pm 0,25$). Значно вищим середній бал ШКГ був у групах «Помірної інвалідизації» — $6,39\pm 0,36$ балів ($p<0,05$ у порівнянні з групою

«Смерть») та «Відновлення» — $6,90 \pm 0,35$ балів ($p < 0,01$ у порівнянні з групою «Смерть» та $p < 0,05$ — з групою «Значна інвалідизація»). Серед станів за шкалою коми Глазго чільне місце посідають пацієнти, які перебували на момент первинного дослідження в глибокій комі-II — $29,17 \pm 5,36\%$ з числа всіх пацієнтів із тяжкими травмами голови. Значну частину склали пацієнти в стані коми-I — $27,78 \pm 5,28\%$ і пацієнти, які поступали у стані сопору, а на момент забору матеріалу були в стані коми-I — $23,61 \pm 5,01\%$. Найменше було пацієнтів у крайніх станах – позамежної коми-III ($8,33 \pm 3,26\%$) та коми II-III ($11,11 \pm 3,70\%$).

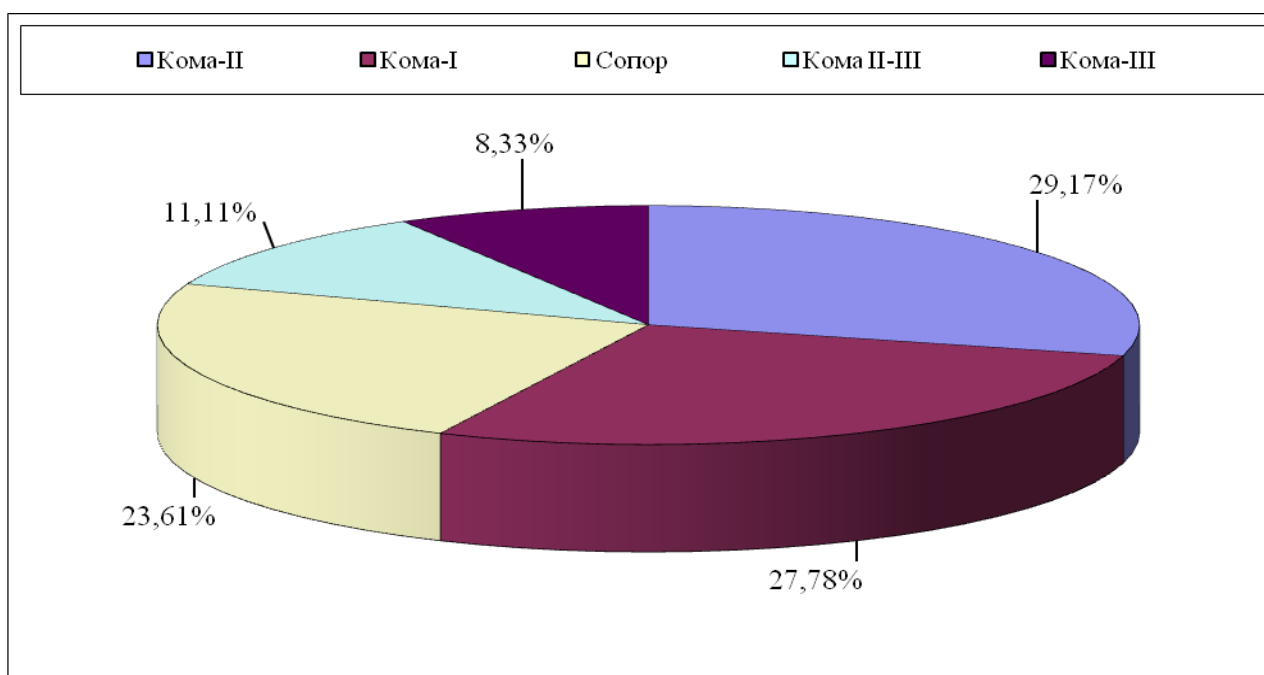


Рис. 3.2.1. Структура розподілу пацієнтів за станами відносно ШКГ (%).

Аналізуючи групу пацієнтів, які померли від отриманих травм (більшість з них померли в терміні від першої доби до 19 доби після госпіталізації) бачимо, що більше третини всіх пацієнтів були доставлені в стані глибокої коми-II ($33,33 \pm 7,86\%$). Вагома частка пацієнтів була у помірній комі-I ($22,22 \pm 6,93\%$), позамежній комі-III та комі II-III (по $16,67 \pm 6,21\%$). Лише чотири пацієнти ($11,11 \pm 5,24\%$) були в стані сопору.

До групи «Значної інвалідизації» увійшли пацієнти у трьох станах за ШКГ: четверо хворих ($50,00 \pm 17,68\%$) у стані помірної коми-I, троє ($37,50 \pm 17,12\%$) у коми-II та один ($12,50 \pm 11,69\%$) у сопорі.

У групі «Помірної інвалідизації» стани за ШКГ розподілились наступним чином: найбільше було пацієнтів у стані сопору ($44,44 \pm 11,71\%$), третина була в стані коми-II ($27,78 \pm 10,56\%$). Значно менше пацієнтів поступали в коми-I ($16,67 \pm 6,71\%$) та коми-II-III ($11,11 \pm 7,41\%$).

Через контрольний термін у шість місяців було зафіксовано відновлення стану здоров'я в десяти пацієнтів, з яких половина ($50,00 \pm 15,81\%$) поступали у помірній коми-I, четверо ($40,00 \pm 15,49\%$) — у сопорі та один ($10,00 \pm 9,49\%$) — у коми-II. Не було жодного пацієнта з відновленням, який би поступив у стані глибоких ком II-III і III.

3.3. Аналіз стану пацієнтів із ТЧМТ за результатами інструментальних досліджень, у тому числі комп'ютерної томографії

Ознаки гіпоксії були відмічені у 9 пацієнтів ($12,50 \pm 3,90\%$), а артеріальна гіпотензія мала місце у 27 хворих ($37,50 \pm 5,71\%$), так само як і травматичний субарахноїдальний крововилив серед пацієнтів з ТЧМТ (рис.3.3.1).

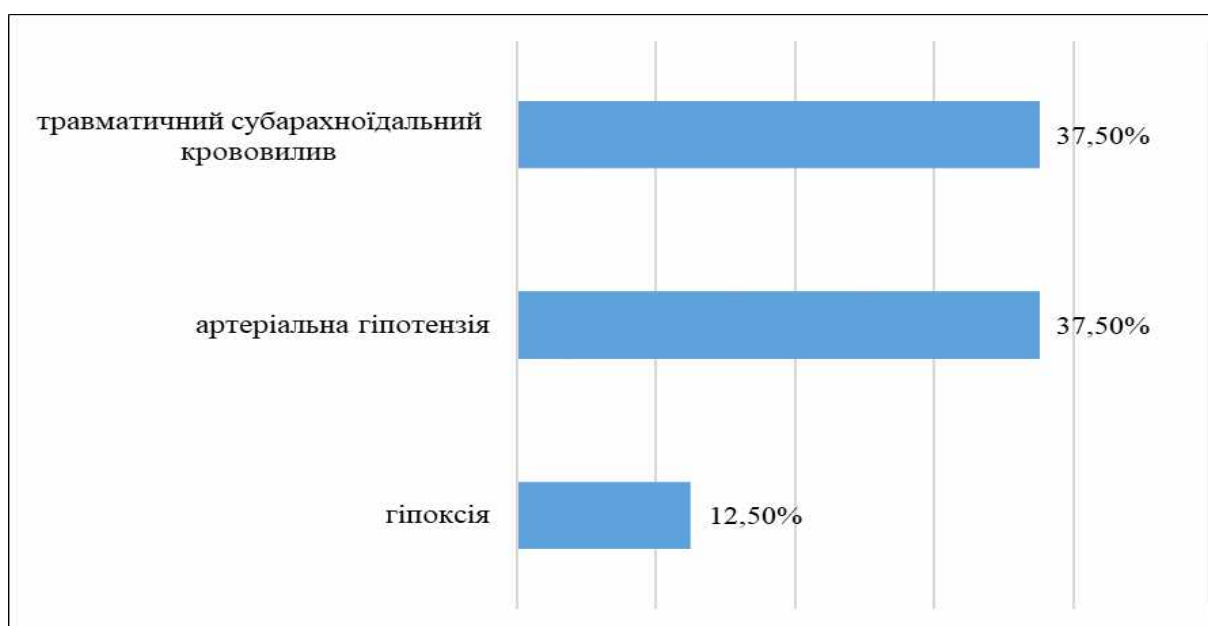


Рис. 3.3.1. Структура розподілу пацієнтів із ТЧМТ за станами гіпоксії, артеріальної гіпотензії та травматичного субарахноїдального крововиливу (%).

Серед пацієнтів, які в подальшому померли, гіпоксія мала місце у $19,44 \pm 6,60\%$ випадків ($n=7$), артеріальна гіпотензія — у $47,22 \pm 8,32\%$ випадків ($n=17$), а травматичний субарахноїдальний крововилив — у $41,67 \pm 8,22\%$ випадків ($n=15$) (табл. 3.3.1).

У травмованих із наступною значною інвалідизацією в $62,50 \pm 17,12\%$ випадків ($n=5$) спостерігався травматичний субарахноїдальний крововилив, у $50 \pm 17,68\%$ ($n=4$) була відмічена артеріальна гіпотензія та у $12,5 \pm 11,69\%$ — гіпоксія ($n=1$).

Таблиця 3.3.1

Питома вага (%) станів гіпоксії, артеріальної гіпотензії та травматичного субарахноїдального крововиливу серед пацієнтів відповідних груп наслідків лікування

Наслідки лікування через 6 місяців	Гіпоксія ($n=9$)		Артеріальна гіпотензія ($n=27$)		Травматичний субарахноїдальний крововилив ($n=27$)	
	абс. дані	$P \pm m_p, \%$	абс. дані	$P \pm m_p, \%$	абс. дані	$P \pm m_p, \%$
Смерть ($n=36$)	7	$19,44 \pm 6,60$	17	$47,22 \pm 8,32$	15	$41,67 \pm 8,22$
Значна інвалідизація ($n=8$)	1	$12,5 \pm 11,69$	4	$50,00 \pm 17,68$	5	$62,50 \pm 17,12$
Помірна інвалідизація ($n=18$)	1	$5,56 \pm 5,40$	4	$22,22 \pm 9,80$	7	$38,89 \pm 11,49$
Відновлення (одужання) ($n=10$)	0	$0,00 \pm 0,00$	2	$20,00 \pm 12,65$	0	$0,00 \pm 0,00$

Серед осіб із подальшою помірною інвалідизацією, так само як і при значній, найбільше було пацієнтів із травматичним субарахноїдальним крововиливом — $(38,89 \pm 11,49\%)$, а найменше — із гіпоксією $(5,56 \pm 5,40\%)$.

У групі пацієнтів, які в подальшому одужали, артеріальна гіпотензія була зафіксована у двох осіб $(20,00 \pm 12,65\%)$, тоді як ознак гіпоксії та травматичного субарахноїдального крововиливу в пацієнтів цієї групи не спостерігалось.

Гіпоксія ($n=9$) була однією з імовірних причин майбутньої смерті сімох пацієнтів $(77,78 \pm 13,86\%)$ та у двох спричинила значну та помірну інвалідизацію (по $11,11 \pm 10,48\%$).

Артеріальна гіпотензія ($n=27$) спостерігалась у пацієнтів всіх чотирьох груп наслідків лікування із наступним розподілом: «Смерть» — $62,96 \pm 9,29\%$, «Значна інвалідизація» та «Помірна інвалідизація» — по $14,81 \pm 6,84\%$ та «Відновлення» — $7,41 \pm 5,04\%$.

Травматичний субарахноїдальний крововилив ($n=27$) найчастіше зустрічався серед пацієнтів, які в подальшому померли — у $55,56 \pm 9,56\%$ випадків, а також у $25,93 \pm 8,43\%$ пацієнтів із наступною помірною інвалідизацією та у $18,52 \pm 8,43\%$ — зі значною інвалідизацією.

У роботі проводились обстеження пацієнтів за допомогою комп'ютерної томографії, що допомогло провести систематизацію ТЧМТ за класифікацією Маршала (розділ 2) на шість груп у порядку зростання важкості стану: «Дифузне ушкодження» — від I до IV, вогнищеві «Неевакуйоване об'ємне ушкодження» та «Евакуйоване об'ємне ушкодження» (рис. 3.3.2).

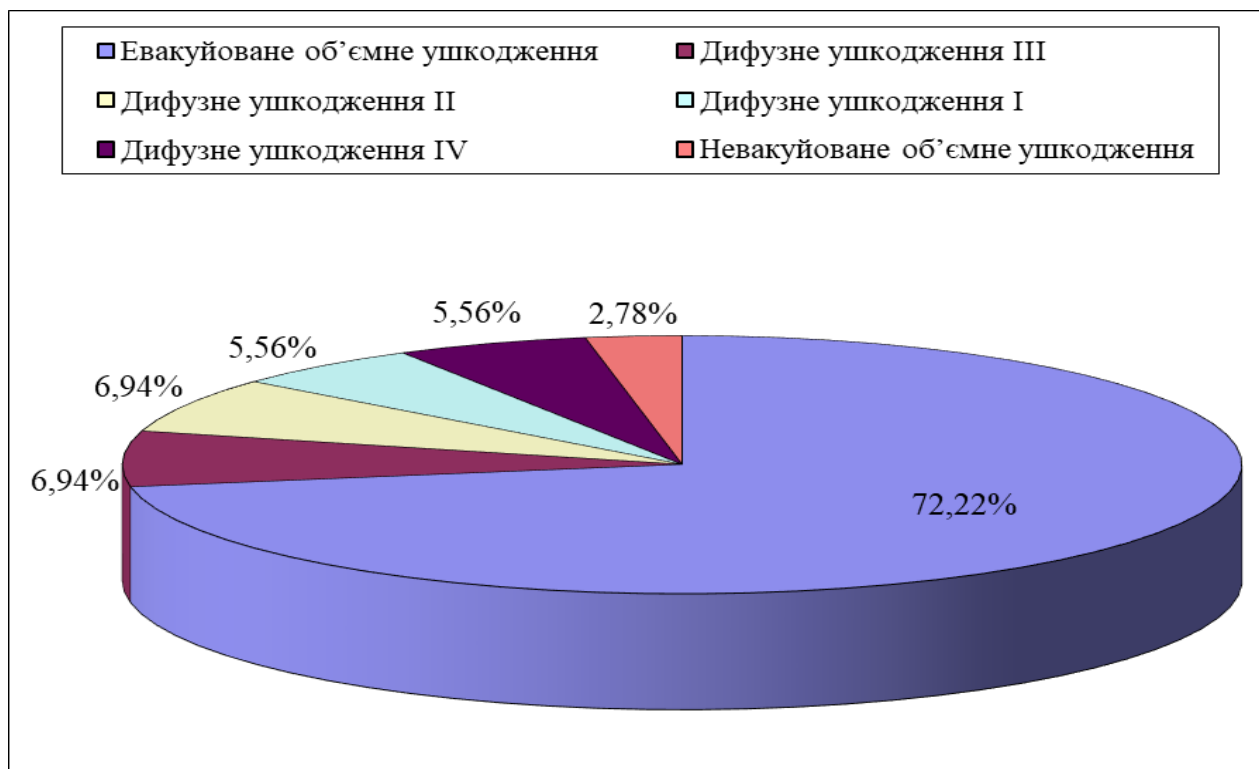


Рис. 3.3.2. Структура розподілу пацієнтів з ТЧМТ за класифікацією Маршала (за даними КТ) (%).

Аналіз даних КТ пацієнтів відповідно до класифікації Маршала дозволив виділити хворих із вогнищевими ушкодженнями головного мозку, яких було 54 ($75,00 \pm 5,10\%$), і з дифузною травмою — 18 хворих ($25,00 \pm 5,10\%$). У групах пацієнтів залежно від наслідків ЧМТ розподіл пацієнтів із вогнищевими та дифузними ушкодженнями відповідно складав: у групі I «Смерть» (1 бал за ШНГ) — 28 ($77,78 \pm 6,93\%$) і 8 ($22,22 \pm 6,93\%$) хворих; у групі II «Значна інвалідизація» (3 бали за ШНГ) — 7 ($87,50 \pm 11,69\%$) і 1 ($12,50 \pm 11,69\%$) хворих; у групі III «Помірна інвалідизація» (4 бали за ШНГ) — 13 ($72,22 \pm 10,56\%$) і 5 ($27,78 \pm 10,56\%$) хворих; у групі IV «Відновлення» (5 балів за ШНГ) — 6 ($60,00 \pm 15,49\%$) і 4 ($40,00 \pm 15,49\%$) хворих.

Вагома частина пацієнтів ($72,22 \pm 5,28\%$, $n=52$) із ТЧМТ мала вогнищеве евакуйоване об'ємне ушкодження, тоді як решта ушкоджень представлено в незначних величинах: по п'ять пацієнтів ($6,94 \pm 3,00\%$) мали дифузне ушкодження II та III ступенів, та, по чотири пацієнта ($5,56 \pm 2,70\%$) — дифузні

ушкодження I та IV ступенів і два пацієнта ($2,78 \pm 1,94\%$) — неевакуйоване об'ємне ушкодження.

Серед пацієнтів, які в подальшому померли, черепно-мозкові травми за класифікацією Маршала були рейтинговані наступним чином: у 28 пацієнтів ($77,78 \pm 6,93\%$) було евакуйоване об'ємне ушкодження, у чотирьох ($11,11 \pm 5,24\%$) — дифузне ушкодження IV ступеня, у трьох ($8,33 \pm 4,61\%$) — дифузне ушкодження III ступеня та один пацієнт ($2,78 \pm 2,74\%$) мав дифузне ушкодження II ступеня. Жодний із пацієнтів з групи «Смерть» не мав дифузного ушкодження I ступеня та неевакуйованого об'ємного ушкодження (таблиця додатку Г).

У групі «Значної інвалідизації» також найбільше було евакуйованих об'ємних ушкоджень мозку — $87,50 \pm 11,69\%$ випадків ($n=7$) та один випадок ($12,50 \pm 11,69\%$) дифузного ушкодження II ступеня. Інші ступені ушкоджень в цій групі не були діагностовані.

Помірна інвалідизація залишилась у більшості пацієнтів, які мали евакуйоване об'ємне ушкодження ($72,22 \pm 10,56\%$, $n=13$), а також у двох пацієнтів (по $11,11 \pm 7,41\%$) із дифузним ушкодженням II чи III ступенів та в одного пацієнта ($5,56 \pm 5,40\%$) із дифузним ушкодженням I ступеня. Решта ушкоджень у пацієнтів цієї групи не реєструвались.

Відновлення наступило в чотирьох пацієнтів ($40,00 \pm 15,49\%$) із евакуйованим об'ємним ушкодженням, у трьох ($30,00 \pm 14,49\%$) — із дифузним ушкодженням I ступеня, у двох пацієнтів ($30,00 \pm 14,49\%$) — із неевакуйованим об'ємним ушкодженням та у одного пацієнта ($10,00 \pm 9,49\%$) — із дифузним ушкодженням II ступеня.

У пацієнтів із евакуйованим об'ємним ушкодженням ($n=52$) смерть наступила у 28 випадках ($53,85 \pm 6,91\%$), помірна інвалідизація — у 13 випадках ($25,00 \pm 6,00\%$), значна інвалідизація — у семи ($13,46 \pm 4,73\%$), відновлення — у чотирьох випадках ($7,69 \pm 3,70\%$). Невакуйоване об'ємне ушкодження у пацієнтів із ТЧМТ призвело до одужання двох пацієнтів.

Дифузне ушкодження IV ступеня було у чотирьох пацієнтів і призвело у подальшому до їх смерті.

Дифузне ушкодження III ступеня ($n=5$) в трьох пацієнтів ($60,00\pm 21,91\%$) спричинило смерть та у двох ($40,00\pm 21,91\%$) залишилась помірна інвалідизація.

Дифузне ушкодження II ступеня ($n=5$) мало наступні наслідки: у двох пацієнтів ($40,00\pm 21,91\%$) — «Помірна інвалідизація» та по одному пацієнту ($20,00\pm 17,89\%$) — «Смерть», «Значна інвалідизація» і «Відновлення».

Порівняно легке дифузне ушкодження I ступеня ($n=4$) призвело до помірної інвалідизації у одного пацієнта ($25,00\pm 21,65\%$) та одужання у трьох пацієнтів ($75,00\pm 21,65\%$).

Висновки до розділу 3

1. Тривалість госпіталізації у всіх пацієнтів II-IV груп із наслідками лікування (значна та помірна інвалідизації, одужання) була в середньому від $24,22\pm 8,33$ днів (група «Відновлення») до $60,00\pm 20,32$ днів (група «Значна інвалідизація»), тоді як у пацієнтів I групи вона значно різнилась ($p<0,05$) і була у більшості пацієнтів ($80,56\pm 6,60\%$) до 20 днів (в середньому $15,83\pm 3,89$ днів).

2. Установлена пряма залежність між віком пацієнтів та ймовірністю одужання: чим молодший вік, тим більші шанси на одужання й навпаки, чим старший вік, тим більша ймовірність тяжких наслідків чи смерті, про що свідчить прямий сильний кореляційний зв'язок $0,89$ при $p<0,05$.

3. Серед тих, хто помер, більшість отримала травми в результаті падіння або ДТП – по $36,11\pm 8,01\%$. До значної інвалідизації найчастіше призводило падіння ($37,5\pm 17,12\%$) або з невідомих причин ($50\pm 17,68\%$). Помірну інвалідизацію спричинили травми через падіння ($33,33\pm 11,11\%$), невідомі причини ($27,78\pm 10,56\%$) та ДТП ($22,22\pm 9,80\%$). Значно частіше видужували хворі із травмами через падіння ($50,00\pm 15,81\%$) та ДТП ($30,00\pm 14,49\%$).

4. Загальний середній бал ШКГ серед усіх чотирьох груп наслідків травм був $5,76 \pm 0,18$ балів. Не перевищував шести балів середній бал ШКГ у двох групах — «Значної інвалідизації» ($5,88 \pm 0,35$) та «Смерті» ($5,11 \pm 0,25$). Серед станів за шкалою коми Глазго чільне місце посідають пацієнти, які перебували на момент первинного дослідження в глибокій комі-II — $29,17 \pm 5,36\%$.

5. Ознаки гіпоксії були відмічені у $12,50 \pm 3,90\%$ пацієнтів, тоді як артеріальну гіпотензію та травматичний субарахноїдальний крововилив — у однакової кількості пацієнтів — по $37,50 \pm 5,71\%$ травмованих.

6. Вагома частина пацієнтів ($72,22 \pm 5,28\%$, $n=52$) із ТЧМТ мала вогнищеве евакуйоване об'ємне ушкодження, тоді як решта ушкоджень представлено у незначних величинах. Серед пацієнтів, які в подальшому померли, $77,78 \pm 6,93\%$ мали евакуйоване об'ємне ушкодження, $87,5 \pm 11,69\%$ пацієнтів групи «Значної інвалідизації», $72,22 \pm 10,56\%$ пацієнтів «Помірної інвалідизації» та у $40,00 \pm 15,49\%$ пацієнтів, що в подальшому одужали.

7. До чинників ризику, наявність яких у пацієнтів із ТЧМТ у подальшому може призвести до смерті, можна віднести — старший вік (старше 40 років), відносно малий термін госпіталізації (до 19 днів), середній бал ШКГ у межах п'яти, стан коми-III чи коми-II, наявність гіпоксії ($77,78 \pm 13,86\%$ померло) та евакуйованого об'ємного ушкодження ($53,85 \pm 6,91\%$ померло).

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Паєнок АВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ. Клініко-анамнестичні особливості виявів ураження у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Буковинський медичний вісник. 2016;20,4(80):203-207.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТА СЕЧІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

4.1. Порівняльний аналіз рівня глюкози та гемоглобіну у крові пацієнтів усіх груп із врахуванням наслідків лікування

Високий рівень глюкози з'являється у крові, окрім інших причин, і при подразненні ЦНС: крововиливі в мозок, травми. Специфічним для важких травм голови механізмом індукції вільнорадикальних процесів є звільнення іонів заліза з гемоглобіну, що призводить до зниження рівня останнього у таких пацієнтів [196, 197]. А тому ці показники є одними із значимих індикаторів ступеня важкості пацієнта після отриманих травм та подальшого прогнозу для його здоров'я та життя.

У більшості пацієнтів із ТЧМТ ($68,06 \pm 5,49\%$) рівень глюкози був вищий ($p < 0,01$) від максимального рівня норми, не тільки у цілому, але і у кожній групі наслідків лікування зокрема, із значеннями середнього рівня $7,64 \pm 0,85$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 4.1.1).

Так, найбільше пацієнтів ($69,39 \pm 6,58\%$, $n=34$) із критичними значення рівня глюкози в крові було серед тих, хто у подальшому мали несприятливі наслідки для життя, зокрема у групах «Смерть» ($77,78 \pm 6,93\%$) та «Значна інвалідизація» ($75,00 \pm 15,31\%$). Найменше пацієнтів із відхиленням від нормального рівня глюкози було у групі тих, хто повністю одужав — $50,00 \pm 15,81\%$ осіб.

Рівні глюкози також були найвищими у групах із несприятливими наслідками для життя та здоров'я: у групі «Смерть» — $8,99 \pm 1,63$ ммоль/л ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою та групою «Відновлення») й у групі «Значна інвалідизація» — $8,58 \pm 1,46$ ммоль/л ($p < 0,05$), що вище верхньої межі норми в 1,63 та 1,56 рази відповідно. Тоді як у інших групах ці середні

величини були значно нижчими, хоча також перевищували межі норми ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1.1

Розподіл середніх показників рівня глюкози та гемоглобіну у крові пацієнтів із ТЧМТ різних груп залежно від наслідків лікування та контрольної групи

Наслідки лікування через 6 місяців	Глюкоза крові			Гемоглобін		
	Середні рівні, $M \pm m$, ммоль/л	К-сть пацієнтів із показниками вище верхньої межі		Середні рівні, $M \pm m$, г/л	К-сть пацієнтів із показниками нижче нижньої межі	
		абс. дані	$P \pm m_p$, %		абс. дані	$P \pm m_p$, %
Смерть (n=36)	$8,99 \pm 1,63^N$	28	$77,78 \pm 6,93$	$122,18 \pm 3,83$	24	$66,67 \pm 7,86$
Значна інвалідизація (n=8)	$8,58 \pm 1,46^N$	6	$75,00 \pm 15,31$	$134,23 \pm 6,90$	3	$37,50 \pm 17,12$
Помірна інвалідизація (n=18)	$5,69 \pm 0,39$	10	$55,56 \pm 11,71$	$135,33 \pm 4,83^*$	7	$38,89 \pm 11,49$
Відновлення (n=10)	$5,55 \pm 0,29^*$	5	$50,00 \pm 15,81$	$133,20 \pm 7,39$	4	$40,00 \pm 15,49$
Всього (n=72)	$7,64 \pm 0,85^N$	49	$68,06 \pm 5,49$	$128,34 \pm 2,65$	38	$52,78 \pm 5,88$
Контрольна група	$4,7 \pm 0,8$ ммоль/л			$148,0 \pm 16,0$ г/л		

Примітка. * — $p < 0,05$ при порівнянні з групою «Смерть»;

^N — $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

У близько половини усіх пацієнтів ($52,78 \pm 5,88\%$) рівень гемоглобіну був нижче мінімальної межі норми і в середньому становив $128,34 \pm 2,65$ г/л ($p > 0,05$). Причому, більша частина усіх пацієнтів із низькими показниками гемоглобіну – це пацієнти, що у подальшому померли — $66,67 \pm 7,86\%$. Лише у цій групі з-поміж усіх груп значення середнього рівня гемоглобіну було нижчим за норму — $122,18 \pm 3,83$ г/л ($p < 0,05$ порівняно з групою «Помірна інвалідизація»), тоді як в усіх інших груп середній рівень гемоглобіну був у межах норми.

При співставленні методом кореляції Пірсона показників рівня глюкози та гемоглобіну у пацієнтів різних груп наслідків лікування, встановлено слабкий та середній прями кореляційні зв'язки (r у межах від 0,3 до 0,35) із низьким ступенем вірогідності ($p > 0,05$). А тому не можна стверджувати, що показники рівня глюкози у крові та гемоглобіну є взаємозв'язані між собою.

4.2. Біохімічні дослідження показників крові у пацієнтів різних груп наслідків лікування у динаміці протягом 30 днів

Усім пацієнтам, що поступали із ТЧМТ проводили біохімічні дослідження десяти показників крові, які могли бути індикаторами важкості стану пацієнтів із даною патологією, а саме: показник перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), амінокислоту аргінін, оксид азоту (NO), ферменти дезоксирибонуклеазу I та II (ДНКаза-I та ДНКаза-II), рибонуклеазу I та II (РНКаза-I та РНКаза-II), дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК), рибонуклеїнову кислоту (РНК) та вміст середніх молекул (СМ).

Визначення показників крові проводилось в пацієнтів у день поступлення, на 3, 5, 7, 9, 14, 30 добу перебування у стаціонарі. У всіх пацієнтів ($n=72$) дослідження проводились у перший день перебування у стаціонарі. Тоді як у інші дні з різних причин повторний забір крові на дане дослідження проводився у меншій кількості пацієнтів. Так, на третій день — у 28 пацієнтів, на п'ятий — у 11, на сьомий — у 13, на дев'ятий та чотирнадцятий — у 8-ми й на 30-ий день лише у двох пацієнтів.

4.2.1. Оцінка показників процесів перекисного окислення ліпідів

Головний мозок, який містить багато ліпідних утворень, є чутливий до активації процесів перекисного окислення ліпідів, особливо при ТЧМТ, які сприяють інтенсифікації ліполізу й викиду катехоламінів у результаті травматичного стресу [156, 157]. Саме тому показник ПОЛ був включений у

дане дослідження. Його середнє значення норми $0,065 \pm 0,006$ умовних одиниць (ум. од.) було отримано при дослідженні активності перекисного окислення ліпідів у сироватці крові здорових людей (контрольна група). Із 72 обстежених пацієнтів лише у 8 (11,11%) рівень ПОЛ був у межах норми на першу добу, із них троє — з групи «Смерть», троє — із групи «Значна інвалідизація» та по одному із груп «Помірної інвалідизації» та «Відновлення». У подальші дні досліджень тільки у двох із них (III, IV) показники ПОЛ збереглися у межах норми.

Оцінюючи фактичні дані показника ПОЛ, бачимо загальну тенденцію до зниження при $p < 0,01$ (від $0,202 \pm 0,017$ ум.од. у перший день до $0,150 \pm 0,06$ ум.од. на 30 день) із показником темпу приросту (ТПр) — 25,74%, про що свідчить і коефіцієнт кореляції, який відображає зворотний сильний зв'язок поміж збільшенням тривалості лікування та зниженням показника ПОЛ ($r = -0,79$, при $p < 0,01$) (таблиця додатку Д). В усі дні досліджень показник ПОЛ у травмованих був достовірно вищим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,01$ з 1 по 9 день, $p < 0,05$ у 14 день). Хоча протягом періоду спостереження показники знижувались хвилеподібно — із максимальним підйомом на 9 день — $0,208 \pm 0,023$ ум.од. (ТПр = +14,29 %, $p < 0,05$). У пацієнтів групи «Смерть» показник ПОЛ навпаки мав тенденцію до зростання — від $0,203 \pm 0,021$ до $0,224 \pm 0,011$ ум.од. (темп росту ТР = 110,35%, $p < 0,01$), при достовірно вищих значеннях за контрольну групу ($p < 0,01$), так само як і в групі «Значна інвалідизація» — від $0,126 \pm 0,023$ до $0,205 \pm 0,00$ ум.од. (ТР = 162,70%, $p < 0,01$), при вірогідно вищих значеннях, ніж у контрольній групі на перший ($p < 0,05$) та дев'ятому дні ($p < 0,01$). Причому у пацієнтів цієї групи показники ПОЛ були достовірно нижчими ($p < 0,05$) практично у всі дні дослідження (1, 3, 7, 14 дні) від показників ПОЛ у пацієнтів групи «Смерть» у аналогічні періоди спостереження (рис. 4.2.1.1). У пацієнтів групи «Смерть» показники ПОЛ були вищими від усіх інших груп ($p < 0,05$ із групою «Значної інвалідизації»), окрім групи «Помірної інвалідизації» у перші три дні (ПОЛ там був вищим), при вираженому перевищенні із сьомого дня хвороби даних ПОЛ порівняно з іншими групами

(вірогідне перевищення є з групою «Значна інвалідизація» - $p < 0,05$). У групах «Помірна інвалідизація» та «Відновлення» з часом лікування у пацієнтів спостерігалось зниження показників — від $0,224 \pm 0,042$ до $0,219 \pm 0,068$ ум.од. при $p > 0,05$ (TR=97,77%) та від $0,221 \pm 0,054$ до $0,095 \pm 0,00$ ум.од. при $p > 0,05$ (TR=42,99%) відповідно.

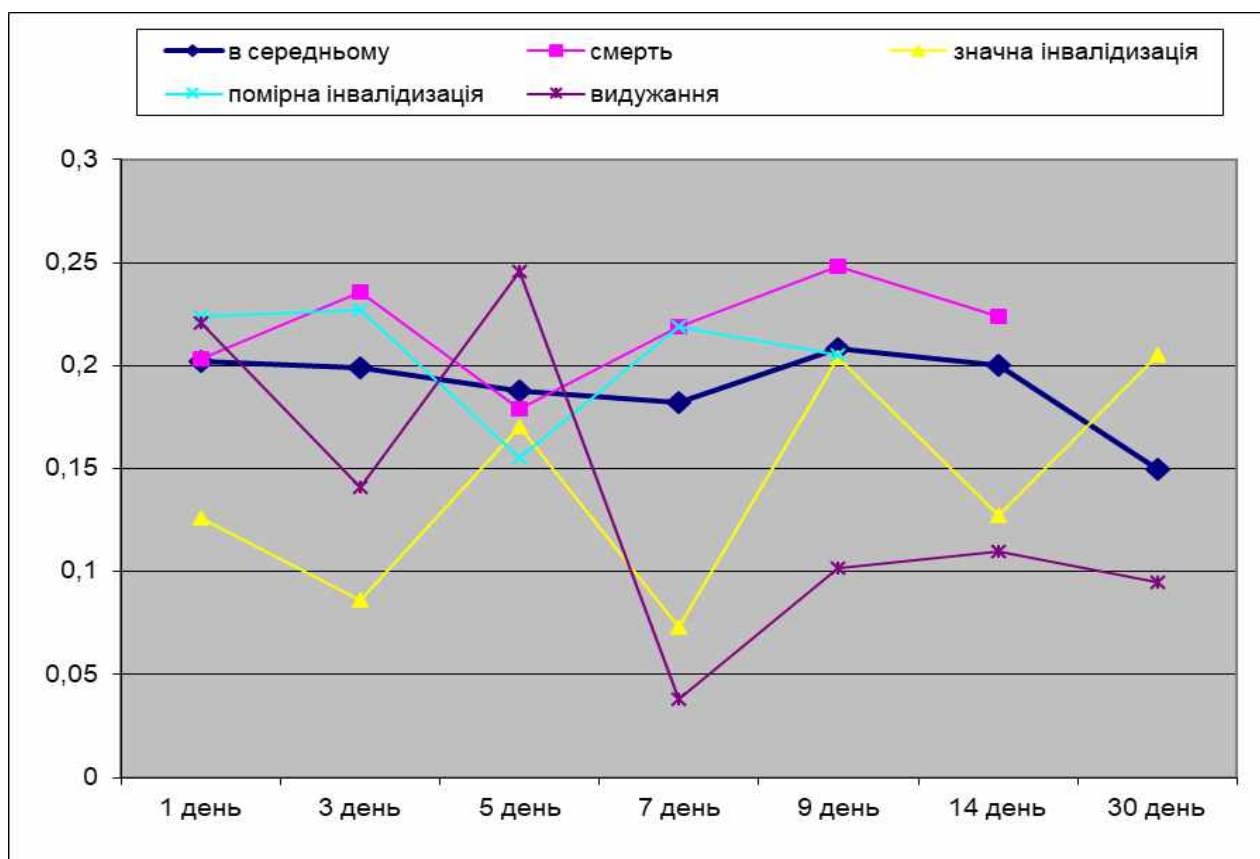


Рис. 4.2.1.1. Динаміка середніх показників ПОЛ у пацієнтів різних груп із ЧМТ (ум.од.).

У групі «Помірна інвалідизація» показники ПОЛ були найбільшими у порівнянні зі всіма іншими групами наслідків, при підтвердженій достовірності різниці ($>95,5\%$) на перший день обстежень із групою «Значної інвалідизації» та практично у всі дні (крім третього) — у порівнянні із контрольною групою. У групі «Відновлення» дані показники у перші п'ять днів були вищими ($p > 0,05$) від ПОЛ групи «Значної інвалідизації» та у перший день — від контрольної групи ($p < 0,05$). Вже з сьомого дня вони були найнижчими поміж усіх груп ($p > 0,05$).

4.2.2. Оцінка динаміки та взаємозв'язку показників амінокислоти аргінін й оксиду азоту

Аргінін — основна α -амінокислота, що використовується нашим організмом для будівництва нових білків, які посилено витрачаються для відновлення при травмах, активізує процеси регенерації в посттравматичному періоді. І що важливо, аргінін є основним джерелом для синтезу NO у багатьох типах клітин, тобто є донатором багатофункціональної сигнальної молекули оксиду азоту. Оксид азоту, в свою чергу, приймає участь в регуляції кровообігу, імунологічних та нейромедіаторних функцій, є одним із найбільш важливих біологічних медіаторів, який бере участь у багатьох патофізіологічних процесах [161, 198]. Оскільки аргінін та оксид азоту є тісно пов'язані між собою, ми вважали доцільним провести паралелі їх спільних змін протягом періоду спостереження у пацієнтів із ЧМТ.

Рівень аргініну у крові пацієнтів із ТЧМТ був значно нижчим ($p < 0,01$) показника здорових людей ($19,15 \pm 0,52$ мкг/мл). Лише у восьми (11,11%) пацієнтів він був у межах норми: у трьох осіб, які в подальшому померли, у трьох пацієнтів із наступною інвалідизацією та у двох із групи відновлення (на такому ж рівні залишався в них у подальші дні). Згідно даних, представлених у таблиці додатку Е, рівень аргініну у крові травмованих мав загальну тенденцію до зростання із часом лікування. Так у перший день показник був на рівні $12,22 \pm 1,24$ мкг/мл, а в останній — $15,63 \pm 3,38$ мкг/мл при $p > 0,05$ (TP=127,91%). Проте, динаміка зміни рівня аргініну в усіх пацієнтів мала хвилеподібний характер із різким спадом показника аргініну на сьомий день (TPr=-41,67%) та подальшим зростанням з дев'ятого до 30-го дня лікування ($p > 0,05$). У перші дев'ять днів лікування показники рівня аргініну у крові пацієнтів були вірогідно вищими ($p < 0,01$), ніж у осіб контрольної групи.

При дослідженні продуктів розпаду оксиду азоту (NO) — нітратів в сечі осіб групи контролю їх кількість склала $0,595 \pm 0,049$ мкмоль/л, що є значно нижче ($p < 0,01$) від середнього рівня NO у травмованих осіб основної групи — $1,34 \pm 0,16$ мкмоль/л.

У 30,56% (n=22) пацієнтів основної групи із ТЧМТ рівень NO у перший день обстеження не перевищував значення норми. Причому, більшість із них це були особи, що у подальшому померли (n=16), п'ятеро — із наступною інвалідизацією та один пацієнт із групи «Відновлення». На третій день рівень цього показника у межах норми залишався лише у двох пацієнтів із групи «Смерть» та в одного — із групи «Помірної інвалідизації».

У цілому серед пацієнтів із ТЧМТ спостерігалась чітка тенденція до зниження рівня оксиду азоту — від $1,81 \pm 0,36$ мкмоль/л у перший день до $0,52 \pm 0,12$ мкмоль/л на 30-й день при $p < 0,01$ (TP=28,73%). Хоча, при порівнянні із контрольною групою вірогідно вищі ($p < 0,01$) значення NO у осіб основної групи були лише у перші три дні і далі на 7 та 14 дні ($p < 0,05$), в інші дні (5, 9, 30) дана різниця показників не була підтверджена ($p > 0,05$).

У пацієнтів із групи «Смерть» спостерігалась незначно виражена динаміка показників аргініну і практично відсутня (окрім 14 дня) — показників оксиду азоту (рис. 4.2.2.1).

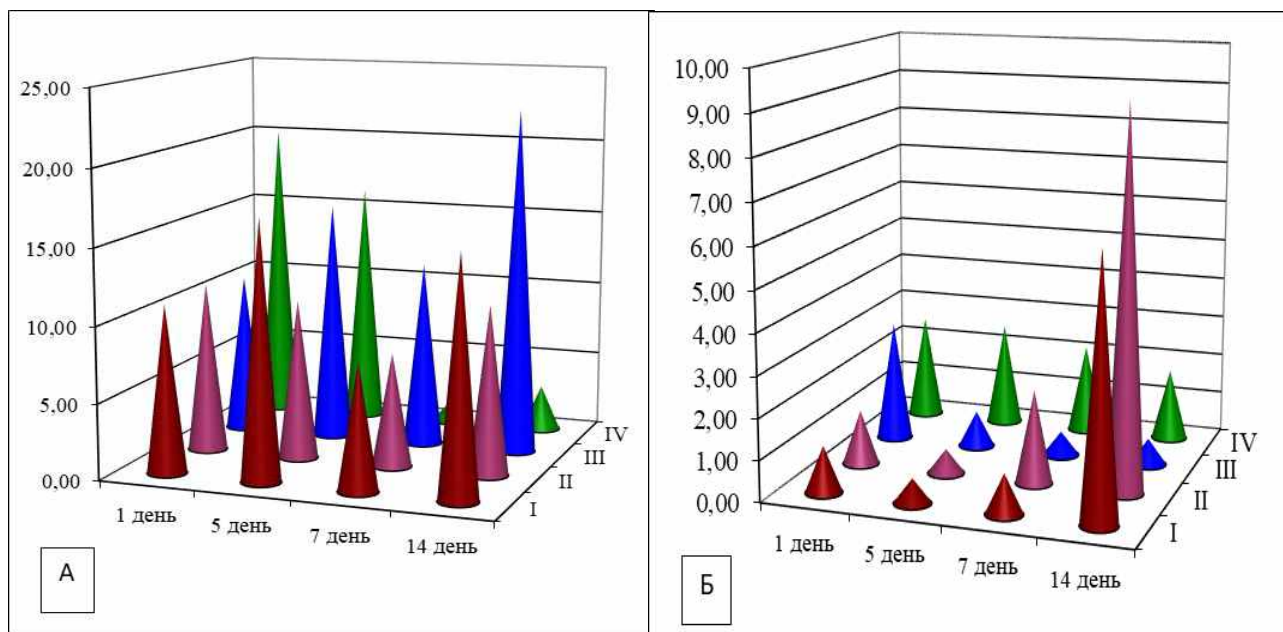


Рис. 4.2.2.1. Динаміка показників аргініну (мкг/мл) (А) та оксиду азоту (мкмоль/л) (Б) у пацієнтів з ЧМТ різних груп наслідків протягом 14 днів лікування (I — група «Смерть»; II — група «Значна інвалідизація»; III — група «Помірна інвалідизація»; IV — група «Відновлення»).

Так, у перший день рівень аргініну був $11,07 \pm 0,97$ мкг/мл, зростав до п'ятого дня, а на сьомий — різкий спад до $8,31 \pm 1,58$ мкг/мл при $p > 0,05$ (ТПр = -51,12%), до останнього зріс до рівня $15,65 \pm 1,15$ мкг/мл при $p < 0,01$ (ТР = 141,37%). Вірогідно нижчі ($p < 0,01$) дані цієї групи від показника групи контролю були на перший, третій, сьомий та чотирнадцятий ($p < 0,05$) дні.

Рівень NO в цілому по групі «Смерть» зріс у 4,53 рази (ТР = 553,51%) — з $1,14 \pm 0,26$ мкмоль/л до $6,31 \pm 5,42$ мкмоль/л ($p > 0,05$), причому зріст відбувався хвилеподібно із спадом до 9 дня та різким підйомом на 14 день. Вірогідно вищі дані NO у цій групі порівняно із контрольною були лише у перший день спостережень ($p < 0,05$).

При порівнянні із іншими групами видно, що показник аргініну у групі «Смерть» протягом періоду спостереження незначно перевищував ($p > 0,05$) дані більшості інших груп у 5, 7 та 9 дні. Тоді як показник оксиду азоту у групі «Смерть» був нижчий від даного показника усіх інших груп практично в усі дні спостережень (крім 14 дня), хоча вірогідна різниця показників була підтверджена лише у групах «Значна інвалідизація» (7 день, $p < 0,01$) та «Відновлення» (1, 5 день, $p < 0,05$).

У групі «Значної інвалідизації» рівень аргініну у пацієнтів мав загальну виражену тенденцію до помітного зростання у процесі лікування в 1,68 рази (з $11,28 \pm 2,14$ мкг/мл до $19,00 \pm 0,00$ мкг/мл, $p < 0,01$, ТР = 168,44%) та нижчі значення від контрольної групи у перший день ($p < 0,01$), сьомий та 14-й дні ($p < 0,05$). Тоді як рівень оксиду азоту у динаміці знизився ($p < 0,05$) у 2,08 рази (ТР = 48,12%) (від $1,33 \pm 0,29$ мкмоль/л до $0,64 \pm 0,00$ мкмоль/л). Вірогідно вищі дані від контрольної групи були у перший ($p < 0,01$) та сьомий ($p < 0,05$) дні. У порівнянні з іншими групами, у цій групі рівень аргініну знаходиться в перші три дні вище від показника інших груп, а в наступні дні — нижче. Рівень оксиду азоту у перший та п'ятий дні посідав останні місця поміж всіма групами, тоді як на третій та з сьомого до 14-го дня його показник перевищив рівень усіх груп ($p < 0,05$), при достовірній різниці із групою «Смерть» та «Помірна інвалідизація» на сьомий день ($p < 0,01$) й із групою «Відновлення» — на 5 день ($p < 0,05$).

Рівень аргініну у пацієнтів групи «Помірної інвалідації» складав $10,58 \pm 1,50$ мкг/мл у перший день та $22,90 \pm 0,00$ мкг/мл у 14-день спостережень при $p < 0,01$ (ріст у 2,16 рази, $TP = 216,45\%$), причому рівень аргініну був найбільший із сьомого дня спостереження ($p > 0,05$) у порівнянні із іншими основними групами та вірогідно нижчий у порівнянні з групою контролю на початку лікування ($p < 0,01$) та на п'ятий день ($p < 0,05$). Рівень NO у цій групі також значно змінився (зниження в 4,61 рази, $TP = 21,69\%$) — з $2,95 \pm 1,26$ мкмоль/л до $0,64 \pm 0,00$ мкмоль/л, що відобразилось на порівнянні із іншими групами – при початкових середніх рівнях поміж іншими групами та на сьомий і 14-й дні значно нижчих рівнях від усіх груп ($p < 0,01$).

У пацієнтів, що одужали, впродовж лікування зміни показника аргініну були в сторону зниження ($p < 0,05$) — від $20,09 \pm 7,43$ мкг/мл до $12,25 \pm 0,00$ мкг/мл, $TP = 60,98\%$, із найменшими рівнями аргініну поміж усіх груп, окрім першого дня, та вірогідно нижчими ($p < 0,01$) значеннями у порівнянні з контрольною групою лише на третій день. Тоді як показник оксиду азоту у групі «Відновлення» знизився ($p < 0,01$) у 6,40 рази ($TP = 15,63\%$) — від $2,56 \pm 0,62$ мкмоль/л до $0,40 \pm 0,00$ мкмоль/л. Причому NO був на середніх місцях поміж усіх груп, крім п'ятого дня (достовірна різниця ($p < 0,05$) у цей день із показниками всіх груп, включно з контрольною).

А отже, підсумовуючи, можна відзначити незначний підйом показника аргініну у пацієнтів групи «Смерть», значне зростання його з часом лікування у пацієнтів так званих «проміжних» станів обох груп інвалідації та зниження його у пацієнтів групи «Відновлення». А для показника оксиду азоту — значне зростання його у пацієнтів, що у подальшому померли чи залишились інвалідами та зниження його із часом лікування для груп пацієнтів із помірною інвалідацією та одужанням.

При дослідженні взаємозв'язку зміни рівня аргініну або рівня оксиду азоту протягом днів лікування за методом Пірсона, такий кореляційний зв'язок був доведений у групі «Помірної інвалідації» для аргініну - прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,74$, $p < 0,01$), у групі «Значної інвалідації» — для

оксида азоту ($r=0,75$, $p<0,01$) та у групі «Відновлення» — для обох показників ($r_{\text{аргінін}}=0,86$, $p<0,01$; $r_{\text{NO}}=-0,77$, $p<0,01$). Щодо аналізу взаємозв'язку між показниками аргініну та NO окремо в ключові дні спостереження, то в цілому та у групі «Смерть» спостерігається зростання впливу даних показників один на одного до кінця лікування – зворотній середньої сили зв'язок ($p<0,05$) на 7 та 14 день лікування в цілому ($r=-0,39$, $r=-0,27$ відповідно) та на 7 день — у групі «Смерть» ($r=-0,42$, $p<0,05$). У групі «Значної інвалідизації» зворотній сильний зв'язок поміж цими двома показниками було доведено у перший день ($r=-0,80$, $p<0,01$) та у групі «Відновлення» — прямий середньої сили зв'язок також у перший день лікування ($r=0,49$, $p<0,05$).

4.2.3. Оцінка динаміки та взаємозв'язку показників кислих та лужних ферментів дезоксирибонуклеаз та рибонуклеаз

Активність лужних і кислих ДНКаз та РНКаз значно зростає при травмах, особливо в гострий період і перебуває в прямій залежності від важкості стану. По мірі Відновлення активність нуклеаз вертається до нормального рівня, що дозволить використовувати цей критерій для більш точної постановки діагнозу, вибору оптимальної схеми лікування та прогнозу перебігу черепно-мозкової травми (таблиця додатку Ж) [153, 191, 199].

Дослідження активності лужних (ДНКаз I, РНКаз I) та кислих (ДНКаз II, РНКаз II) нуклеаз в сироватці здорових осіб показало такий рівень активності: ДНКаз I — $14,81 \pm 0,84$ МО/мл, РНКаз I — $12,59 \pm 0,96$ МО/мл, ДНКаз II — $13,19 \pm 0,71$ МО/мл, РНКаз II — $14,60 \pm 0,81$ МО/мл.

У всіх пацієнтів із ТЧМТ є перевищення норм ДНКаз та РНКаз залежно від стану та тривалості лікування, а саме: ДНКаз I — у 1,71-2,20 рази, ДНКаз II — у 1,86-2,43 рази, РНКаз I — у 1,68-2,33 рази та РНКаз II — у 1,29-1,81 рази. У жодного пацієнта із ТЧМТ не було показника нуклеаз на рівні із контрольною групою протягом періоду лікування. Різниця показників нуклеаз

із контрольною групою була вірогідно доведена у всі дні лікування у всіх групах пацієнтів різних наслідків лікування ($p < 0,01$).

У цілому рівні ДНКаз I та ДНКаз II протягом лікування змінювались незначно — темп росту склав 103,80% та 115,25% відповідно.

Так, рівень ДНКаз I у перший день був $26,30 \pm 0,33$ мО/мл, в останній — $27,30 \pm 3,60$ мО/мл ($p > 0,05$), ДНКаз II — $24,99 \pm 0,32$ та $28,80 \pm 0,20$ мО/мл відповідно ($p < 0,01$). Подібна ситуація до незначного зростання ($p > 0,05$) є й у лужного ферменту РНКаз I (ТР=104,59%) — від $24,19 \pm 0,30$ мО/мл у перший день до $25,30 \pm 4,10$ мО/мл в останній день спостереження із незначними коливаннями протягом 30-ти днів. Тоді як для РНКаз II в цілому є характерним зниження рівня у процесі лікування (ТР=96,39 %) — від $23,29 \pm 0,34$ до $22,45 \pm 3,65$ мО/мл ($p > 0,05$).

У пацієнтів групи «Смерть» активність ферментів ДНКаз мала незначні зміни протягом періоду дослідження із темпами росту для ДНКаз I — 96,18%, для ДНКаз II — 101,01% ($p > 0,05$) (рис. 4.2.3.1, 4.2.3.2). При порівнянні змін рівня ДНКаз даної групи «Смерть» із іншими групами, виокремлюється важлива особливість: з першого до дев'ятого дня спостережень рівень цих ферментів є найнижчим ($p < 0,05$ у 7 та 9 день) від рівня усіх інших груп. На 14 день показник ДНКаз I є на середньому рівні, але все ж достовірно нижчий ($p < 0,01$) за рівень ДНКаз I групи «Відновлення». Тоді як ДНКаз II у цей день мала найвищий показник із доведеною різницею ($p < 0,05$) з показником групи «Помірна інвалідизація».

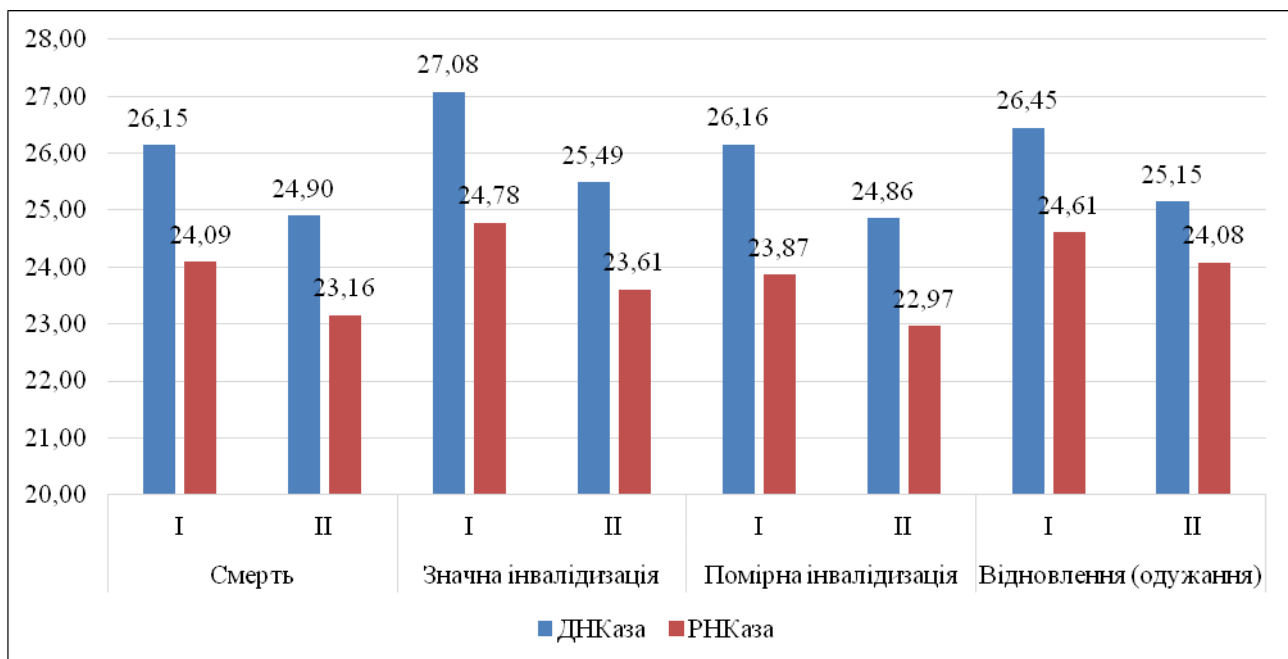


Рис. 4.2.3.1. Значення ДНКаз I і ДНКаз II та РНКаз I і РНКаз II у пацієнтів із ТЧМТ на перший день лікування (МО/мл).

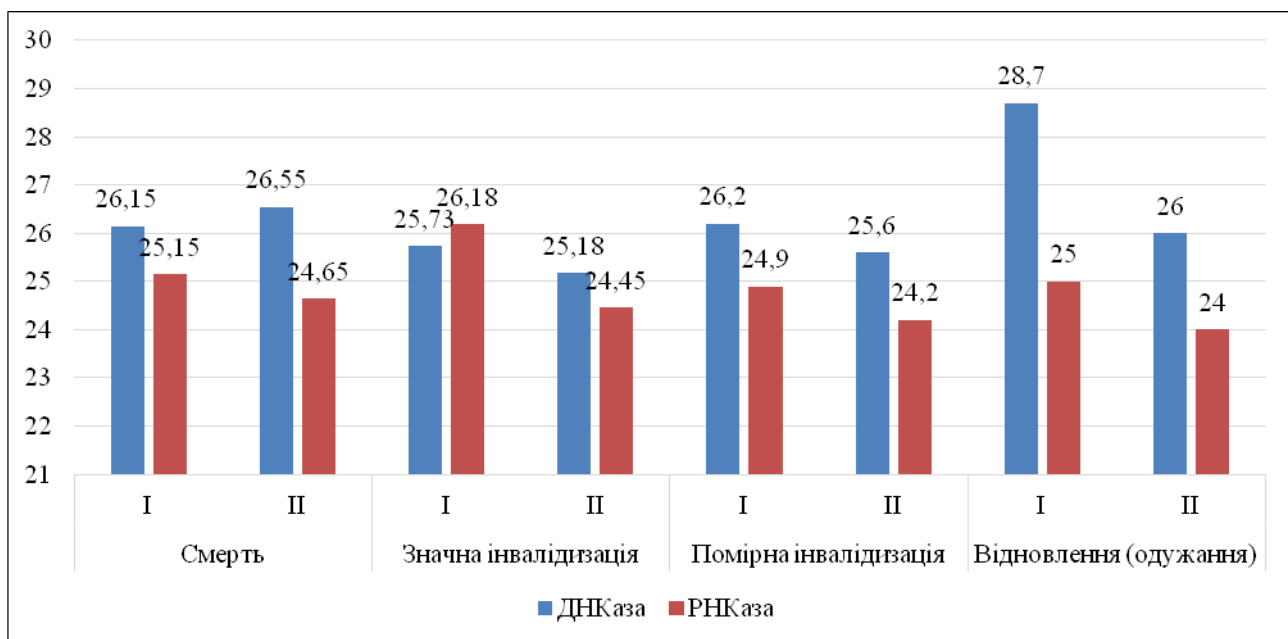


Рис. 4.2.3.2. Значення ДНКаз I і ДНКаз II та РНКаз I і РНКаз II у пацієнтів із ТЧМТ на 14 день лікування (МО/мл).

Активність ферментів РНКаз у пацієнтів групи «Смерть» мала незначну тенденцію до зростання ($TP_{\text{РНКазI}}=104,40\%$, $TP_{\text{РНКазII}}=106,43\%$) із зниженням показників у середині лікування та зростанням на 14 день до рівня РНКаз I — $25,15 \pm 0,05$ МО/мл та РНКаз II — $24,65 \pm 0,25$ МО/мл ($p < 0,05$). У порівнянні із

аналогічними показниками інших груп, рівень РНКаз у групі «Смерть» є найнижчим із першого до дев'ятого дня лікування із достовірною різницею на 7-й та 9-й дні ($p < 0,05$). На 14-й день лікування фермент РНКаз I знаходилась на середньому рівні, проте мала достовірно вище значення ($p < 0,05$), ніж цей показник у групах «Помірної інвалідації» та «Відновлення». РНКаз II у цей день мала найбільше значення поміж всіх груп ($p < 0,05$ із групою «Відновлення»).

Тобто, порівняно низький рівень ДНКаз (менше 26 мО/мл) та низький рівень РНКаз (до 25 мО/мл) на початку лікування можуть бути діагностичними маркерами несприятливого для життя наслідку лікування.

Активність ферментів ДНКаз у пацієнтів групи «Значна інвалідація» була вираженою ($p < 0,05$) до сьомого дня із подальшим зниженням, при загальних темпах росту $TR_{\text{ДНКазI}} = 87,52\%$ та $TR_{\text{ДНКазII}} = 113,77\%$ та показниках у перший день — ДНКаз I — $27,08 \pm 1,42$ мО/мл, ДНКаз II — $25,49 \pm 1,32$ мО/мл й в останній день — $23,70 \pm 0,00$, $29 \pm 0,00$ мО/мл відповідно ($p < 0,01$). Виявлено значне зниження ДНКаз I до кінця лікування, що підтверджено достовірністю різниці із групою «Смерть» на п'ятий та сьомий дні ($p < 0,05$ відповідно). Тоді як для ДНКаз II дана закономірність не підтверджена. У порівнянні з іншими групами, показники цих ферментів у групі «Значної інвалідації» є найвищими протягом перших п'яти днів лікування порівняно з відповідними показниками всіх інших груп ($p > 0,05$), а у 14-й день — найнижчими. Протягом періоду лікування спостерігається помітне зниження рівня РНКаз при $p < 0,01$ ($TR_{\text{РНКазI}} = 85,55\%$, $TR_{\text{РНКазII}} = 79,63\%$). У порівнянні з іншими групами РНКаз I у всі дні, окрім сьомого, мала найвищі показники ($p > 0,05$), тоді як РНКаз II — лише у третій день ($p > 0,05$).

А отже, високі рівні ДНКаз, що тримаються на рівні 27-32 мО/мл перші п'ять днів лікування, можуть бути критерієм подальшого несприятливого наслідку для здоров'я.

Для пацієнтів групи «Помірної інвалідації» були характерними незначні ($p > 0,05$) зміни рівня ДНКаз із значним зниженням на сьомий день (доведена різниця показників із групою «Значна інвалідація», $p < 0,01$ для ДНКаз I та

$p < 0,05$ для ДНКазы II) та підйомом у подальшому, при загальній відсутній тенденції до зміни лужної ДНКазы I ($TP=100,15\%$) та зростання кислої ДНКазы II ($TP=102,98\%$) ($p > 0,05$). У порівнянні з іншими групами ДНКазы цієї групи посідають середні позиції, без значних особливостей динаміки. Активність ферментів РНКаз у пацієнтів групи «Помірної інвалідизації» мала незначну тенденцію до збільшення протягом періоду лікування ($p < 0,05$) ($TP_{РНКазыI}=104,32\%$, $TP_{РНКазыII}=105,35\%$). При співставленні даних цієї групи з іншими групами, виявлено, що у перший та чотирнадцятий дні у групі «Помірної інвалідизації» є найнижчі показники рівня РНКаз ($p > 0,05$), тоді як в інші дні — рівні їх займали середні позиції без особливостей ($p > 0,05$).

Тому, значення показника РНКазы I менше 24,0 мО/мл та РНКазы II менше 23,0 мО/мл у перший день й менше 25,0 та 24,0 мО/мл відповідно у 14-й день можна вважати діагностично позитивною ознакою.

Значення показників активності ферментів ДНКаз у пацієнтів групи «Відновлення» суттєво змінювалось у сторону зростання ($p < 0,01$) в процесі лікування ($TP_{ДНКазыI}=116,82\%$ та $TP_{ДНКазыII}=113,72\%$). У порівнянні з іншими групами, рівень ДНКазы I у пацієнтів даної групи із сьомого й до останнього тридцятого дня був вищим ($p > 0,05$) від аналогічного показника решти груп наслідків, тоді як показник ДНКазы II у пацієнтів даної групи не мав особливих відмінностей у порівнянні з іншими групами ($p > 0,05$). Рівні РНКазы з часом лікування також мали тенденцію до зростання при $p < 0,01$ ($TP_{РНКазыI}=119,46\%$, $TP_{РНКазыII}=108,39\%$). Особливостей змін даного показника пацієнтів цієї групи у порівнянні із іншими групами не виявлено.

Відповідно, показник ДНКазы I у пацієнтів із ТЧМТ із сьомого дня лікування більше 30,0 мО/мл може бути позитивним прогностичним критерієм здоров'я.

Для оцінки взаємозв'язку рівнів лужних та кислих ферментів по відношенню один до одного було проведено обрахування коефіцієнтів кореляції Пірсона поміж ними. У результаті встановлено достовірно доведену сильну пряму залежність рівня ДНКазы I від рівня ДНКазы II у пацієнтів з ТЧМТ у групах «Смерть» ($r=0,77$, $p < 0,01$), «Помірна інвалідизація» ($r=0,69$,

$p < 0,05$) та «Відновлення» ($r=0,93$, $p < 0,01$). Між рівнями РНКазид І та РНКазид ІІ у пацієнтів усіх груп наслідків виявлена пряма сильна кореляційна залежність – r було у межах від 0,93 до 0,99 при $p < 0,01$. Між лужними нуклеазами кореляційний зв'язок також був сильний і прямий для груп «Смерть» ($r=0,83$, $p < 0,01$), «Значна інвалідизація» ($r=0,75$, $p < 0,01$), «Відновлення» ($r=0,84$, $p < 0,01$). Поміж кислими нуклеазами у групах «Смерть», «Помірна інвалідизація» та «Відновлення» був доведений прямий сильний зв'язок у межах від 0,88 до 0,998 ($p < 0,01$).

Для оцінки відображення вираженості деструктивно-некротичних та відновних процесів у корі головного мозку при ТЧМТ були обраховані коефіцієнти співвідношень К-1 (ДНКазид І / РНКазид І) і К-2 (ДНКазид ІІ / РНКазид ІІ) у різні терміни лікування пацієнтів різних груп наслідків (табл. 4.2.3.1).

Таблиця 4.2.3.1

Коефіцієнти співвідношення між лужними нуклеазами (К-1) та кислими нуклеазами (К-2) у пацієнтів різних станів наслідків лікування та групи контролю

Дні досліджень	Коефіцієнти	Всього	Наслідки лікування через 6 місяців			
			Смерть	Значна інвалідизація	Помірна інвалідизація	Відновлення (одужання)
1 день	К-1	1,13	1,13	1,15	1,14	1,10
	К-2	1,03	1,03	1,03	1,04	1,02
3 день	К-1	1,16	1,14	1,22	1,15	1,18
	К-2	1,05	1,04	1,07	1,04	1,06
5 день	К-1	1,20	1,11	1,29	1,25	1,12
	К-2	1,05	1,04	1,05	1,06	1,03
7 день	К-1	1,15	1,12	1,20	1,15	1,22
	К-2	1,04	1,03	1,08	1,04	1,06
9 день	К-1	1,15	1,10	1,17	1,14	1,21
	К-2	1,05	1,03	1,06	1,08	1,04
14 день	К-1	1,08	1,06	1,05	1,08	1,20
	К-2	1,00	1,06	0,96	1,03	1,04
30 день	К-1	1,22		1,26		1,18
	К-2	1,14		1,37		0,97
Контр. група	К-1			1,18		
	К-2			0,90		

Практично в усіх випадках коефіцієнт К-1 у групах травмованих є нижчим за аналогічний показник у контрольній групі, окрім п'ятого, сьомого та 30-го дня для групи «Значна інвалідизація», п'ятого дня для групи «Помірна інвалідизація» та сьомого, дев'ятого і 14-го дня для групи «Відновлення». Коефіцієнт К-2 у всіх групах перевищував значення контролю.

Зокрема, в цілому коефіцієнт К-1 був у межах від 1,08 (14 день) до 1,22 (30 день), коефіцієнт К-2 найнижчим був на 14-й день — 1,00, а найвищим — на 30-й день лікування — 1,14. У пацієнтів групи «Смерть» коефіцієнт лужних нуклеаз знижувався з третього дня (К-1=1,14) до 14-го дня (К-1=1,06), а коефіцієнт кислих нуклеаз – весь період дослідження коливався від 1,03 до 1,06. Коефіцієнт співвідношення К-1 у пацієнтів групи «Значної інвалідизації» зростав до п'ятого дня (1,29) та знижувався до 14-го дня спостереження (1,05), а К-2 — мав хвилеподібну тенденцію до зростання з першого дня (1,04) до останнього (1,37).

Коливні зміни також є притаманними для коефіцієнта лужних нуклеаз пацієнтів «Помірної інвалідизації»: від 1,25 на п'ятий день, до 1,08 на 14 день, а для коефіцієнта кислих нуклеаз характерною є постійність (1,04) із незначними зростаннями на п'ятий (1,06) та дев'ятий (1,08) дні. У пацієнтів групи «Відновлення» К-1 був у межах від 1,22 на сьомий до 1,10 на перший день, К-2 – від 0,97 на 30-й день до 0,6 на третій та сьомий дні.

4.2.4. Оцінка динаміки та взаємозв'язку показників дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот

Тяжкі черепно-мозкові травми викликають значні порушення гомеостазу нуклеїнових кислот, що призводить до підвищення вмісту РНК та ДНК у крові. Вказані зміни знаходяться в прямій залежності від важкості травми та змінюються з часом й клінічними наслідками травми мозку, що дає уяву про механізми розвитку посттравматичних патологічних процесів [149, 154, 200].

Якщо для ферментів були притаманні незначні коливання показників у пацієнтів із ТЧМТ, то для показників нуклеїнових кислот характерні суттєві

варіації даних: рівень дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) у окремих пацієнтів був від 2,0 до 16,6 мкг/мл, а рибонуклеїнової кислоти (РНК) — від 158 до 976 мкг/мл (таблиця додатку К). При дослідженні рівня нуклеїнових кислот у сироватці крові здорових людей контрольної групи показник ДНК становив $3,63 \pm 0,15$ мкг/мл, РНК — $423,60 \pm 15,80$ мкг/мл. Причому, як показники ДНК практично у всіх пацієнтів (крім одного пацієнта з групи «Відновлення» — рівень ДНК у межах норми на перший та з дев'ятого дня лікування) були значно вищими за показники здорових людей в 1,83-2,54 рази ($p < 0,01$), так і показники РНК практично у всіх пацієнтів перевищували представлені стандарти в 1,40-1,49 рази ($p < 0,01$) протягом періоду дослідження до 14 дня, за винятком чотирьох пацієнтів, з них двоє померло, один — з групи «Помірної інвалідизації» та один пацієнт, що одужав (показники у межах норми мав на протязі всього періоду лікування).

У цілому серед усіх пацієнтів рівень нуклеїнових кислот мав тенденцією до спаду. Так, показник ДНК змінювався від $8,60 \pm 0,35$ мкг/мл у перший день до $6,65 \pm 2,15$ мкг/мл на 30-й день лікування (ТР=77,33%) ($p > 0,05$), а показник РНК — від $626,82 \pm 13,27$ до $347,00 \pm 151,00$ мкг/мл відповідно (ТР=55,36%) ($p < 0,05$). У обох показників темпи зниження були найбільшими на дев'ятий день — $TPr_{ДНК} = -8,90\%$, $TPr_{РНК} = -4,72\%$ ($p > 0,05$). Коефіцієнт співвідношення РНК/ДНК протягом всього періоду змінювався нерівномірно — зростав до середини лікування (найбільшим він був на 14 день — 82,67), із подальшим зменшенням до 30-го дня — 52,18, що все одно значно нижче контрольного співвідношення поміж ними (116,69). У всіх групах наслідків зміни цього коефіцієнта у більшості випадків мали подібну тенденцію.

Показник ДНК у пацієнтів групи «Смерть» у динаміці лікування змінювався хвилеподібно, хоча до 14-го дня вернувся до незначно більшого значення першого дня (1 день — $9,11 \pm 0,45$ мкг/мл, 14 день — $9,40 \pm 0,50$ мкг/мл, ТР=103,18%) ($p > 0,05$). Дані цього показника першої доби лікування у пацієнтів цієї групи є найвищими поміж усіх інших груп наслідків ($p > 0,05$) (рис. 4.2.4.1) та вірогідно вищі ($p < 0,01$) із 7 до 14 доби у порівнянні з групою «Відновлення»

й з групою контролю у всі дні досліджень ($p < 0,01$). Рівень РНК також мав нерівномірні зміни — при загальній позитивній динаміці ($TP = 109,84\%$) ($p > 0,05$), на сьомий день відбулось його значне зниження ($p > 0,05$) (абсолютний приріст $AP = -80,14$, $TPr = -12,06\%$).

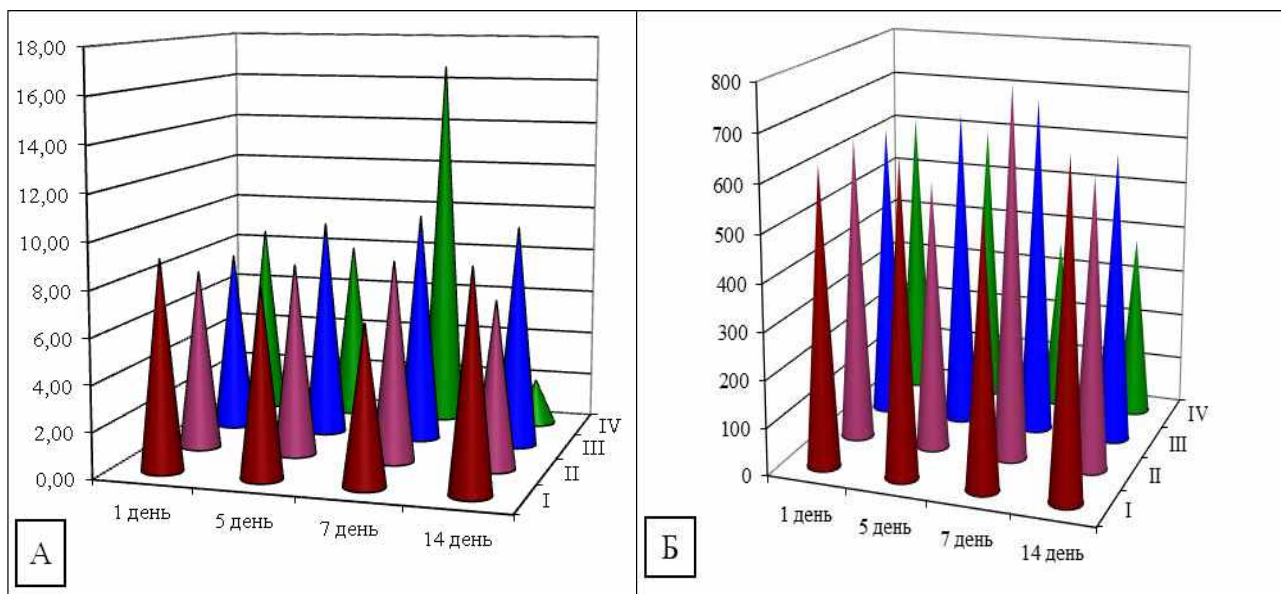


Рис. 4.2.4.1. Динаміка показників ДНК (А) та РНК (Б) у пацієнтів з ЧМТ різних груп наслідків лікування протягом 14 днів (мкг/мл) (I — група «Смерть», II — група «Значна інвалідація», III — група «Помірна інвалідація», IV — група «Відновлення»)

При порівнянні з іншими групами, можна виділити найвищий рівень РНК на 14-й день ($690,00 \pm 42,00$ мкг/мл) ($p < 0,01$ у порівнянні з групою «Відновлення»), низькі рівні на третій, сьомий та дев'ятий дні ($p < 0,05$ з групою «Помірна інвалідація»), а також вищі показники за контрольну групу у весь період спостереження ($p < 0,01$).

А отже, діагностичним критерієм несприятливого наслідку для життя можуть бути високі показники ДНК (> 9 мкг/мл) на першу добу та РНК (> 690 мкг/мл) на 14-ту добу лікування.

У групі «Значна інвалідація» в обох показників нуклеїнових кислот динаміка змін була нерівномірною із загальною тенденцією до зростання ДНК ($p > 0,05$) (від $7,89 \pm 0,98$ до $8,80 \pm 0,00$ мкг/мл, $TP = 111,53\%$) та до зниження РНК

($p < 0,01$) (від $641,75 \pm 25,82$ до $498,00 \pm 0,00$ мкг/мл, $TP = 77,60\%$). У порівнянні з контрольною групою рівні ДНК та РНК у травмованих осіб були вірогідно вищими ($p < 0,05$) практично у всі дні спостережень (окрім 7 та 14 днів — ДНК й 3 дня — РНК). По відношенню до інших груп дані показники цієї групи мали певні особливості. Так, показник ДНК на третій день мав найвищий рівень ($p > 0,05$) порівняно з іншими групами, в перший — найменший ($p > 0,05$). РНК на перший та сьомий день лікування мав вищий рівень від усіх груп (достовірна різниця у порівнянні із показниками пацієнтів групи «Смерть» та «Відновлення» $p < 0,05$), а на п'ятий день — найнижчий ($p > 0,05$).

Рівень ДНК у пацієнтів групи «Помірної інвалідизації» мав загальну тенденцію до зростання ($p < 0,05$) ($TP = 123,43\%$), навіть при значному зниженні ($p < 0,01$) показника на 14-й день ($TP = -16,24\%$). Із п'ятого до 14-го дня рівень ДНК був вищим від аналогічного показника усіх інших груп (окрім більшого показника ДНК групи «Відновлення» на 7 день), із достовірно вищим рівнем на сьомий день ($p < 0,05$ із групою «Смерть»), дев'ятий ($p < 0,01$ із групою «Смерть» та «Відновлення») та 14 день ($p < 0,01$ із групою «Відновлення»). Показник РНК у пацієнтів даної групи зростав до дев'ятого дня ($p < 0,01$) та різко знизився ($p < 0,01$) на 14-день, що й вплинуло на негативну загальну тенденцію ($TP = 98,05\%$). У порівнянні з іншими групами наслідків, вміст РНК осіб даної групи займав середні позиції, при достовірно вищому показнику у зіставленні із групою «Смерть» на сьомий ($p < 0,05$) та дев'ятий ($p < 0,01$) дні. Показники ДНК та РНК у пацієнтів цієї групи були достовірно вищими у всі дні спостережень від рівня контрольної групи ($p < 0,01$).

Значить, відносно високий рівень ДНК ($> 9,5$ мкг/мл) із п'ятого дня може бути індикатором сприятливого прогнозу для життя та здоров'я.

Показник динаміки вмісту ДНК у осіб групи «Відновлення» має значну тенденцію до зниження при $p < 0,01$ (від $8,53 \pm 1,24$ до $4,50 \pm 0,00$ мкг/мл, $TP = 52,75\%$), із достовірно нижчими показниками у порівнянні з групою «Значної інвалідизації» на дев'ятий та 14-й дні ($p < 0,01$) та групою «Смерть» із дев'ятого дня ($p < 0,01$). У практично всі дні досліджень (окрім першого, п'ятого

та сьомого) рівень ДНК був найнижчим поміж усіх груп наслідків. Тоді як рівень РНК мав більш виражену тенденцію до зниження ($p < 0,01$) ($TP = 31,98\%$), особливо з сьомого дня ($AP = -239,00$, $TPr = -39,90\%$). У більшість днів дослідження (окрім третього дня) рівень РНК у осіб цієї групи був нижчим від даного показника всіх інших груп (при достовірній різниці показників із групою «Значної інвалідизації» та групою «Смерть» із сьомого дня ($p < 0,01$). Рівні ДНК та РНК були достовірно вищими за дані контрольної групи у практично всі дні (окрім третього) спостережень ($p < 0,05$).

А отже, значення показників ДНК (< 6 мкг/мл) з дев'ятого дня та РНК (< 500 мкг/мл) з сьомого дня є важливо прогностичними для сприятливих наслідків здоров'я у пацієнтів із ТЧМТ.

Оцінюючи коефіцієнти кореляції, що підтверджують взаємозв'язок між змінами протягом лікування рівнів ДНК та РНК, встановлено доведену зворотню сильну залежність змін ДНК та РНК в цілому ($r = -0,94$, $r = -0,93$, $p < 0,01$ відповідно), РНК у групі «Відновлення» ($r = -0,86$, $p < 0,01$), середньої сили зворотню залежність змін РНК у групі «Значної інвалідизації» ($r = -0,57$, $p < 0,05$) та пряму середньої сили залежність змін ДНК в групі «Помірна інвалідизація» ($r = 0,66$, $p < 0,05$). Практично у всіх групах (крім групи «Значна інвалідизація»), була виявлена достовірна пряма сильна або середньої сили взаємозалежність показників ДНК та РНК на початку (1-3 дні) та наприкінці (9-14 дні) лікування (r був у межах від $0,54$, $p < 0,05$, до $0,99$, $p < 0,01$). У групі «Значної інвалідизації» із п'ятого до 14 дня між показниками ДНК та РНК існував вірогідний прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,87-0,99$, при $p < 0,01$).

4.2.5. Оцінка динаміки вмісту середніх молекул у крові пацієнтів з ТЧМТ

Іншим важливим патогенетичним фактором розвитку гострого порушення мозкового обміну при ТЧМТ є підвищення в крові молекул середньої маси, які є не лише маркером ендоінтоксикації, але й причиною подальшого погіршення

перебігу патологічного процесу [155, 158]. Підвищення рівня СМ у пацієнтів з ЧМТ в 2–4 рази ($p < 0,01$) з перших днів лікування свідчило про значну вираженість ендотоксикозу в обстежених осіб (у групі контролю цей показник в середньому становив $0,281 \pm 0,031$ умовних одиниць (ум.од.)) (таблиця додатку Л).

Лише у п'ятьох пацієнтів із групи «Смерть», у двох із групи «Значна інвалідизація» та у трьох — із групи «Відновлення» рівень середніх молекул не був вищий за показник контрольної групи.

У цілому серед усіх пацієнтів динаміка зміни рівня СМ була негативною — від $0,72 \pm 0,05$ ум.од. в перший день до $0,30 \pm 0,01$ ум.од. в останній день дослідження, $TP = 41,67\%$, $p < 0,01$ (рис. 4.2.5.1).

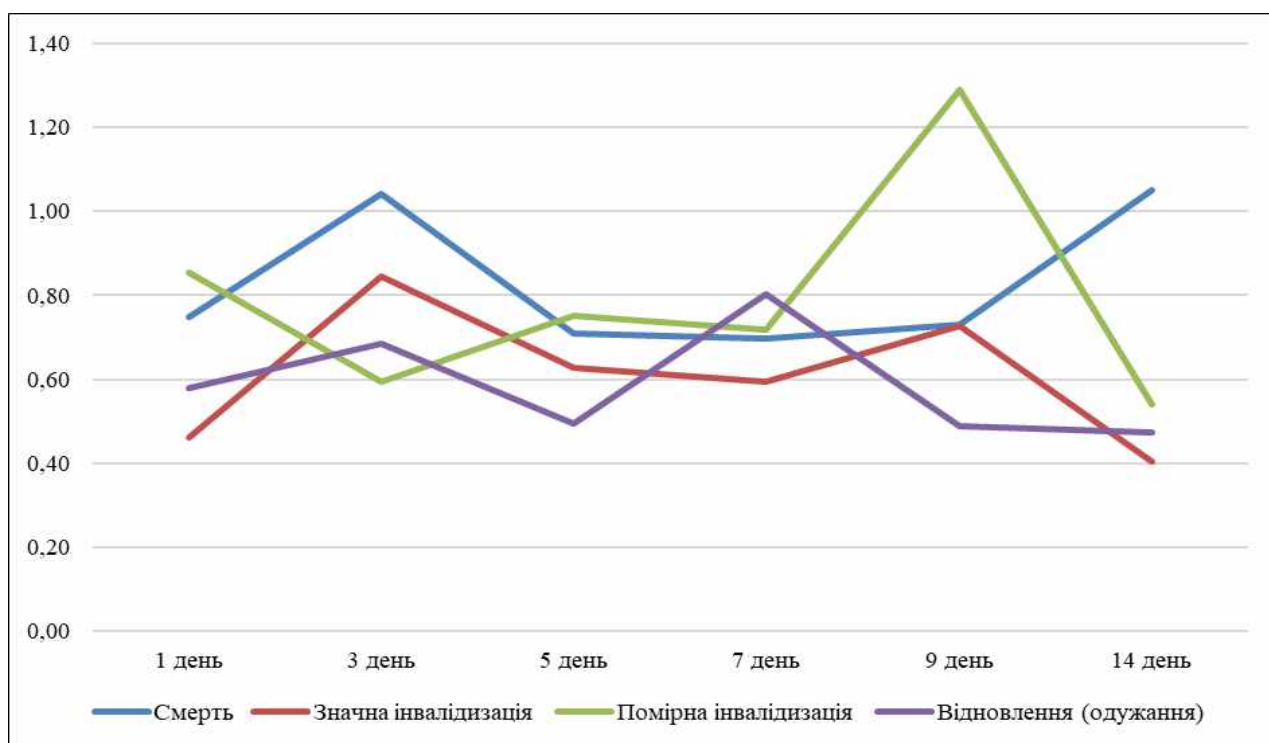


Рис. 4.2.5.1. Динаміка показників СМ у пацієнтів з ЧМТ різних груп наслідків лікування протягом 14 днів (ум.од.)

У пацієнтів групи «Смерть» спостерігалось зростання ($p > 0,05$) рівня середніх молекул у процесі лікування (від $0,75 \pm 0,07$ до $1,05 \pm 0,38$ ум.од., $TP = 140,00\%$) зі значним підйомом ($p < 0,05$) на третій день ($TP = +38,67\%$). Вагомо вищі від інших груп рівні СМ у осіб цієї групи були на третій ($p < 0,05$ з

групою «Помірної інвалідизації») та 14-й ($p > 0,05$) дні лікування. В усі дні лікування рівень СМ у травмованих пацієнтів був достовірно вищим ($p < 0,01$) за рівень СМ у осіб контрольної групи.

Рівень СМ на третій і чотирнадцятий дні більше 1,00 ум.од. може бути маркером подальшого несприятливого наслідку для життя.

Найменший, близький до норми ($p > 0,05$), вміст середніх молекул ($0,29 \pm 0,00$ ум.од.) був у пацієнта групи «Значної інвалідизації» на 30-й день лікування, що було в 1,6 рази нижче ($p > 0,05$) рівня в перший день ($0,46 \pm 0,09$ ум.од.) та в 3 рази ($p < 0,05$) рівня СМ на третій день ($0,85 \pm 0,24$ ум.од.) при загальному темпі росту 63,04%. В усі дні рівень СМ у пацієнтів цієї групи був вищим ($p > 0,05$) за рівень СМ у КГ, із доведеною різницею показників ($p < 0,01$) лише на третій день лікування. Разом з тим, найнижчі з-поміж усіх груп рівні СМ у пацієнтів групи «Значної інвалідизації» на перший (достовірна різниця з СМ груп «Смерть» та «Помірна інвалідизація» при $p < 0,05$), сьомий, 14-й та 30-й дні є критерієм для детальнішої уваги до таких пацієнтів через можливі подальші негативні наслідки для здоров'я.

У пацієнтів групи «Помірної інвалідизації» з ТЧМТ вміст середніх молекул у динаміці знижувався нерівномірно, при максимальному рівні ($p < 0,01$) на дев'ятий день — $1,29 \pm 0,00$ ум.од. (ТПр=+79,17%) та мінімальному рівні ($p < 0,05$) на 14-й день — $0,54 \pm 0,00$ ум.од. (ТПр=-58,14%) й загальним темпом росту 65,53%. Причому, на перший ($p < 0,05$ з групою «Значна інвалідизація»), п'ятий ($p > 0,05$) та дев'ятий ($p < 0,05$ з групою «Смерть») дні рівні СМ осіб цієї групи були найбільшими у порівнянні з іншими групами наслідків, а на третій день — найнижчими ($p < 0,05$ із групою «Смерть»). У порівнянні із контрольною групою — рівень СМ у цій групі наслідків лікування в усі дні достовірно перевищує значення СМ здорових осіб ($p < 0,01$). Рівень СМ менше 0,6 ум.од. на третій день лікування у пацієнтів із ТЧМТ може мати діагностично позитивне значення.

Показник вмісту середніх молекул у пацієнтів групи «Відновлення» знижувався ($p > 0,05$) хвилеподібно від $0,58 \pm 0,12$ у.о. на перший день до $0,31 \pm 0,00$ ум.од. на тридцятий день (ТР=53,45%), із значним підйомом на

сьомий день до $0,80 \pm 0,00$ ум.од. ($p < 0,05$) (ТПр= $+63,27\%$), що було найвищим ($p > 0,05$) рівнем цього дня поміж усіх інших груп. Тоді як найнижчий рівень СМ у порівнянні з іншими групами був на п'ятий та дев'ятий ($p < 0,05$ з групою «Смерть») дні. Практично у всі дні (крім п'ятого та тридцятого) рівень СМ у пацієнтів цієї групи є достовірно вищим ($p < 0,01$) за значення СМ у здорових осіб. Рівень СМ нижче $0,5$ ум.од. із п'ятого дня лікування можна вважати індикатором сприятливого наслідку для здоров'я та життя у пацієнтів з ТЧМТ.

Висновки до розділу 4

1. У пацієнтів з ТЧМТ спостерігались зміни показників крові та сечі, а саме: в сироватці крові перевищення нормального рівня глюкози, зростання активності процесів перекисного окиснення ліпідів, ферментів ДНКаз та РНКаз, нуклеїнових кислот ДНК і РНК, вмісту середніх молекул, та нижчі від норми рівні гемоглобіну й аргініну, а також збільшення рівня оксиду азоту в сечі.

2. Близько 70% пацієнтів ($68,06 \pm 5,49\%$) із ТЧМТ мали показники рівня глюкози в крові вище норми, причому у групах із несприятливими наслідками для життя та здоров'я перевищення цього показника було, в середньому, в $1,56$ – $1,63$ рази.

3. Характерною є загальна тенденція до зниження показника ПОЛ серед усіх обстежених пацієнтів, при вираженому зростанні показників ПОЛ у пацієнтів групи «Смерть» у процесі лікування.

4. Для показника аргініну притаманним є незначний підйом з часом лікування у пацієнтів групи «Смерть», кореляційно підтверджене зростання його у пацієнтів так званих «проміжних» станів обох груп інвалідації та зниження його у пацієнтів групи «Відновлення». А для показника оксиду азоту — значне достовірне зростання його у пацієнтів, що у подальшому померли чи залишились інвалідами та зниження його із часом лікування для груп пацієнтів із помірною інвалідацією та одужанням.

5. У цілому рівні ДНКази I й II та РНКази I протягом лікування змінювались в сторону зростання, а рівень РНКази II мав тенденцію до зниження. Рівень ДНКаз та РНКаз у пацієнтів групи «Смерть» з першого до дев'ятого дня спостережень є найнижчим ($p < 0,05$ у 7 та 9 день) від рівня усіх інших груп. Показники ферментів ДНКаз у осіб групи «Значної інвалідації» є найвищими протягом перших п'яти днів лікування порівняно з відповідними показниками всіх інших груп. Доведена пряма сильна взаємозалежність поміж рівнем ДНКази та РНКази практично у всіх групах (окрім «Значної інвалідації»).

6. Рівень нуклеїнових кислот серед усіх пацієнтів в цілому мав тенденцію до спаду. Дані ДНК у першу добу та РНК на 14-й день лікування у пацієнтів групи «Смерть» є найвищими поміж усіх інших груп наслідків. У практично всі дні досліджень рівні ДНК та РНК у пацієнтів, що в подальшому видужали, були найнижчими поміж усіх груп наслідків.

7. Серед усіх пацієнтів в цілому динаміка зміни рівня СМ була в сторону зниження, тоді як у групи «Смерть» — значне збільшення рівня СМ у процесі лікування.

8. Діагностичними маркерами неблагополучного наслідку для життя можуть бути:

- на початку лікування (перша доба) рівень оксиду азоту у сечі нижче 1,1 мкмоль/л; рівень ДНКаз нижче 26,30 мО/мл та РНКаз нижче 25,30 мО/мл; ДНК більше 9 мкг/мл;

- із сьомого дня рівень ПОЛ більше 0,22 ум.од; рівень ДНКаз менше 25 мО/мл; рівень РНКаз менше 23 мО/мл;

- на третій і чотирнадцятий дні рівень СМ більше 1,00 ум.од.;

- на 14-ту добу лікування РНК більше 610 мкг/мл.

9. Діагностично позитивними ознаками сприятливих наслідків для життя та здоров'я можна вважати:

- із першого до останнього дня рівень аргініну у крові нижче 10,0 мкг/мл;

- у перший день значення показника РНКази I менше 24,0 мО/мл та РНКази II менше 23,0 мО/мл й на 14-й день — 25,0 та 24,0 мО/мл відповідно;
- на третій день лікування рівень СМ менше 0,7 ум.од., з п'ятого дня — рівень СМ нижче 0,5 ум.од.;
- з сьомого дня рівень ПОЛ менше 0,1 ум.од., ДНКази I більше 30,0 мО/мл, РНК менше 500 мкг/мл;
- з дев'ятого дня значення показників ДНК менше 4,5 мкг/мл у пацієнтів з ТЧМТ.

Основні наукові результати розділу 4 опубліковані в працях автора:

1. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Нетлюх АМ. Особливості змін біохімічних показників крові у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою протягом гострого періоду. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи»; 2016 Вер 15-16; Кам'янець-Подільський. Програма, Тези доповідей. Україна. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 121.
2. Кобылецкий ОЯ. Оценка динамики и взаимосвязи показателей уровня аминокислоты аргинин в крови и оксида азота в моче у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016;6(3):387-394.
3. Кобилецький ОЯ. Кислі та лужні дезоксирибонуклеази та рибонуклеази у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою різних груп наслідків лікування в динаміці перебігу лікування. Akta Medica Leopoliensia. 2016;22(3):4-8.
4. Кобилецький ОЯ. Особливості змін біохімічних показників крові (на прикладі дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот) протягом лікування у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою. Вісник ВНМУ. 2016;2:432-436.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІЛКІВ UCH-L1 ТА S100B ЯК ПОКАЗНИКІВ ПРОГНОЗУ НАСЛІДКІВ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

5.1. Аналіз дослідження показника UCH-L1 у сироватці крові пацієнтів з ТЧМТ

Дослідження показника UCH-L1 сироватки крові показало, що на відміну від даних умовно здорових донорів, в крові яких цей білок був відсутній, у відібраних до нашого дослідження пацієнтів з ізольованою ТЧМТ у 1-у добу після травми в усіх випадках спостерігалася його наявність [126]. Сироваткові концентрації UCH-L1 коливалися в діапазоні від 0,8 ng/ml у пацієнта з відновленням через 6 міс після травми (бал 5 за ШНГ) до 63,0 ng/ml у хворого, який помер (бал 1 за ШНГ). У середньому (табл. 5.1), рівень UCH-L1 сироватки крові складав $40,28 \pm 8,96$ ng/ml у групі хворих, які померли (бал 1 за ШНГ), $21,74 \pm 3,92$ ng/ml у потерпілих зі значною інвалідизацією через 6 міс після травми (бал 3 за ШНГ) та $12,47 \pm 2,6$ ng/ml у пацієнтів з помірною інвалідизацією через 6 міс після травми (бал 4 за ШНГ) і $1,48 \pm 0,62$ ng/ml у пацієнтів з відновленням у той же термін (бал 5 за ШНГ). Наявна суттєва (статистично значима, $p < 0,0001$) різниця між групами в залежності від наслідків травми, яка полягає у суттєвому підвищенні сироваткової концентрації UCH-L1 у пацієнтів із несприятливими наслідками травми.

При аналізі одержаних даних також звернула на себе увагу різниця між даними показника UCH-L1 у сироватці крові в 1-у добу після травми між пацієнтами з дифузними та вогнищевими ушкодженнями згідно з критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала в межах кожної із груп хворих (див табл. 5.1.1). Зокрема, у групі померлих пацієнтів із вогнищевою травмою (бал 1 за ШНГ) сироваткова концентрація UCH-L1 у середньому дорівнювала $37,21 \pm 5,94$ ng/ml проти $51,03 \pm 9,82$ ng/ml при дифузних ушкодженнях головного мозку

($p=0,0001$). У потерпілих зі значною інвалідизацією (бал 3 за ШНГ) для вогнищевого ушкодження була характерна середня концентрація $21,0 \pm 3,59$ ng/ml UCH-L1 у сироватці крові проти $26,9 \pm 0$ ng/ml при дифузній травмі ($p=0,0001$). У групі хворих з помірною інвалідизацією через 6 міс після травми (бал 4 за ШНГ) вогнищевому ушкодженню в 1-у добу після ЧМТ відповідав середній рівень цього білка $11,52 \pm 2,12$ ng/ml при середньому значенні $14,92 \pm 2,22$ ng/ml у пацієнтів із дифузним ушкодженням ($p=0,0001$).

Таблиця 5.1.1

Значення показника UCH-L1 у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми за даними ШНГ

Групи за ШНГ		Смерть		Значна інвалідизація		Помірна інвалідизація		Відновлення	
		К-сть	Рівень UCH-L1, ng/ml	К-сть	Рівень UCH-L1, ng/ml	К-сть	Рівень UCH-L1, ng/ml	К-сть	Рівень UCH-L1, ng/ml
Види ушкодження	Вогнищеве ушкодження	28	$37,2 \pm 5,9$	7	$21,0 \pm 3,6$	13	$11,5 \pm 2,1$	6	$1,1 \pm 0,2$
	Дифузне ушкодження	8	$51,0 \pm 9,8$	1	$26,9 \pm 0,0$	5	$14,9 \pm 2,2$	4	$2,0 \pm 0,7$
Види дослідження	Оцінка p (ANOVA) ¹		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
	Оцінка p (Kruskal-Wallis test) ¹		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
Разом		36	$40,3 \pm 9,0$	8	$21,7 \pm 3,9$	18	$12,5 \pm 2,6$	10	$1,5 \pm 0,6$
Оцінка p (ANOVA) ²		F=125,12, $p<0,0001$							

Примітка. ¹ — оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з вогнищевими та дифузними ушкодженнями;

² — оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з різними наслідками травми.

При відновленні через 6 міс після травми (бал 5 за ШНГ) середній рівень UCH-L1 сироватки крові в пацієнтів, що мали вогнищеву травму, в 1-у добу після травми він становив $1,12 \pm 0,23$ ng/ml порівняно з $2,03 \pm 0,65$ ng/ml у тих, що мали дифузне ушкодження головного мозку ($p=0,0001$).

Таким чином, результати дослідження демонструють достовірне підвищення рівня білка UCH-L1 в крові хворих з ТЧМТ, виразність якого залежить від виду ушкодження (вогнищеве або дифузне). Різниця між підгрупами пацієнтів із різними видами травми є статистично значущою як за параметричним (ANOVA), так і за непараметричним критерієм (Kruskal-Wallis test), що дозволяє зробити висновок про наявність зв'язку між типом ушкодження, і, відповідно, особливостями його патогенезу та ступенем підвищення сироваткового рівня UCH-L1 у 1-у добу після ЧМТ. Ці результати відповідають літературним даним, наведеним нами в огляді літератури. Згідно з ними, біомаркери ушкодження нейронів, до яких належить UCH-L1, є показниками переважно дифузної травми головного мозку. Це відбувається внаслідок того, що дифузні ушкодження внаслідок травми прискорення-сповільнення характеризуються, як ми зазначали, первинними порушеннями мембран нейронів, змінами іонного гомеостазу і швидкою деградацією цитоскелету нейронів та клітинних органел. Вказані зміни супроводжуються порушеннями проникності ГЕБ і швидкою появою в крові нейрональних маркерів, зокрема UCH-L1 [27, 46, 92, 201—203].

Для подальшого аналізу прогностичних можливостей показника UCH-L1 сироватки крові, ми застосували підхід, що найчастіше використовується в подібних дослідженнях. За даними ШНГ усіх пацієнтів розподіляли на дві групи: 1) ті, що померли (бал 1 за ШНГ), і 2) ті, що вижили (бали 2-5 за ШНГ). Порівняння концентрацій біохімічних біомаркерів ЧМТ у цих категорій пацієнтів дозволяє оцінити ефективність зазначених показників як інструментів прогнозування смерті або виживання хворого. Іншим варіантом розподілу пацієнтів є віднесення їх до таких груп: 1) несприятливі наслідки, тобто смерть, вегетативний стан та значна інвалідизація (бали 1-3 за ШНГ), та 2) сприятливі наслідки, або помірна інвалідизація та відновлення (бали 4-5 за ШНГ). У цьому разі оцінюється прогностична ефективність показника стосовно ймовірності зазначених несприятливих або сприятливих наслідків ЧМТ у конкретного хворого.

Дослідження рівнів UCH-L1 сироватки крові в групах хворих (табл. 5.1.2), показало, що у померлих цей показник перевищував дані групи виживших у 3 рази, складаючи в середньому $40,24 \pm 9,82$ ng/ml порівняно з $13,03 \pm 9,53$ ng/ml у тих хворих, що вижили ($p=0,0001$). Ця різниця була статистично значущою як при оцінці з використанням параметричного (t-test), так і непараметричного критерія (Mann-Whitney test). Наші показники в цілому відповідають літературним даним, що були одержані іншими дослідниками.

Таблиця 5.1.2

Значення показника UCH-L1 сироватки крові в пацієнтів з тяжкою ЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм смерті/виживання)

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів	Вміст UCH-L1 в сироватці крові, ng/ml
Померлі	34	$40,24 \pm 9,82$
Вживші	38	$13,03 \pm 9,53$
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

У табл. 5.1.3 показано середні значення концентрації UCH-L1 в 1-у добу після травми у сироватці крові пацієнтів із несприятливими або сприятливими наслідками ЧМТ. У хворих із несприятливими наслідками травми цей показник перевищував дані потерпілих із сприятливими наслідками в 3,3 рази й складав у середньому $36,53 \pm 11,86$ ng/ml проти $10,96 \pm 9,52$ ng/ml ($p=0,0001$). Як і при оцінці за критерієм смерті/виживання одержана різниця даних була статистично достовірною як при оцінці з використанням параметричного (t-test), так і непараметричного критерія (Mann-Whitney test). Слід зазначити, що виявлені закономірності, як і у випадку розподілу пацієнтів за критерієм смерті/виживання, цілком відповідали тенденціям, описаним у літературі [204, 205].

Таблиця 5.1.3

**Значення показника UCH-L1 сироватки крові в пацієнтів з ТЧМТ у
1-у добу після травми в залежності від наслідків травми
(за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)**

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів	Вміст UCH-L1 в сироватці крові, ng/ml
Несприятливі наслідки	42	10,96±9,52
Сприятливі наслідки	30	36,53±11,86
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

Наші подальші зусилля були зосереджені на створенні індивідуальної прогностичної моделі наслідків ТЧМТ. Її метою є передбачення ймовірного перебігу травми на основі індивідуальних показників біохімічних біомаркерів крові пацієнта.

Для оцінки дискримінаційної спроможності моделі, тобто її здатності стратифікувати пацієнтів за прогностичним критерієм смерті/виживання та критерієм несприятливих/сприятливих наслідків ЧМТ, було застосовано метод ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), що передбачає аналіз ROC-кривих або кривих помилок з розрахунком площі під кривою (Area Under the Curve, AUC) та визначенням оптимальної точки відсікання (optimal cut-off value), яка у вітчизняній літературі отримала назву граничного або порогового значення. Цей показник характеризує, у випадку нашого дослідження, таке значення біохімічного біомаркера в 1-у добу після травми, перевищення якого в конкретного пацієнта дозволяє прогнозувати, з найбільшою прогностичною точністю (чутливістю та специфічністю), перехід потерпілого до групи з гіршим наслідком через 6 місяців після травми (групи померлих при стратифікації хворих за критерієм смерті/виживання або групи несприятливих наслідків при аналізі за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків ЧМТ).

Суть метода ROC-аналізу, з адаптацією до особливостей нашого дослідження, можна пояснити на основі його характеристики, даної в роботі І.В. Сидякіної та співавт. (2012) [206], які розробляли прогностичну модель оцінки летальності та функціонального відновлення після тяжкого і вкрай тяжкого інсульту. Метод полягає в побудові графіка чутливість-специфічність, де кожній точці відповідає одне з можливих значень предиктора (концентрації біомаркера). Практичним завданням є зрозуміти, який рівень біомаркера в сироватці крові в 1- добу після травми свідчить про потенційно несприятливий наслідок ЧМТ. Як зазначають автори, при обранні порогового значення слід знайти оптимальний баланс між чутливістю (спроможність виявляти пацієнтів із потенційно несприятливим наслідком, не даючи хибнонегативних результатів) та специфічністю (відсутність хибнопозитивних результатів) предиктора. Якщо ми візьмемо високе порогове значення, наприклад найвищий рівень UCH-L1 сироватки крові в нашому дослідження, який складав 63,0 ng/ml, то чутливість буде високою, наближаючись до 100%. Проте низькою буде специфічність, оскільки при значеннях концентрації UCH-L1 менших за 63,0 ng/ml, у багатьох хворих прогноз також буде несприятливим. Зворотню ситуацію спостерігатимемо при низькому значенні рівня UCH-L1, наприклад при найнижчому показнику нашого дослідження 0,9 ng/ml. Найоптимальнішим буде порогове значення характерне для точки на кривій, де сума чутливості й специфічності предиктора щодо наслідку ЧМТ є максимальною. Оптимальне порогове значення відповідає найбільш опуклій частині ROC-кривої. Площа під нею характеризує прогностичну спроможність предиктора. Максимальним значенням AUC є 1. Для оцінки значень AUC застосовується експертна шкала, згідно з якою інтервал AUC 0,9-1,0 вважається відмінним, 0,8-0,9 — дуже добрим, 0,7-0,8 — добрим, 0,6-0,7 — середнім, а 0,5-0,6 — незадовільним.

Результати оцінки прогностичної значущості рівня UCH-L1 у сироватці крові за критерієм смерть/виживання представлені на рис. 5.1.1 і в табл. 5.1.4.

Наведені результати ROC-аналізу свідчать, що визначення сироваткової концентрації білка UCH-L1 є чутливим і специфічним методом прогнозування смерті хворих з ТЧМТ.

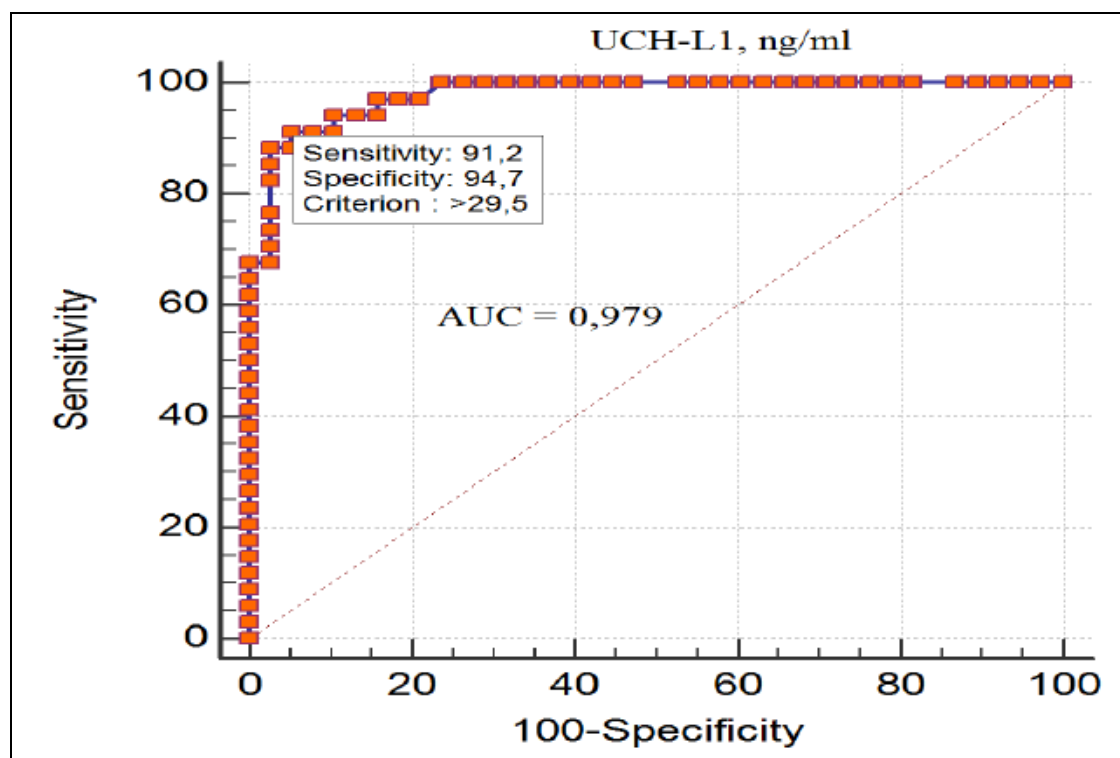


Рис. 5.1.1. Чутливість і специфічність показника UCH-L1 у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми у прогнозі наслідків травми за критерієм смерті/виживання (порогове значення >29,5 ng/ml).

Таблиця 5.1.4

Порогове значення показника UCH-L1 у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм смерті/виживання)

Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95 % ДІ)	Діагностична точність, % (95 % ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
UCH-L1, ng/ml	>29,5	91,2 (76,3 – 98,1)	94,7 (82,3-99,4)	93,1 (84,6 – 97,0)	AUC=0,979; p<0,0001

Визначене нами порогове значення цього показника (cut-off value), при перевищенні якого спостерігається достовірно зростання частоти летальних випадків, склало 29,5 ng/ml. Площа під ROC-кривою становила 0,979, чутливість моделі склала 91,2%, а специфічність — 94,7%.

Більш наочно результати ROC-аналізу представлені графічно на рис. 5.1.2.

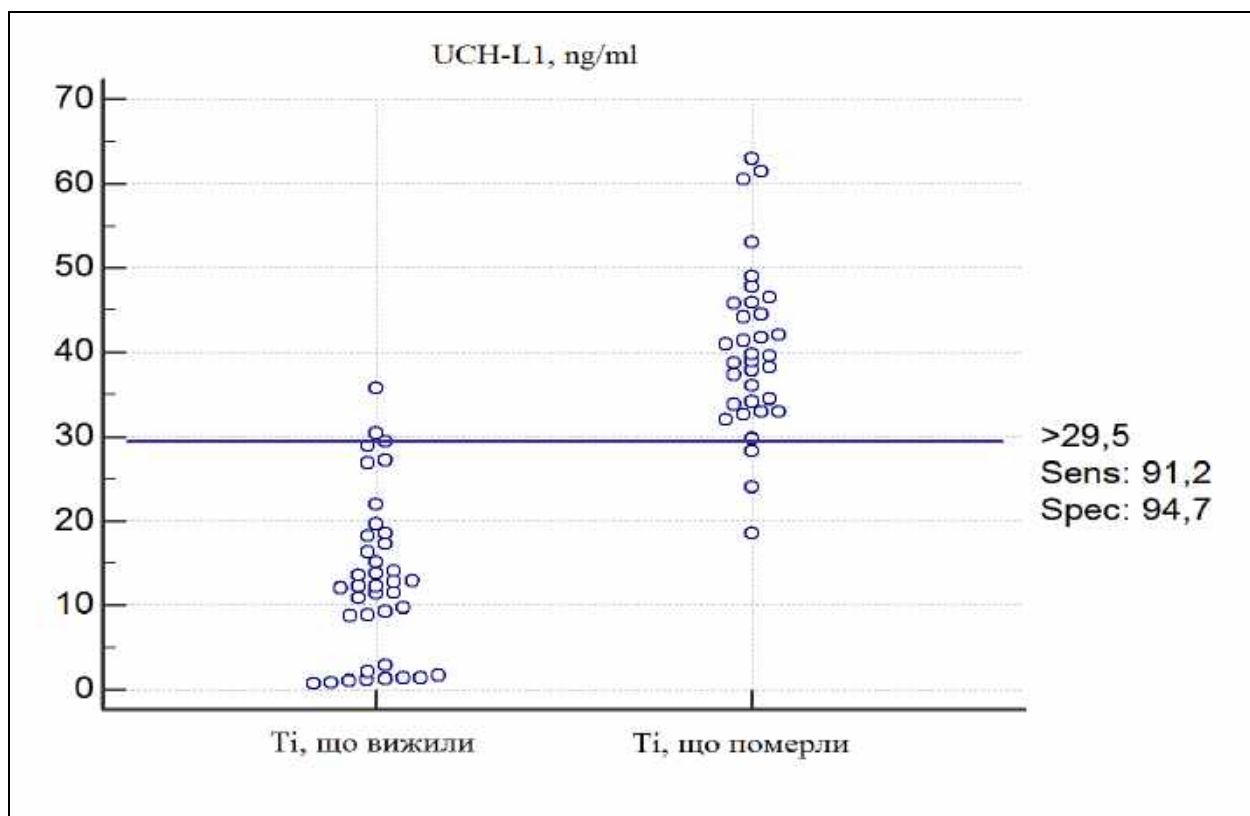


Рис. 5.1.2. Діаграма розкиду показників UCH-L1 у сироватці крові в групах пацієнтів (померлих і тих, що вижили) з ТЧМТ у 1-у добу після травми по відношенню до порогового значення >29,5 ng/ml.

Результати оцінки прогностичної значущості рівня UCH-L1 у сироватці крові за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків представлені на рис. 5.1.3 і в табл. 5.1.5. Як і у випадку прогнозування смерті або виживання після ТЧМТ, дослідження рівнів сироваткової концентрації білка UCH-L1 в 1-шу добу після травми виявилось чутливим і специфічним методом прогнозування несприятливих (бали 1-3 за ШНГ) або сприятливих (бали 4-5 за ШНГ) наслідків ушкодження в пацієнтів з ТЧМТ.

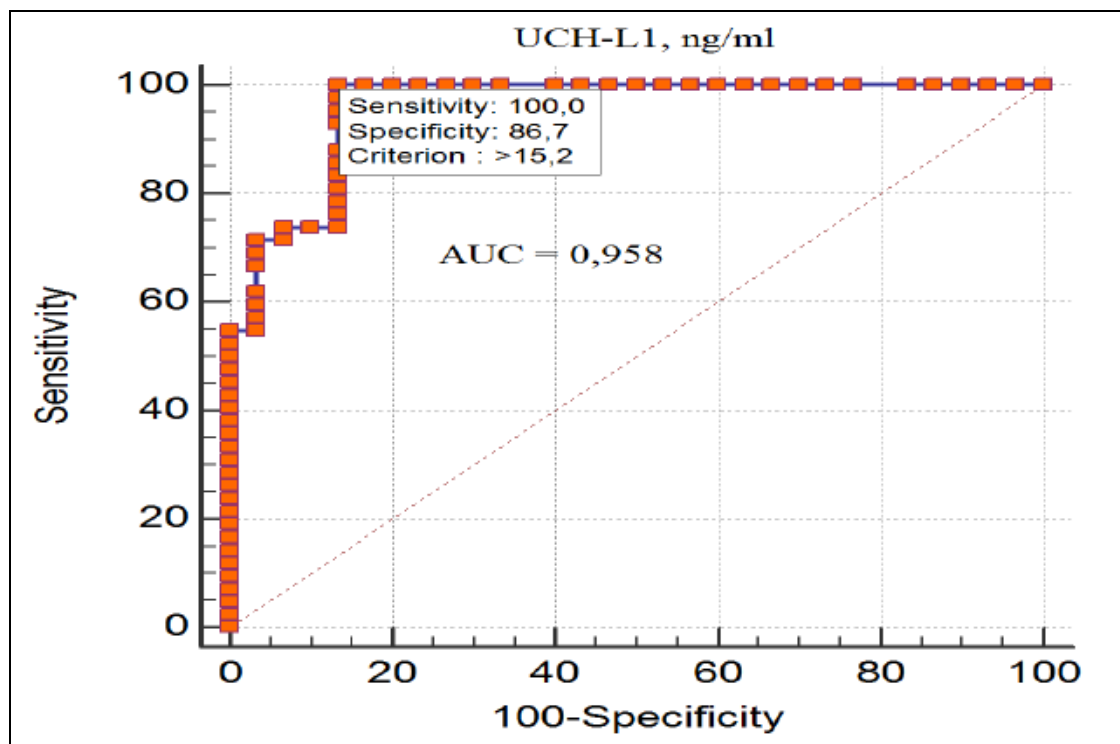


Рис. 5.1.3. Чутливість і специфічність показника UCH-L1 у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми у прогнозі наслідків травми за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків (порогове значення >15,2 ng/ml).

Таблиця 5.1.5

Порогове значення показника UCH-L1 у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95 %ДІ)	Специфічність, % (95 %ДІ)	Діагностична точність, % (95 %ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
UCH-L1, ng/ml	>15,2	100 (91,6-100)	86,7 (70,3-94,7)	94,4 (86,6-97,8)	AUC=0,958; p<0,0001

Визначене нами порогове значення цього показника (cut-off value), при перевищенні якого спостерігається достовірне зростання частоти

несприятливих наслідків, складало 15,2 ng/ml. Площа під ROC-кривою становила 0,958, чутливість моделі склала 100,0%, а специфічність — 86,7%.

У графічному вигляді ці результати більш наочно представлені на діаграмі розкиду значень показника UCH-L1 у сироватці крові по відношенню до порогового значення >15,2 ng/ml (рис. 5.1.4).

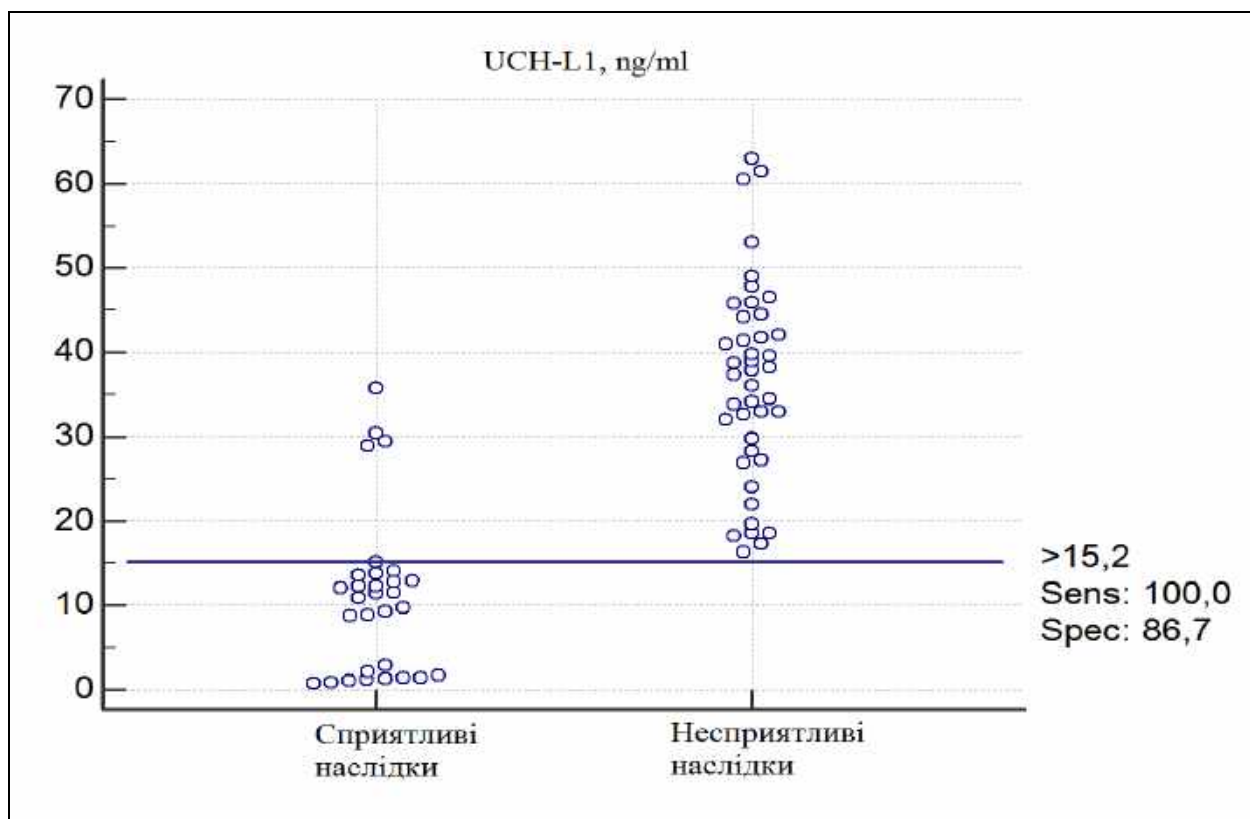


Рис. 5.1.4. Діаграма розкиду показників UCH-L1 у сироватці крові в групах пацієнтів (з несприятливими та сприятливими наслідками) з ТЧМТ у 1-у добу після травми по відношенню до порогового значення >15,2ng/ml.

Хочемо зазначити, що серед наших спостережень, ми відмітили декілька випадків (з високими й низькими значеннями UCH-L1 у сироватці крові), в яких біохімічні показники точно відображали наслідки травми, у той час як прогноз, розрахований за клінічними, інструментальними та лабораторними показниками, не в повній мірі відповідав результатам ШНГ через 6 місяців після госпіталізації.

Наводимо клінічне спостереження пацієнтки з високим значенням концентрації UCH-L1 у 1-у добу після ТЧМТ.

Потерпіла Д., 56 років, історія хвороби №18771. Хвору було доставлено швидкою допомогою з роботи (виробнича травма), де вона одержала пошкодження голови в результаті падіння з драбини висотою близько 2 м. При госпіталізації в приймальному відділенні було відмічено, що хвора доступна контакту, адекватна, скаржиться на головний біль. Дихання самостійне, ритмічне, ЧД 24 за 1 хв. Пульс 112 за 1 хв, АТ 90/60 мм рт.ст. Живіт симетричний, м'який, бере участь в акті дихання, неболючий при пальпації. Згідно з даними огляду чергових хірурга й анестезіолога, ознак травми органів грудної клітки й черевної порожнини не виявлено. У потиличній ділянці забійна рана м'яких тканин. Черговим нейрохірургом встановлено діагноз «Відкрита черепно-мозкова травма, забій головного мозку, забійна рана потиличної ділянки», виконано первинну хірургічну обробку рани. Пацієнтку госпіталізовано до реанімаційно-анестезіологічного відділення. Слід зазначити, що при оцінці прогнозу хворої в перші години після госпіталізації за допомогою калькулятора ІМРАСТ дані такого прогнозу не можна вважати поганими внаслідок відносно задовільних клінічних, комп'ютерно-томографічних і лабораторних показників стану пацієнтки (виконання інструкцій, реакція обох зіниць на світло, відсутність гіпоксії, дифузне ушкодження ІV, субарахноїдальний крововилив на КТ, відсутність епідурального крововиливу, глюкоза крові 7,0 ммоль/л, гемоглобін 120 г/л). Прогноз калькулятора ІМРАСТ склав відносно ймовірності смерті й несприятливого наслідку, відповідно, 23% і 37% при використанні центральної моделі калькулятора, 37% і 50% при використанні розширеної моделі (клінічні дані + КТ) та 21% і 40% при застосуванні лабораторної моделі калькулятора ІМРАСТ (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані).

Через 6 годин після госпіталізації при огляді чергового терапевта відмічено, що за формальних ознак свідомості з'явилася неадекватність поведінки. Далі стан пацієнтки стрімко погіршувався. Нейрохірургом

констатовано важкий стан, кому II. Зіниці D=S, помірно розширені, фотореакції й корнеальні рефлекси пригнічені. На больові подразники не реагує. Рухова активність у кінцівках відсутня. Позитивний симптом Бабінського ліворуч. Гемодинаміка нестабільна з тенденцією до зниження АТ. За даними КТ головного мозку виявлені множинні дрібні контузійні геморагічні вогнища переважно в правих лобній, тім'яній та скроневій частках, явища набряку головного мозку. Через відсутність локальної гематоми з вираженим мас-ефектом показань до проведення нейрохірургічного втручання встановлено не було. Взято кров на біохімічне дослідження біомаркерів ЧМТ. Концентрація UCH-L1 у сироватці крові цієї пацієнтки склала 60,5 ng/ml (одне з найвищих значень у нашому дослідженні), а показник S100B — 2,11 ng/ml. Такий рівень UCH-L1 суттєво перевищує встановлені нами порогові значення як щодо прогнозу смерті хворого (29,5 ng/ml), так і щодо прогнозу несприятливих наслідків, до яких належать смерть, вегетативний стан і значна інвалідизація (15, 2 ng/ml).

У наступному (13 годин після госпіталізації) стан хворої характеризувався як вкрай важкий. Кома II-III. Спостерігалися атонія, арефлексія. Штучна вентиляція легень. Пульс 120 за 1 хв. Нестабільність гемодинаміки: АТ на рівні 70-100/40 мм рт. ст. підтримувався внутрішньовенною інфузією вазопресорів (дофамін). Подальші заходи інтенсивної терапії та реанімації успіху не мали, стан хворої погіршувався, і вона померла через 57 годин після госпіталізації.

Аналізуючи наведене клінічне спостереження, хочемо зупинитися на кількох моментах. Високе значення біохімічного біомаркера ЧМТ UCH-L1 у цієї пацієнтки цілковито відображало тяжкість ушкодження головного мозку, тяжкість стану хворої, перебіг хвороби, що характеризувався стрімким погіршенням, і, зрештою, наслідок травми — смерть потерпілої. Такий високий рівень (60,5 ng/ml) UCH-L1 є показником негативного прогнозу відповідно до даних усіх досліджень UCH-L1 при ЧМТ, так само як і відповідно до наведених вище результатів нашого статистичного аналізу. З іншого боку, опис клінічної

картини пацієнтки Д. показує, що вона належить до категорій потерпілих, які в нейротравматологічній літературі одержали назву «хворі, що говорять і погіршуються (patients who talk and deteriorate)» та «хворі, що говорять і помирають (patients who talk and die)». Згідно з повідомленнями інших авторів, що були проаналізовані в огляді літератури, поява високих концентрацій UCH-L1 у периферичній крові відбувається в найгострішому періоді ТЧМТ, зокрема вже протягом першої години. Вважаємо, що удосконалення визначення біомаркерів ЧМТ, зокрема розвиток експрес-методів їх діагностики в периферичній крові, може дати змогу своєчасно діагностувати тяжкі ушкодження головного мозку в таких хворих і приділити їм більшу увагу та більш інтенсивні персоналізовані лікувальні підходи.

В іншому клінічному спостереженні наведено історію хвороби пацієнта з низьким значенням UCH-L1 у 1-у добу після ЧМТ.

Хворий А., 29 років, історія хвороби №4272. Травму голови одержав при падінні з висоти власного росту, перед тим вживав алкоголь. Перебував вдома, був контактний. Приблизно за 14 годин стан погіршився, втратив свідомість. Був доставлений до стаціонару швидкою допомогою. При госпіталізації алкоголю в крові виявлено не було. Згідно з даними огляду нейрохірурга стан важкий. Дихання самостійне, ритмічне, ЧД 16 за 1 хв. Пульс 86 за 1 хв, АТ 170/100 мм рт.ст. Живіт симетричний, м'який, бере участь в акті дихання, неболючий при пальпації. Неврологічно: кома, на больові подразники реагує нецілеспрямованими рухами (патологічне згинання). Періодично спостерігається психомоторне збудження. Зіниці D=S, фотореакції пригнічені, розбіжна косоокість. Обличчя симетричне. Сухожилкові й періостальні рефлекси D=S, поживлені. Симптом Бабінського сумнівний зліва. Менінгеальні симптоми від'ємні.

Нейрохірургом встановлено клінічний діагноз «Закрита черепно-мозкова травма. Забій головного мозку. Двобічна субдуральна гематома. Перелом склепіння черепа. Садна, забої м'яких тканин обличчя». Розпочато підготовку до операції — видалення гематоми. Набрано кров на дослідження біохімічних

біомаркерів ЧМТ. Концентрація UCH-L1 у сироватці крові цього пацієнта склала 0,8 ng/ml (найнижче значення у нашому дослідженні), а показник S100B — 0,6 ng/ml. Такий рівень UCH-L1 був значно нижчим за встановлені нами порогові значення як щодо прогнозу смерті хворого (29,5 ng/ml), так і щодо прогнозу несприятливих наслідків (15,2 ng/ml), що свідчить про високу вірогідність настання в пацієнта сприятливого наслідку.

Прогноз калькулятора ІМРАСТ склав відносно ймовірності смерті й несприятливого наслідку в пацієнта А., відповідно, 48% і 72% при використанні центральної моделі калькулятора, 38% і 65% при використанні розширеної моделі (клінічні дані + КТ) та 24% і 49% при застосуванні лабораторної моделі калькулятора ІМРАСТ (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані). Цей прогноз розраховано на підставі таких клінічних, комп'ютерно-томографічних і лабораторних показників стану пацієнта: патологічне згинання, відсутність реакції обох зіниць на світло, відсутність гіпоксії та артеріальної гіпотензії, евакуйоване об'ємне ушкодження за даними КТ, відсутність субарахноїдального крововиливу та епідурального крововиливу на КТ, глюкоза крові 7,5 ммоль/л, гемоглобін 162 г/л. Одержані дані свідчили про високу вірогідність несприятливого наслідку ЧМТ у цього пацієнта.

Проведено операцію — двобічну краніектомію, видалення двобічних субдуральних гематом. Під час операції евакуйовано по 35 см³ згортків крові в обох скронево-тім'яних ділянках. Після видалення гематом відмічено пульсацію мозку. У післяопераційному періоді спостерігалася позитивна динаміка. На фоні психомоторного збудження порушення свідомості регресувало до ступеня приглушення, почав виконувати прості інструкції, вимовляти прості фрази. Вогнищеві симптоми не визначалися, менінгеальні були помірно вираженими. У подальшому стан хворого поступово покращувався. Через 3 тижні після травми пацієнт активний в межах палати й відділення («самостійно сідає, стає»). Свідомість ясна, доступний контакту. Зіниці D=S, спонтанний горизонтальний ністагм — одиночні поштовхи, слабкість конвергенції. Обличчя симетричне. Сухожилкові й періостальні

рефлекси D=S, патологічні неврологічні знаки відсутні. Сумнівний двобічний симптом Керніга. Хворого було виписано у відносно задовільному стані для продовження лікування в невролога поліклініки. Наслідок травми, визначений за ШНГ через 6 місяців після госпіталізації, відповідав «відновлення».

Як ми бачимо, результат дослідження біохімічних біомаркерів ЧМТ, зокрема UCH-L1, виявився в цьому спостереженні більш точним предиктором наслідку ушкодження головного мозку, ніж загальноновживані, у першу чергу клінічні, критерії. Це може мати такі пояснення. Загрозливий клінічний стан пацієнта був обумовлений гострим стисненням головного мозку двобічною субдуральною гематомою. Проте, відносно невеликий об'єм крововиливів з обох боків, їх швидке повне видалення, і, в першу чергу, відсутність суттєвого забою з ушкодженням мозкової речовини обумовили позитивний клінічний перебіг травми в цього пацієнта. Відсутність значного дифузного та вогнищового ушкодження головного мозку підтверджується як значеннями біомаркерів ЧМТ у периферичній крові, так і наявністю «світлого проміжку», упродовж якого пацієнт перебував у ясній свідомості.

5.2. Аналіз дослідження показника білка S100B сироватки крові пацієнтів з ТЧМТ

Результати дослідження сироваткових концентрацій білка S100B показали, що в крові умовно здорових донорів ця сполука була відсутня або спостерігалася в незначних «слідових» концентраціях, якими вирішено було знехтувати. На відміну від цих даних, у пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми ми відмітили наявність S100B сироватки крові в діапазоні концентрацій від 0,32 ng/ml (пацієнт з добрим відновленням через 6 міс після ЧМТ) до 5,1 ng/ml (пацієнт із групи померлих). Середні значення S100B у сироватці крові (табл. 5.2.1) склали в групі померлих (бал 1 за ШНГ) $2,75 \pm 1,11$ ng/ml, у пацієнтів зі значною інвалідизацією через 6 міс після травми (бал 3 за ШНГ) — $1,49 \pm 0,59$ ng/ml. При помірній інвалідизації через 6 міс після травми (бал 4 за

ШНГ) вміст S100B в сироватці крові склав $0,96 \pm 0,21 \text{ ng/ml}$, а в потерпілих з відновленням через 6 міс після травми (бал 5 за ШНГ) — $0,44 \pm 0,10 \text{ ng/ml}$.

Таблиця 5.2.1

Значення показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми за даними ШНГ

Групи за ШНГ		Смерть		Значна інвалідизація		Помірна інвалідизація		Відновлення	
		К-сть	Рівень S100B, ng/ml	К-сть	Рівень S100B, ng/ml	К-сть	Рівень S100B, ng/ml	К-сть	Рівень S100B, ng/ml
Види ушкодження	Вогнищеве ушкодження	28	$2,97 \pm 1,16$	7	$1,57 \pm 0,58$	13	$1,03 \pm 0,2$	6	$0,49 \pm 0,09$
	Дифузне ушкодження	8	$1,98 \pm 0,31$	1	$0,94 \pm 0$	5	$0,77 \pm 0,1$	4	$0,35 \pm 0,05$
Види дослідження	Оцінка p (ANOVA) ¹		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
	Оцінка p (Kruskal-Wallis test) ¹		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
Разом		36	$2,75 \pm 1,11$	8	$1,49 \pm 0,59$	18	$0,96 \pm 0,21$	10	$0,44 \pm 0,10$
Оцінка p(ANOVA) ²		F=31,45; p<0,0001							

Примітка. ¹ — оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з вогнищевими та дифузними ушкодженнями;

² — оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з різними наслідками травми.

У цілому, простежується суттєва (статистично значима, $p < 0,0001$) різниця між групами в залежності від наслідків травми, яка полягає у значному підвищенні показника S100B сироватки крові у хворих з більш несприятливими наслідками травми.

Як і при дослідженні прогностичної значущості показника UCH-L1 сироватки крові (див. розділ 5.1), вивчення сироваткового рівня білка S100B у

1-у добу після ТЧМТ показало суттєві відмінності цього показника в хворих, ушкодження в яких належали, згідно з критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала, до переважно вогнищевих або переважно дифузних (див. табл. 6.1). Зокрема, померлі хворі мали середній рівень S100B, що складав $2,97 \pm 1,16$ ng/ml при вогнищевих ушкодженнях головного мозку проти $1,98 \pm 0,31$ ng/ml при дифузній травмі ($p=0,0001$). Для потерпілих зі значною інвалідизацією також характерним було достовірне ($p=0,0001$) перевищення середнього рівня S100B сироватки крові в пацієнтів з вогнищевими ушкодженнями ($1,57 \pm 0,58$ ng/ml) порівняно з тими, хто мав дифузну травму ($0,94 \pm 0$ ng/ml). У хворих, стан яких через 6 міс після травми характеризувався як помірна інвалідизація, в 1-у добу після травми сироватковий рівень білка S100B складав $1,03 \pm 0,2$ ng/ml при вогнищевих ушкодженнях порівняно з $0,77 \pm 0,1$ ng/ml при дифузній травмі ($p=0,0001$). У потерпілих з відновленням через 6 міс після травми значення концентрації S100B в 1-у добу становило $0,49 \pm 0,09$ ng/ml при вогнищевих ушкодженнях, тоді як при дифузних воно складало $0,35 \pm 0,05$ ng/ml ($p=0,0001$).

Різниця в рівнях білка S100B при різних видах ушкодження була статистично достовірною як при застосуванні параметричних (ANOVA), так і непараметричних критеріїв (Kruskal-Wallis test). Як ми зазначали в огляді літератури, різні типи мозкових клітин по різному реагують на ушкодження та беруть неоднакову участь в еволюції різних видів травматичних ушкоджень головного мозку. Зокрема, вогнищеві ушкодження характеризуються поширеною загибеллю гліальних клітин, у тому числі астроцитів, що обумовлює переважне потрапляння в кров саме біомаркерів ушкодження астроглії, до яких належить і білок S100B [92, 207—209]. Закономірності, викладені тут і в розділі 3 дисертації, спонукали нас розглянути окремо діагностичні можливості визначення біомаркерів UCH-L1 та S100B у діагностиці виду травматичного ушкодження головного мозку. Про це буде повідомлено в розділі 6 дисертації.

Результати вивчення сироваткових концентрацій білка S100B у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми за критерієм смерті (бал 1 за ШНГ)

або виживання (бали 2-5 за ШНГ) представлені в табл. 5.2.2. У нашому дослідженні цей показник у пацієнтів, що померли, майже в 2 рази перевищував результат у хворих, які вижили, складаючи відповідно $2,47 \pm 0,98$ ng/ml та $1,28 \pm 1,20$ ng/ml ($p=0,0001$). Різниця була статистично достовірною як при використанні параметричного (t-test), так і непараметричного (Mann-Whitney test) статистичного критеріїв. Подібно до результатів визначення концентрацій білка UCH-L1 у потерпілих з ТЧМТ в 1-у добу після травми (розділ 5.1) ці дані в цілому відповідали результатам інших авторів, наведеним нами в огляді літератури.

Таблиця 5.2.2

Значення показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм смерті/виживання)

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів	Вміст S100B в сироватці крові, ng/ml
Ті, що померли	34	$2,47 \pm 0,98$
Ті, що вижили	38	$1,28 \pm 1,20$
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

Результати дослідження сироваткових концентрацій білка S100B у групах хворих з несприятливими (бали 1-3 за ШНГ) та сприятливими (бали 4-5 за ШНГ) наслідками ЧМТ (табл. 5.2.3), показали, що при несприятливих наслідках травми цей показник перевищував дані пацієнтів із сприятливими наслідками в 1,85 рази, складаючи відповідно $2,28 \pm 1,0$ ng/ml та $1,23 \pm 1,32$ ng/ml. Виявлена відмінність була статистично достовірною при застосуванні як параметричного (t-test, $p=0,0001$), так і непараметричного (Mann-Whitney test, $p=0,0001$) критеріїв, і відповідала літературним даним, наведеним нами в розділі 1.

Таблиця 5.2.3

Значення показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів	Вміст S100B в сироватці крові, ng/ml
Несприятливі наслідки	42	2,28 ± 1,0
Сприятливі наслідки	30	1,23 ± 1,32
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

Для оцінки прогностичної значущості показника S100B у сироватці крові за критерієм смерті (бал 1 за ШНГ) або виживання (бали 2–5 за ШНГ) ми провели ROC-аналіз кривої чутливість-специфічність (рис. 5.2.1, табл. 5.2.4).

Особливості методики ROC-аналізу детально описані нами в розділі 5.1, тому ми зупинимося на одержаних результатах. Нами було знайдено порогове значення (cut-off value) сироваткової концентрації S100B у 1-у добу після ТЧМТ, перевищення якого свідчило про високу ймовірність смерті хворого. Воно склало 1,35 ng/ml. Площа під кривою становила 0,860 (результат «дуже добрий» за експертною шкалою оцінки AUC). Чутливість моделі становила 97,1%, специфічність — 81,6%, діагностична точність — 88,9%.

На рис 5.2.2 ми представили графічно розподіл даних концентрації S100B сироватки крові в 1-у добу після ТЧМТ в групах пацієнтів, які померли (бал 1 за ШНГ) і які вижили (бали 2–5 за ШНГ), по відношенню до порогового значення >1,35 ng/ml.

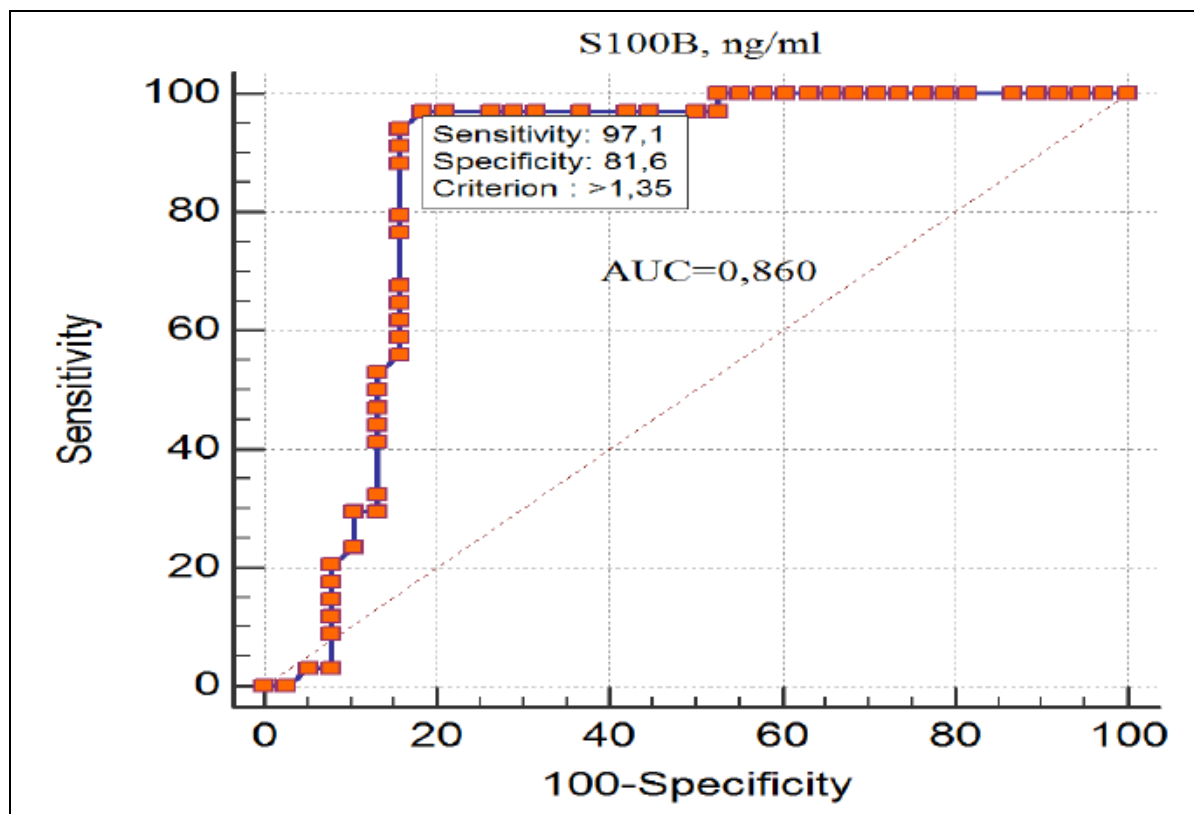


Рис. 5.2.1. Чутливість і специфічність показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми у прогнозі наслідків травми за критерієм смерті/виживання (порогове значення >1,35 ng/ml).

Таблиця 5.2.4

Порогове значення показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм смерті/виживання)

Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95 %ДІ)	Специфічність, % (95 %ДІ)	Діагностична точність, % (95 %ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
S100B, ng/ml	> 1,35	100 (87,7 – 100)	81,6 (66,6 - 90,8)	88,9 (79,6 - 94,3)	AUC=0,860; p<0,0001

З метою оцінки прогностичної значущості рівня S100B у сироватці крові за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків нами було побудовано графік чутливість-специфічність (ROC-криву), де ці показники представлені

для кожного із можливих значень концентрації. Результати аналізу ROC-кривої представлені на рис. 5.2.3 і в табл. 5.2.4.

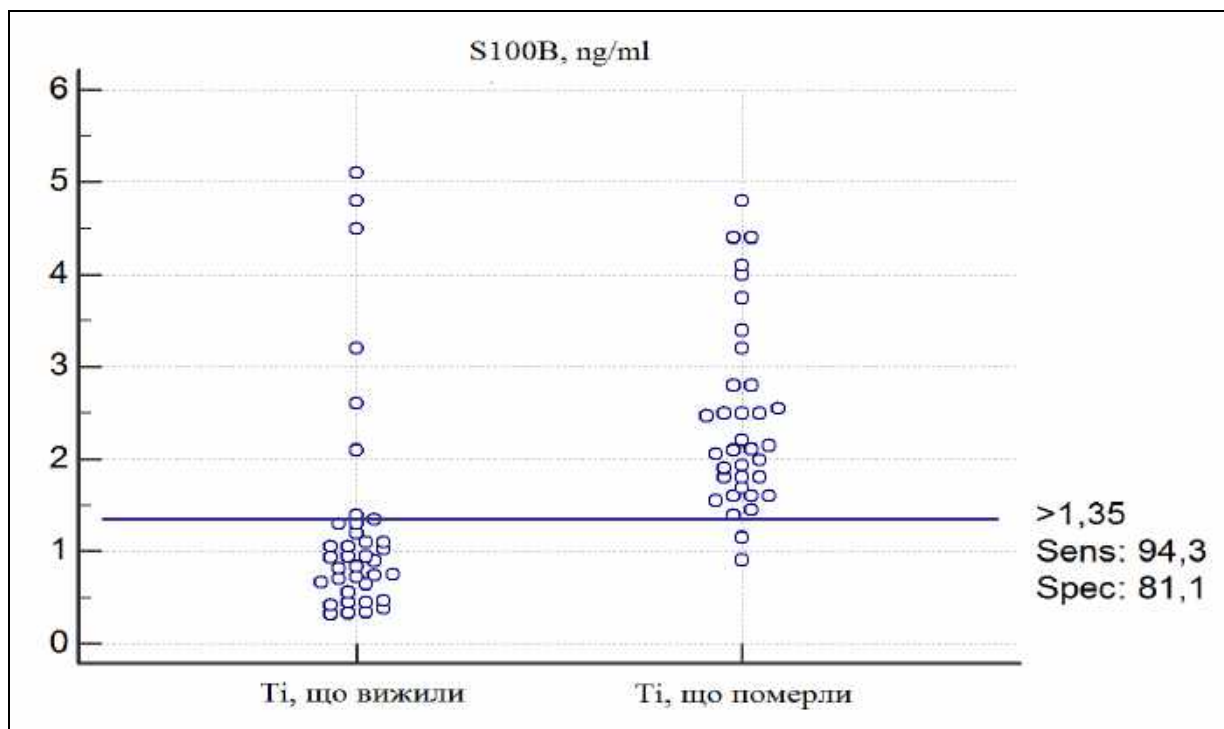


Рис. 5.2.2. Діаграма розкиду показників S100B сироватки крові в групах пацієнтів (тих, що померли, і тих, що вижили) з ТЧМТ у 1-у добу після травми по відношенню до порогового значення >1,35 ng/ml.

Таблиця 5.2.4

Порогове значення показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	Прогностична точність, % (95% ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
S100B, ng/ml	> 1,30	88,1 (74,4-96,0)	86,7 (69,3-96,2)	87,5 (77,9-93,3)	AUC=0,852; p<0,0001

Чутливість моделі становила 88,1%, специфічність — 86,7%, діагностична точність — 87,5%.

Згідно з цими даними рівень S100B у сироватці крові в 1-у добу після ТЧМТ є чутливим і специфічним методом прогнозування несприятливих (бали 1-3 за ШНГ) або сприятливих (бали 4-5 за ШНГ) наслідків ушкодження.

Порогове значення рівня S100B у цьому дослідженні склало 1,30 ng/ml. Перевищення такого порогу в конкретного пацієнта дозволяє прогнозувати високу ймовірність несприятливого наслідку травми. Площа під кривою складала 0,852 (результат «дуже добрий» за експертною шкалою оцінки AUC).

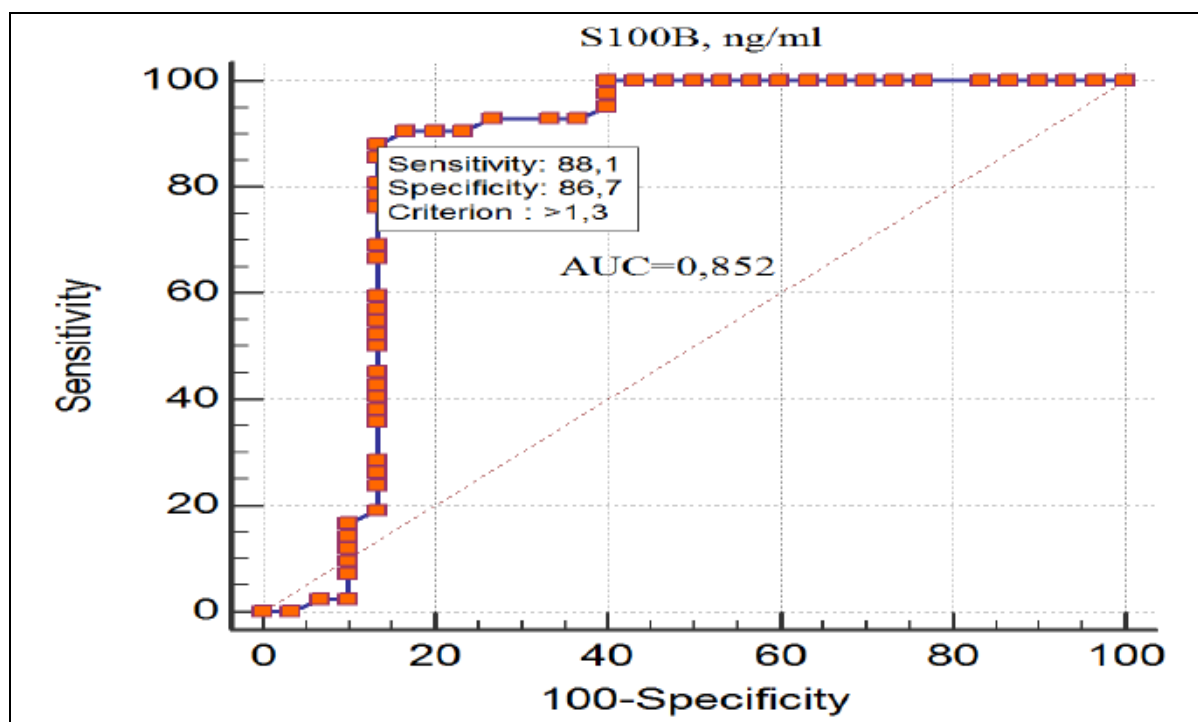


Рис. 5.2.3. Чутливість і специфічність показника S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми у прогнозі наслідків травми за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків (порогове значення >1,30 ng/ml).

Графічно розподіл значень концентрації білка S100B в сироватці крові в групах пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми, які відрізнялися наслідками травми (несприятливими або сприятливими за даними дихотомізованої ШНГ) представлені по відношенню до порогового значення >1,30 ng/ml на рис 5.2.4.

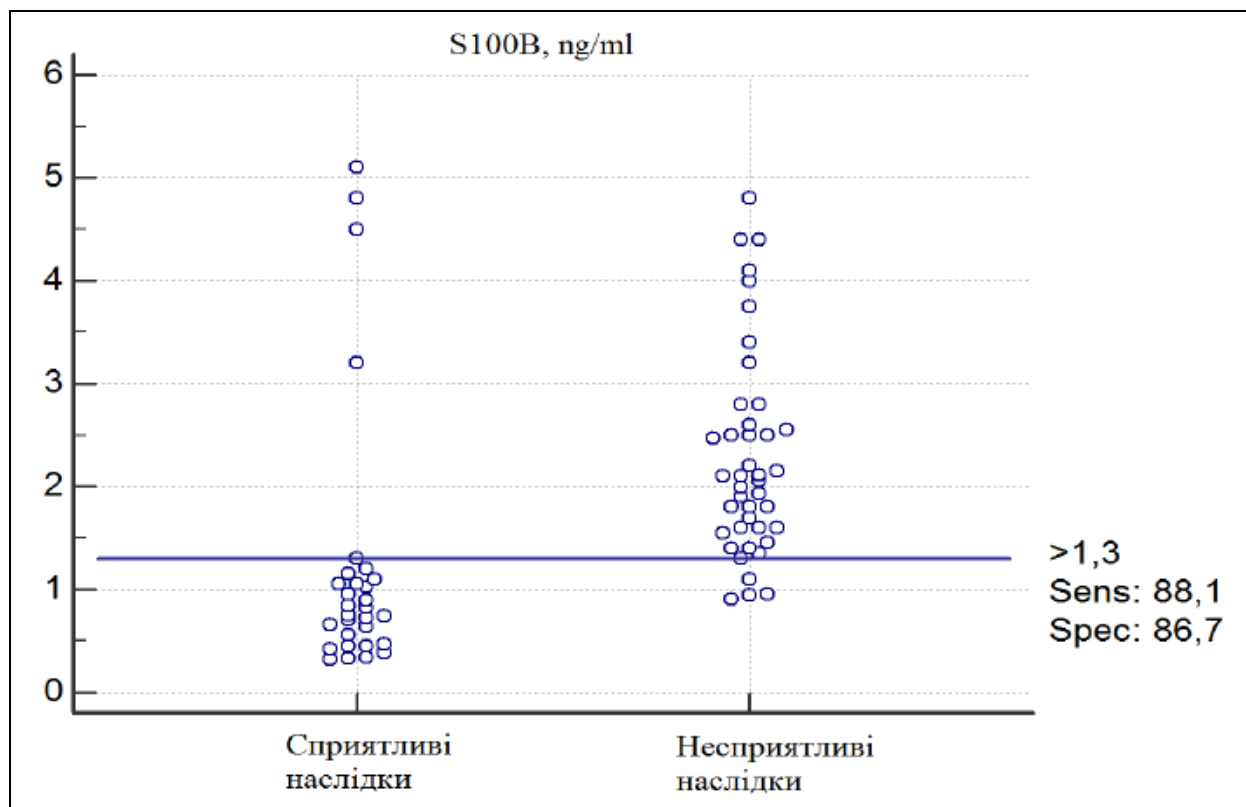


Рис. 5.2.4. Діаграма розкиду показників S100B в сироватці крові в групах пацієнтів (з несприятливими та сприятливими наслідками) з ТЧМТ у 1-у добу після травми по відношенню до порогового значення $>1,30$ ng/ml.

Отже, перевищення рівня показника S100B в сироватці крові вище 1,30-1,35 ng/ml у групах пацієнтів з ТЧМТ є несприятливим прогностичним чинником щодо смерті чи несприятливого наслідку травми.

Наводимо спостереження клінічного випадку, в якому сприятливий наслідок ушкодження супроводжується в пацієнтки значенням S100B у сироватці крові в 1-у добу після ТЧМТ, меншим за порогові значення щодо прогнозу смерті та несприятливих наслідків травми.

Хвора К., 21 рік, історія хвороби №8871. При госпіталізації скарг не пред'являє через важкість стану. Травму голови отримала внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (автонаїзд). Доставлена з вулиці. Дихання самостійне, ритмічне, ЧД 20 за 1 хв. Переломів ребер, підшкірної емфіземи не виявлено. Пульс 92 за 1 хв, АТ 130/80 мм рт.ст. Живіт симетричний, м'який, бере участь в акті дихання, неболючий при пальпації. Симптоми подразнення очеревини

відсутні. Перистальтика нормальна. При обстеженні в приймальному відділенні спостерігалось виражене збудження, у зв'язку з чим була призначена седативна терапія (20 % розчин ГОМК). Розпочато штучну вентиляцію легень. Виконано лапароцентез, по лапароцентезному дренажі виділяється чиста рідина. Госпіталізована з попереднім діагнозом «Відкрита черепно-мозкова травма. Забій головного мозку. Забійні рани голови».

Взято кров на біомаркери ЧМТ. Рівень S100B в сироватці крові склав 0,82 ng/ml, концентрація UCH-L1 — 15,2 ng/ml. При розрахунку прогнозу з використанням калькулятора IMPACT звернули на себе увагу цілковито «оптимістичні» результати: прогноз щодо ймовірності смерті й несприятливого наслідку склав, відповідно, 12% і 23% при використанні центральної моделі калькулятора, 4% і 9% при використанні розширеної моделі (клінічні дані + КТ) та 5% і 9% при застосуванні лабораторної моделі калькулятора IMPACT (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані). Прогноз розраховувався на підставі таких клінічних, комп'ютерно-томографічних і лабораторних показників: вік 21 рік, нормальне згинання за даними рухової складової ШКГ, наявність реакції обох зіниць на світло, відсутність гіпоксії та артеріальної гіпотензії, дифузне ушкодження I типу згідно з даними КТ класифікації Маршала, відсутність субарахноїдального крововиливу та епідурального крововиливу на КТ, глюкоза крові 8,5 ммоль/л, гемоглобін 162 г/л.

Наступного дня стан хворої важкий. При виході з медикаментозного сну рівень свідомості — кома I, 8 балів за ШКГ. Зіниці D=S, фотореакції жваві. Продовжується штучна вентиляція легень. Аускультативно в легенях везикулярне дихання, в усіх відділах прослуховуються поодинокі провідні хрипи. Тони серця ритмічні. Живіт м'який, по лапароцентезному дренажі виділяється чиста рідина.

У подальшому, впродовж 4 днів, стан пацієнтки залишався стабільно важким із тенденцією до покращення. Кома I, 8 балів за ШКГ. Штучна вентиляція легень. При появі рухового збудження вводяться седативні препарати. ЧД 20 за 1 хв. Пульс 100-108 за 1 хв. АТ 100/60 мм рт. ст.

Враховуючи особливості клінічної картини (коматозний стан з часу травми) нейрохірургами встановлено клінічний діагноз «Відкрита черепно-мозкова травма. Дифузне аксональне ушкодження головного мозку. Забійні рани голови». Через 5 днів після травми відзначено позитивну динаміку: сопор (9-10 балів за ШКГ), дихання самостійне, через інтубаційну трубку на фоні інгаляції зволоженого кисню. Пульс 100 за 1 хв. АТ 100/80 мм рт.ст. Зіниці D=S, фотореакції жваві. Активні рухи в кінцівках збережені. Тонус м'язів рівномірний. Сухожилкові й періостальні рефлекси $D \geq S$. Періодично спостерігалось рухове збудження.

Подальший перебіг хвороби характеризувався поступовим відновленням свідомості: оглушення (11 балів за ШКГ) відзначено через 7 днів після травми, ясна свідомість, адекватність, доступність розгорнутому розмовному контактові — за 11 днів. Хвора провела на стаціонарному лікуванні 29 днів. Скаржилася на головні болі, запаморочення, загальну слабкість, швидку втомлюваність. У неврологічному статусі зберігалися емоційна лабільність, явища церебрастенічного синдрому, спонтанний горизонтальний ністагм, слабкість конвергенції, симптом Маринеско-Радовичі з 2-х боків, $D \geq S$. Через 6 місяців після травми наслідок за ШНГ оцінено як сприятливий — «помірна інвалідизація».

У наведеному спостереженні звертають на себе увагу помірні значення концентрацій S100B і UCH-L1 в сироватці крові. Рівень S100B (0,82 ng/ml) був у 1,5 рази нижчим за порогові значення цього показника для прогнозування ймовірності смерті (1,35 ng/ml) і ймовірності несприятливого наслідку ЧМТ (1,30 ng/ml). Так само, концентрація UCH-L1 (15,2 ng/ml) була нижчою за відповідне порогове значення для прогнозу смерті (29,5 ng/ml) і сягала порогового значення для прогнозування несприятливого наслідку (15,2 ng/ml). Травма голови, що її зазнала пацієнтка, відбулася внаслідок дорожньо-транспортної пригоди, для якої характерні прикладання значної механічної енергії та механізм прискорення-сповільнення. Це призвело до дифузного аксонального ушкодження головного мозку. Проте, відсутність симптоматики

ушкодження стовбура головного мозку, стабільний клінічний стан пацієнтки засвідчили помірний нелетальний ступінь цього ушкодження. В описаному спостереженні це знайшло своє підтвердження як за даними прогностичного калькулятора IMPACT (який аналізує в тому числі й тяжкість неврологічних стовбурових і комп'ютерно-томографічних ознак ушкодження), так і за даними концентрацій біомаркерів у периферичній крові в 1-у добу після ЧМТ. Суттєве неврологічне відновлення впродовж перебування в стаціонарі і сприятливий наслідок ушкодження через 6 місяців показали, що всі інструменти прогнозу були в цьому випадку ефективними.

Наступне клінічне спостереження демонструє випадок, в якому високе значення S100B в сироватці крові в 1-у добу після ТЧМТ достовірно прогнозувало несприятливий наслідок ЧМТ, а саме смерть хворого.

Хворий Г., 64 роки, історія хвороби №3748. Пацієнта переведено до нейрохірургічного відділення Лікарні швидкої допомоги з Обласної лікарні після проведення КТ з діагнозом «Закрита черепно-мозкова травма. Забій головного мозку. Внутрішньочерепна гематома. Перелом склепіння черепа». Скарги неможливо зібрати через важкість стану. Травму одержав, найімовірніше, в результаті падіння. Анамнез достовірно невідомий. При госпіталізації загальний стан важкий. Одержує седативну терапію через наявність рухового збудження. Дихання везикулярне, ЧД 18 за 1 хв. Тони серця чисті, ритмічні. Пульс 78 за 1 хв. АТ 160/100 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Сечовипускання не контролює, встановлений сечовий катетер. Місцево: множинні садна голови. Неврологічно: зіниці $D \geq S$. Тонус м'язів кінцівок $D = S$, сухожилкові й періостальні рефлекси $D > S$. Менінгеальна симптоматика помірно виражена. Нечіткий симптом Бабінського ліворуч.

КТ головного мозку (додаток М): у скронево-тім'яних відділах білатерально масивні контузійно-геморагічні вогнища з перифокальним набряком; у субдуральних просторах лобно-скроневих відділів гіподенсивний вміст (гідроми) до 7 мм шириною; серединні структури не зміщені; шлуночкова система не розширена; субарахноїдальні простори стиснуті. У «кістковому

вікні» — перелом тім'яної кістки зліва без зміщення, справа з імпресією фрагментів до 3 мм.

Нейрохірургами встановлено клінічний діагноз «Тяжка закрита черепно-мозкова травма. Забій головного мозку з масивними множинними контузійно-геморагічними вогнищами. Перелом склепіння черепа». Розпочато консервативне лікування.

Взято кров на біомаркери ЧМТ. Рівень S100B сироватки крові становив 4,8 ng/ml, концентрація UCH-L1 — 30,4 ng/ml. Прогнозування з використанням калькулятора IMPACT вказувало на вірогідність несприятливого (ймовірність більше 50%), але не летального наслідку травми: прогноз щодо ймовірності смерті й несприятливого наслідку склав, відповідно, 40% і 59% при використанні центральної моделі калькулятора, 32% і 51% при використанні розширеної моделі (клінічні дані + КТ) та 29% і 53% при застосуванні лабораторної моделі калькулятора IMPACT (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані).

Під час перебування в стаціонарі стан хворого залишався стабільно важким. Пацієнт одержував консервативну терапію. Дихання самостійне, через інтубаційну трубку. Пульс 60-68 за 1 хв, АТ 100/60 — 115/80 мм рт. ст. Через 2 тижні, зважаючи на відсутність позитивної динаміки, було виконане хірургічне втручання – видалення двобічної субдуральної гідроми, проте стан хворого не поліпшився. Через 16 днів після госпіталізації настало різке погіршення стану: артеріальна гіпотензія 50/0 мм рт. ст., пульс 52 за 1 хв, брадіпное — ЧД 10 за 1 хв. Розпочато внутрішньовенну інфузію розчину дофаміну, внутрішньовенно введено розчини атропіну, адреналіну. Штучна вентиляція легень. Рівень порушення свідомості — кома II-III. Подальші заходи інтенсивної терапії й реанімації успіху не мали, стан потерпілого погіршувався, і на фоні наростання явищ серцево-судинної й дихальної недостатності пацієнт помер на 17-й день після госпіталізації.

Наведене спостереження демонструє, як летальному наслідку ЧМТ передували підвищені значення біохімічних біомаркерів ушкодження

головного мозку в 1-у добу після травми. Значення сироваткової концентрації S100B (4,8 ng/ml) перевищувало встановлені нами порогові значення для прогнозування смерті й несприятливого наслідку (відповідно 1,35 ng/ml і 1,30 ng/ml). Рівень UCH-L1 в сироватці крові (30,4 ng/ml) також був вищим за порогові значення для прогнозування летального (29,5 ng/ml) та несприятливого (15,2 ng/ml) наслідків. Ці результати підтверджують прогностичну спроможність і ефективність біомаркерів ЧМТ, зокрема S100B, про які свідчать як дані літератури, так і наші власні спостереження. При цьому прогноз щодо можливої смерті пацієнта виявився більш точним, ніж дані калькулятора IMPACT.

Висновки до розділу 5

1. Прогнозування наслідків ЧМТ може забезпечуватися визначенням концентрації біохімічних біомаркерів, зокрема UCH-L1 та S100B, у сироватці крові в 1-у добу після ТЧМТ і достовірно відрізнялися в групах пацієнтів з різними наслідками ушкодження за даними ШНГ.

2. Дані білки з'являлись в периферичній крові всіх хворих з ТЧМТ у нашому дослідженні і ступінь підвищення їх відображали наслідки травми, що були визначені за ШНГ через 6 місяців після госпіталізації.

3. Рівні білка S100B в периферичній крові в 1-у добу після ЧМТ у більшій мірі зростають у тих пацієнтів, в яких за даними КТ-класифікації Маршала діагностовано наявність вогнищевого внутрішньочерепного ушкодження, а при дифузному — рівні білка UCH-L1.

4. Біомаркери можуть більш точно відображати патофізіологічні особливості ЧМТ порівняно з наявними на сьогоднішній день шкалами та засобами прогнозування.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Шевага ВМ, Нетлюх АМ, Білобрин МС, Кульматицький АВ,

Кобилецький ОЯ. Гормональні зміни та ендогенна інтоксикація при тяжких ураженнях головного мозку, їх роль в процесах програмованої смерті нейронів та прогнозі перебігу захворювання. Практична медицина. 2011; 17(6):15-24.

2. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Роль нейрогенних біомаркерів в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. В: Матеріали V з'їзду нейрохірургів України; 2013 Черв 25-28; м.Ужгород. Україна. Ужгород; 2013. с. 63.

3. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Маркери ендотелійної дисфункції та ушкодження головного мозку в гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку»; 2015 Жовт 16-18; Львів. с. 73.

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІЛКІВ UCH-L1 І S100B У ДІАГНОСТИЦІ ДИФУЗНИХ І ВОГНИЩЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО- МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

При аналізі результатів дослідження концентрацій білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми (розділ 5 дисертації) ми звернули увагу те, що ці показники відрізнялися в пацієнтів з різними видами ушкодження (вогнищевими або дифузними). Незалежно від наслідків ЧМТ, у пацієнтів, розподілених за критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала до двох груп (дихотомізованих), тобто до групи вогнищевих ушкоджень і групи дифузних ушкоджень, рівень UCH-L1 в сироватці крові був достовірно вищим при дифузній травмі головного мозку (див. табл. 5.1.1). Подібним чином, наявність у пацієнта переважно вогнищевої травми супроводжувалася достовірно вищими значеннями концентрації S100B в сироватці крові порівняно з тими потерпілими, що мали переважно дифузне ушкодження головного мозку (див. табл. 5.2.1).

Ці дані свідчать про те, що відмічені особливості можуть відображати різні механізми травми, переважну загибель різних типів нервових клітин (нейронів або нейроглії) та різні патофізіологічні механізми ЧМТ. Як ми зазначимо пізніше, виявлення чи прогнозування переважних типів ушкодження може сприяти в майбутньому розробці й пропозиції диференційованих підходів їх лікування і, загалом, до персоналізованого лікування ЧМТ, що враховуватиме індивідуальні особливості пацієнта.

Це спонукало нас оцінити можливості показників, що ми досліджували, в діагностиці виду ушкодження при ТЧМТ. У нашій виборці пацієнтів (табл. 6.1) 54 (75,0%) потерпілих мали вогнищеві ушкодження, а 18 (25,0%) — дифузні. Значення концентрації UCH-L1 в сироватці крові в 1-у добу після травми в середньому склало $28,77 \pm 22,33$ ng/ml при дифузних ушкодженнях головного

мозку, несуттєво перевищуючи середнє значення пацієнтів з переважно вогнищевою травмою ($24,91 \pm 14,51 \text{ ng/ml}$). Ця різниця була недостовірною при оцінці з використанням як параметричних (t-test, $p=0,401$), так і непараметричних критеріїв (Mann-Whitney test, $p=0,428$).

Концентрація білка S100B в сироватці крові, навпаки, в більшій мірі зростала в пацієнтів з вогнищевими ушкодженнями, складаючи в середньому $2,04 \pm 1,32 \text{ ng/ml}$, порівняно з результатами пацієнтів із дифузною травмою головного мозку ($1,23 \pm 0,74 \text{ ng/ml}$). Різниця цих даних була достовірною при оцінці з використанням параметричних (t-test, $p=0,0149$) і непараметричних критеріїв (Mann-Whitney test, $p=0,0156$).

Таблиця 6.1

Значення показників UCH-L1 та S100B в сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності виду ушкодження

Вид ушкодження	n	UCH-L1, ng/ml	S100B, ng/ml	UCH-L1 / S100B
Вогнищеві	54	$24,91 \pm 14,51$	$2,04 \pm 1,32$	$12,40 \pm 5,86$
Дифузні	18	$28,77 \pm 22,33$	$1,23 \pm 0,74$	$20,12 \pm 10,20$
Оцінка p (t-test)	—	0,401	0,0149	0,0002
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,428	0,0156	0,0001

Подальший аналіз даних показав, що в найбільшій мірі різниця між вогнищевими й дифузними ушкодженнями головного мозку травматичного генезу, при застосуванні біохімічних біомаркерів як діагностичних і прогностичних засобів, може бути описана при вивченні показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові». Цей показник у середньому склав $12,40 \pm 5,86$ для вогнищевих ушкоджень проти $20,12 \pm 10,20$ для дифузних ушкоджень. При цьому значно зросла статистична достовірність різниці між даними цих підгруп хворих за цим показником ($p=0,0002$ при застосуванні t-test, $p=0,0001$ при використанні Mann-Whitney test).

Зазначений результат дав нам змогу зробити висновок про можливість використання цього відношення для диференціювання вогнищевих і дифузних ушкоджень при ТЧМТ. Для оцінки дискримінаційної ефективності показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові» ми застосували метод ROC-аналізу, що передбачав аналіз ROC-кривої з розрахунком площі під кривою (Area Under the Curve, AUC) та визначенням порогового значення (optimal cut-off value). На суті метода ROC-аналізу ми зупинялися докладно в розділі 1 і розділі 5 дисертації, тому тут уникнемо детального опису методики й викладемо лише результати.

Результати оцінки прогностичної значущості показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові» за критерієм вогнищеві / дифузні ушкодження представлені на рис. 6.1 і в табл. 6.2.

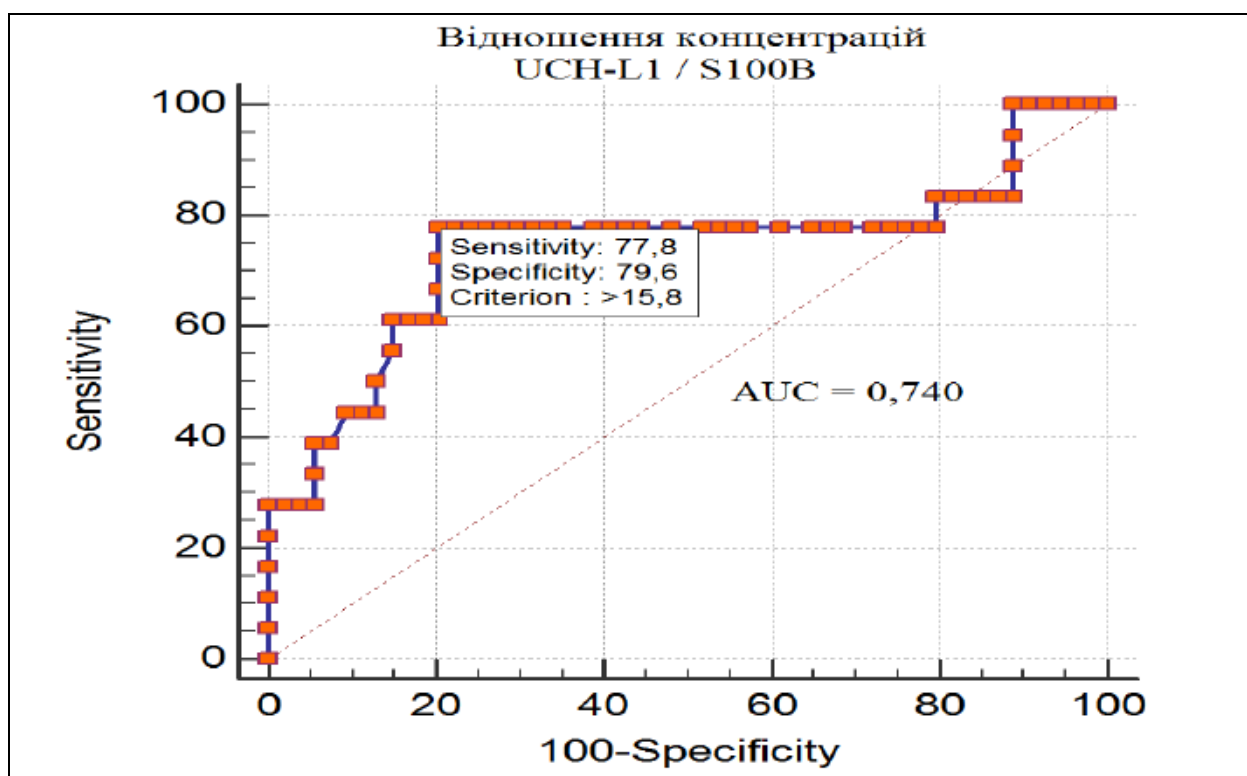


Рис. 6.1. Чутливість і специфічність показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові» в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності виду ушкодження (порогове значення >15,8).

Як показав побудований графік чутливість-специфічність (див. рис. 6.1, див. табл. 6.2), визначення відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми є чутливим і специфічним методом діагностики переважно вогнищового або дифузного ушкодження головного мозку. Порогове значення цього показника (cut-off value), при перевищенні якого спостерігається достовірне зростання частоти дифузних ушкоджень, склало 15,8. Площа під ROC-кривою становила 0,740 (добрий результат за експертною шкалою оцінки AUC), чутливість моделі склала 77,8%, а специфічність — 79,6%. Показник діагностичної точності (diagnostic accuracy) становив 78,8%.

Таблиця 6.2

Порогове значення показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові» в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності виду ушкодження

Показники	Порогове значення	Чутливість % (95% ДІ)	Специфічність, % (95 % ДІ)	Діагностична точність, % (95 % ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
UCH-L1 / S100B	> 15,8	77,8 (52,4-93,6)	79,6 (66,5-89,4)	78,8 (66.9 – 86.8)	AUC=0,740 p=0,0043

Для наочної демонстрації розподілу значень відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові в підгрупах пацієнтів із переважно вогнищевими та дифузними ушкодженнями головного мозку при ТЧМТ представляємо відповідну діаграму розкиду на рис. 6.2.

Отже, якщо окремо кожен з показників (при перевищенні визначених нами порогових рівнів) UCH-L1 та S100B може слугувати прогностичним маркером смерті чи несприятливих наслідків травми, так і їх співвідношення може служити прогностичним маркером переважання певного типу ушкодження внаслідок травми (вогнищеві чи дифузні).

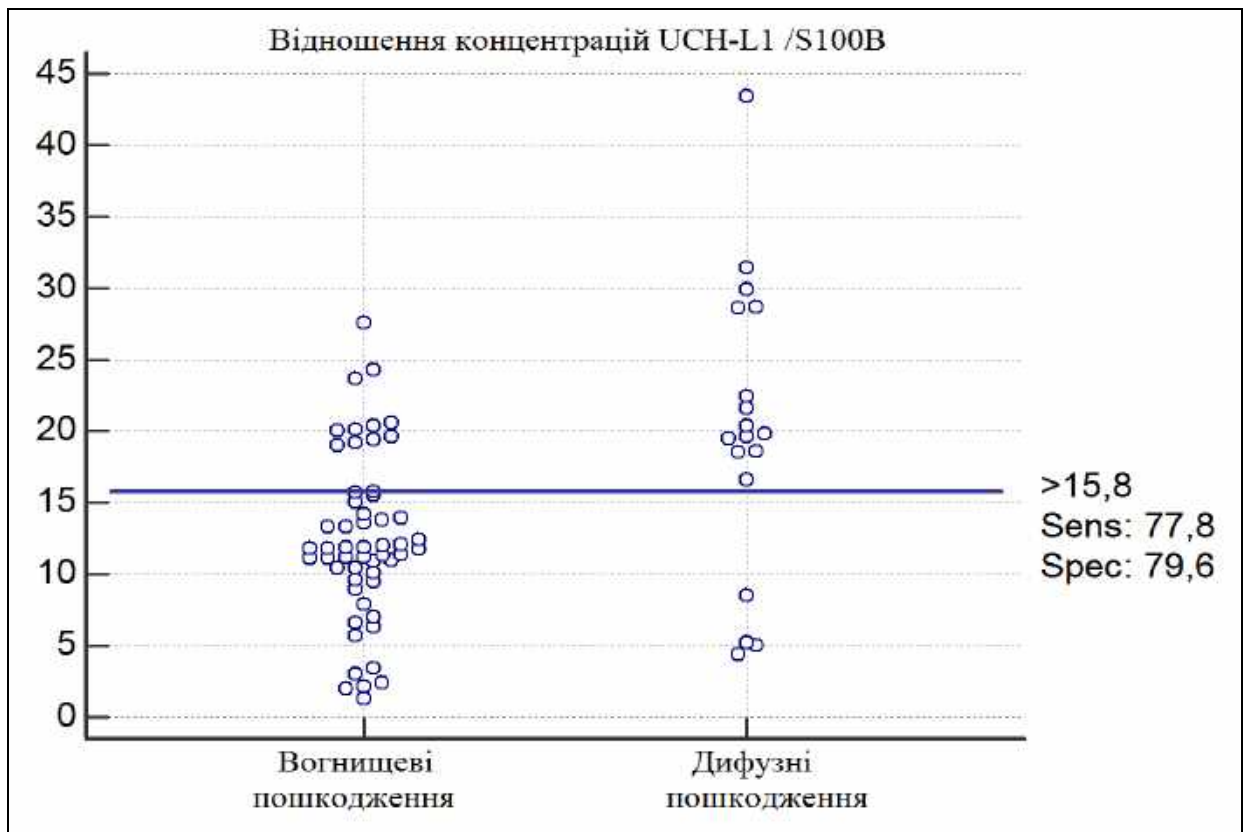


Рис. 6.2. Діаграма розкиду показників «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові» в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності виду ушкодження (порогове значення >15,8).

Перевищення співвідношення UCH-L1 / S100B вище 15,8 свідчить про переважання дифузного типу ушкоджень. Вказані оцінки та порогові рівні є статистично значимі з високими рівнями чутливості та специфічності (діагностичної точності), що дозволяє рекомендувати їх для практичного використання.

Таким чином, одержані результати дослідження демонструють різні характеристики ушкодження та загибелі нервових клітин, що за даними показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові» спостерігаються в пацієнтів, які мають переважно дифузні ушкодження, та в тих хворих, що мають переважно вогнищеву травму головного мозку.

За нашими даними, концентрації UCH-L1 та S100B в сироватці крові, визначені в 1-у добу після ЧМТ, характеризують той внесок, що його роблять ушкодження різних популяцій нервових клітин, нейронів або глії, у загальну морфологічну й патофізіологічну картину ушкодження головного мозку в конкретного індивідуума [126, 127]. При цьому, згідно з наведеними в розділі 5 даними, ступінь зростання концентрацій цих молекул у сироватці крові відображає тяжкість ушкодження головного мозку і може бути прогностичним предиктором наслідків травми.

Згідно з даними нашого дослідження, достовірність діагностики того чи іншого типу ушкодження (вогнищевого або дифузного) значно зростає при визначенні відношення значення сироваткової концентрації UCH-L1 (вираженого в ng/ml) до значення показника S100B (вираженого в ng/ml) в сироватці крові пацієнта з тяжкою черепно-мозковою травмою у 1-у добу після травми. Результати статистичного дослідження (ROC-аналізу) дозволили нам визначити порогове значення цього показника, яке склало 15,8. Перевищення цього значення дозволяє судити про переважання дифузного типу травми, для якого більш характерним є поширене ушкодження нейронів та їхніх відростків, що супроводжується більшим вивільненням нейрональних маркерів, зокрема білка UCH-L1, до периферичної крові. Якщо ж значення «відношення концентрацій UCH-L1/ S100B в сироватці крові» є меншим за 15,8, це свідчить про переважно вогнищевий тип ушкодження головного мозку, якому при ТЧМТ притаманна наявність об'ємних ушкоджень мозкової речовини з масивною загибеллю гліальних клітин, зокрема астроцитів. Це, відповідно, обумовлює більш суттєве зростання сироваткового рівня біомаркерів ушкодження нейроглії, у тому числі маркера астроцитів білка S100B. Чутливість тесту склала 77,8%, специфічність — 79,6%.

Хочеться відмітити, що «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B в сироватці крові», взяте без абсолютних значень рівнів цих білків, не може слугувати інструментом прогнозування наслідків травми у конкретного хворого. Проте, відображаючи співвідношення нейронального та гліального

ушкоджень, воно надає суттєву додаткову інформацію про те, яка популяція клітин постраждала найбільше, і, таким чином, може надати додаткову інформацію про патофізіологічні особливості ушкодження. З огляду на це ми погоджуємося з S. Mondello і співавт. (2012) [138], які вважають, що майбутні дослідження в цьому напрямку дадуть змогу створити персоналізовані методи лікування ЧМТ, що ґрунтуватимуться на індивідуальних характеристиках пацієнта.

Також, відповідно до думки більшості дослідників біомаркерів ЧМТ, ці й подібні показники можуть бути застосовані як методи експрес-діагностики черепно-мозкових ушкоджень, особливо в умовах (наприклад, при воєнних діях), коли виконання методів нейровізуалізації (КТ, МРТ) є недоступним. Відношення концентрацій UCH-L1/ S100B в сироватці крові, як і рівень UCH-L1, може, на нашу думку, стати методом діагностики дифузних аксональних ушкоджень за відсутності суттєвих радіологічних даних при скануванні головного мозку, особливо в ранні терміни після ЧМТ.

Іншою групою хворих, у яких цей показник може бути корисним, особливо для діагностики дифузних ушкоджень головного мозку, можуть стати пацієнти з порушеннями свідомості за відсутності суттєвого підвищення внутрішньочерепного тиску та виразних вогнищевих змін за даними КТ або МРТ. Крім того, цей показник може стати скринінговим методом діагностики типу ушкодження головного мозку перед проведенням візуалізації [210].

Хочемо відмітити, що на сьогоднішній день більшість дослідників у галузі біомаркерів черепно-мозкової травми доходять спільної думки про необхідність одночасного визначення кількох біомаркерів черепно-мозкової травми з метою більш докладної деталізації патофізіологічних характеристик ушкодження. Провівши вивчення S100B, GFAP та UCH-L1 як показників тяжкості й предикторів наслідків ЧМТ, J.Y. Lee і співавт. (2015) [147] звертають увагу на необхідність одночасного визначення як гліальних, так і нейрональних маркерів, оскільки патофізіологічні механізми при ЧМТ можуть

відрізнятися серед пацієнтів, а нейрони та гліоцити, зокрема астроцити, мають різну чутливість до травматичних ушкоджень (астроцити є більш вразливими).

Висновки до розділу 6

1. Окремо кожен з показників (при перевищенні визначених нами порогових рівнів) UCH-L1 та S100B може слугувати прогностичним маркером смерті чи несприятливих наслідків травми.

2. Співвідношення показників UCH-L1 та S100B може слугувати прогностичним маркером переважання певного типу ушкодження внаслідок травми (вогнищеві чи дифузні). Перевищення співвідношення UCH-L1 / S100B вище 15,8 свідчить про переважання дифузного типу ушкоджень. Вказані оцінки та порогові рівні є статистично значимі з високими рівнями чутливості та специфічності (діагностичної точності), що дозволяє рекомендувати їх для практичного використання.

3. Цей показник співвідношення може стати скринінговим методом діагностики типу ушкодження головного мозку перед проведенням візуалізації.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Кобилецький ОЯ, Бельська ЛМ, Шевага ВМ, Білошицький ВВ. Оцінка сироваткової концентрації убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 як предиктора наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. Український нейрохірургічний журнал. 2017;1:24-32.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОЇ СПРОМОЖНОСТІ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІЛКІВ UCH-L1 І S100B У ПОРІВНЯННІ З ТРАДИЦІЙНИМИ ЗАСОБАМИ ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Отримавши дані щодо прогностичної спроможності показників сироваткової концентрації білків UCH-L1 та S100B у пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми, що були викладені в розділі 5 і розділі 6 дисертації, наступним логічним кроком ми вважали їх порівняння з можливостями більш традиційних і загальноприйнятих інструментів прогнозування наслідків ЧМТ, до яких зокрема належить калькулятор прогнозу наслідків травматичних ушкоджень головного мозку IMPACT.

Враховуючи наявні клінічні, комп'ютерно-томографічні та лабораторні показники (див. розділ 2) кожному пацієнтові в режимі онлайн на веб-сторінці калькулятора IMPACT було розраховано індивідуальний прогноз наслідків травми. Цей результат (вірогідність настання смерті хворого; вірогідність настання несприятливого наслідку, тобто смерті, вегетативного стану або значної інвалідизації) виражався в процентах. Для подальшого аналізу використовували результати третьої, лабораторної моделі калькулятора, яка бере до уваги всі показники (неврологічні, КТ, лабораторні дані), що, згідно з результатами сучасних досліджень, можуть мати вплив на наслідок травматичного черепно-мозкового ушкодження.

Відповідно до теорії логістичної регресії, факт настання того чи іншого наслідку травми може бути виражено одним із двох значень (0 — подія не настала; 1 — подія настала). Тому ми вважали значенням прогнозу калькулятора IMPACT, яке складало 50%, пороговим, тобто таким, при перевищенні якого настання певного наслідку є вірогідним. Результати аналізу наведено в табл. 7.1.

Таблиця 7.1

Середні оцінки результатів аналізу за калькулятором ІМРАСТ у хворих залежно від наслідку травми (прогностичні оцінки у %)

Групи	Середні значення прогностичних оцінок, % (M±SD)	P
Середня оцінка за калькулятором ІМРАСТ для прогнозу летального результату	46,6±20,8	—
В тому числі:		
Серед хворих, що померли	56,0+22,0	p=0,0002
Серед хворих, що не померли	38,2+15,7	
Середня оцінка за калькулятором ІМРАСТ для прогнозу несприятливого наслідку травми	50,9±22,5	—
В тому числі:		
Серед хворих, що мали несприятливі наслідки травми	58,6+21,8	p=0,0004
Серед хворих, що не мали несприятливих наслідків травми	40,1+18,9	

Як видно з отриманих результатів (див. табл. 6.1), різниця між групами з різними наслідками травматичного ушкодження головного мозку через 6 місяців після травми є статистично значимою. Так, серед хворих, що померли (бал 1 за ШНГ), оцінка за калькулятором ІМРАСТ прогнозу летального наслідку є суттєво вищою і складає в середньому 56,0+22,0% проти 38,2+15,7% серед хворих, що не померли (бали 2-5 за ШНГ), (p=0,0002).

Аналогічною є різниця за результатами оцінки за калькулятором ІМРАСТ прогнозу сприятливих/несприятливих наслідків для хворих з ЧМТ (див. табл. 7.1). У пацієнтів із несприятливими наслідками ЧМТ (бали 1-3 за ШНГ) спостерігалися суттєво вищі прогностичні оцінки, в середньому 58,6+21,8%, ніж серед хворих, що не мали несприятливих результатів травми (бали 4-5 за ШНГ) — 40,1+18,9%, p=0,0004. Як ми зазначали, пороговим рівнем для прогнозу сприятливого чи несприятливого результату є 50,0%. Перевищення зазначеного рівня трактували як наявність несприятливого прогнозу для хворого.

Важливим елементом подальшого аналізу стало співставлення прогностичних оцінок за калькулятором ІМРАСТ та фактичних наслідків травматичного ушкодження головного мозку, а також порівняння точності прогнозу за калькулятором ІМРАСТ з даними молекулярно-біологічних методів діагностики й прогнозування (за показниками концентрації біохімічних біомаркерів ЧМТ білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові хворих із ТЧМТ у 1-у добу після травми). Результати наведено в табл.7.2 та в табл. 7.3.

Як показали результати дослідження (див. табл. 7.2), прогнозування смерті хворих (бал 1 за ШНГ) за допомогою калькулятора ІМРАСТ (розрахована вірогідність летального наслідку >50,0%) було ефективним у 24 із 34 померлих пацієнтів (70,6%). У той же час, ефективне прогнозування летального наслідку за даними сироваткової концентрації білка UCH-L1 (перевищення порогового значення 29,5 ng/ml) ми спостерігали в 31 з 34 пацієнтів з ТЧМТ, що померли (91,2%). Ще більш точним виявився прогноз смерті потерпілих із ТЧМТ при застосування показника сироваткової концентрації білка S100B у 1-у добу після травми. За нашими даними, перевищення порогового значення цього показника (1,30 ng/ml) відзначалося в 33 із 34 померлих потерпілих (97,1%). Таким чином, біохімічні біомаркери ЧМТ мають вищу точність прогнозування летальних наслідків ЧМТ порівняно з традиційними засобами прогнозу.

Таблиця 7.2

Частота збігу фактичних наслідків травми та прогностичних оцінок за показниками прогнозу летального результату, (n, % (95%ДІ))

Показники, що використано для прогнозу та їх пороговий рівень	Групи хворих	
	Померли (n=34)	Вжили (n=38)
UCH-L1 (29,5 ng/ml)	31 91,2 (76,3-98,1)	36 94,7 (82,3-99,4)
S100B (1,35ng/ml)	33 97,1 (85,1 – 90,8)	31 81,6 (66,6-90,8)
Результат калькулятора ІМРАСТ (50,0%)	24 70,6 (53,8 – 83,2)	34 89,5 (75,9-95,8)

Таблиця 7.3.

Частота збігу фактичних наслідків травми та прогностичних оцінок за показниками прогнозу несприятливого наслідку травми, (n, % (95%ДІ)).

Показники, що використано для прогнозу, та їх пороговий рівень	Групи хворих	
	Несприятливі (n=42)	Сприятливі (n=30)
UCH-L1 (15,2 ng/ml)	42 100 (91,6 - 100)	26 86,7 (70,3 - 94,7)
S100B (1,30ng/ml)	37 88,1 (74,4 - 96,0)	26 86,7 (70,3 - 94,7)
Результат калькулятора ІМРАСТ 50,0%	29 69,1 (54,0 - 80,9)	22 73,3 (55,6 - 85,8)

Подібну картину (див. табл. 7.3) ми спостерігали також при прогнозуванні несприятливих наслідків травми (бали 1-3 за ШНГ).

Прогностичний показник калькулятора ІМРАСТ, перевищуючи порогове значення 50,0%, свідчив про вірогідність несприятливого наслідку травматичного ушкодження головного мозку (бали 1-3 за ШНГ) у 29 з 42 (69,1%) пацієнтів, що фактично такий наслідок мали через 6 місяців після травми. За даними нашого дослідження, показник сироваткової концентрації білка UCH-L1 перевищував порогове значення 15,2 ng/ml у всіх 42 пацієнтів (100,0%) з несприятливими наслідками ушкодження. Деяко меншою була прогностична точність показника сироваткової концентрації білка S100B у 1-у добу після ЧМТ за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків. Рівень цього білка перевищив порогове значення 1,30 ng/ml, і, таким чином, свідчив про вірогідність настання несприятливого наслідку ЧМТ у 37 із 42 потерпілих, які фактично мали такий наслідок через 6 місяців після травми.

Подібна картина спостерігалася й відносно прогнозування сприятливих наслідків травми. Показники UCH-L1 та S100B у сироватці крові були меншими за відповідні порогові значення в 26 з 30 пацієнтів (86,7% для кожного показника) із сприятливими наслідками ЧМТ, що були зафіксовані

через 6 місяців після травми. Для результату калькулятора ІМРАСТ прогностична точність щодо сприятливого наслідку була меншою: у 22 пацієнтів із 30 із сприятливими наслідками (73,3%) цей показник був меншим за порогове значення в 50,0%.

Наводимо приклад клінічного спостереження, яке продемонструвало більшу точність показників біохімічних біомаркерів UCH-L1 та S100B у прогнозуванні наслідку ТЧМТ порівняно з даними калькулятора ІМРАСТ.

Пацієнтка К., 21 рік, історія хвороби №19796. Хвору було доправлено до лікарні швидкої медичної допомоги бригадою швидкої допомоги з Госпіталя інвалідів війни ім. Ю. Липи, куди вона прибула попутнім транспортом з місця ДТП (автоаварія). При госпіталізації стан хворої важкий. Свідомість змінено за типом коми. Зіниці $S \geq D$, реагують на світло. Шкірні покрови бліді. Дихання самостійне, ЧД 22 за 1 хв. Грудна клітка симетрична, в акті дихання беруть участь обидві її половини. Аускультативно дихання везикулярне з жорстким відтінком. Тони серця ясні. Пульс 68 за 1 хв, ритмічний. Зафіксовано зниження артеріального тиску до 90/60 мм рт. ст. Живіт симетричний, м'який і неболючий при пальпації, перистальтика вислуховується. Сечовиділення через сечовий катетер. Місцево: забійна рана лобної ділянки.

Пацієнтці при госпіталізації було виконано КТ головного мозку, яка виявила субарахноїдальний крововилив, множинні геморагічно-контузійні вогнища в лівих лобній і скроневій частках головного мозку, субдуральну гематому в лівій лобно-тім'яній ділянці завтовшки 6 мм, компресію та деформацію шлуночкової системи, зміщення серединних структур вправо до 11 мм, згладження конвексимальних підпаутинних просторів на всій протяжності; у «кістковому вікні» — перелом лобної кістки, перелом потиличної кістки, перелом піраміди потиличної кістки праворуч, гіперденсивний вміст в основній пазусі. Висновок: Відкрита ЧМТ, забій головного мозку, субдуральна гематома ліворуч, субарахноїдальний крововилив, набряк головного мозку.

Через 2 години після госпіталізації хвору доставлено до операційної, де виконано хірургічне втручання – резекційну трепанацію черепа в лівій лобно-

скронево-тім'яній ділянці, видалення гострої субдуральної гематоми. У ході операції видалено 60 мл згортків крові. Після видалення гематоми спостерігався виразний набряк головного мозку. В операційній, враховуючи важкість стану, непритомний стан, нестабільні показники гемодинаміки та виражену блідість шкірних покривів, було виконано лапароцентез, діагностичний перитонеальний лаваж; отримано зворотній тік чистої рідини.

Післяопераційний клінічний діагноз: ТЧМТ, забій головного мозку тяжкого ступеня, гостра субдуральна гематома лівої лобно-скронево-тім'яної ділянки, субарахноїдальний крововилив, перелом склепіння черепа з переходом на основу.

Пацієнтку включено до дослідження, взято кров на біохімічні біомаркери ЧМТ. При розрахунку прогнозу наслідку ЧМТ (рис. 7.1) у цієї пацієнтки за допомогою калькулятора ІМРАСТ враховувалися такі показники; вік 21 рік, рухові реакції — рухів немає, реакція зіниць на світло — обидві реагують, гіпоксія — немає, артеріальна гіпотензія — є, КТ класифікація — евакуйоване об'ємне ушкодження, травматичний субарахноїдальний крововилив на КТ — є, епідуральний крововилив на КТ — немає, глюкоза крові — 5,5 ммоль/л, гемоглобін — 12,6 г/дл.

Prediction models for 6 month outcome after TBI

Admission Characteristics	Value
<i>Core</i>	
Age (14-99 years)	21
Motor Score	None ▼
Pupils	Both reacting ▼
<i>Core+CT</i>	
Hypoxia	No ▼
Hypotension	Yes ▼
CT Classification	Evacuated Mass Lesion ▼
tSAH on CT	Yes ▼
Epidural mass on CT	No ▼
<i>Core+CT+Lab</i>	
Glucose (3-20 mmol/L)	5,5 mmol/L ▼
Hb (6-17 g/dL)	12,6 g/dL ▼

This model predicts outcome in the following patients:
 Adults with head injury, Glasgow Coma Scale 12 or less.

Рис. 7.1. Інтерфейс онлайн-калькулятора наслідків ЧМТ ІМРАСТ з введеними показниками пацієнтки К.

Результати обчислення прогнозу наслідків ЧМТ у пацієнтки К. за допомогою калькулятора ІМРАСТ представлені на рис. 7.2. За даними центральної моделі калькулятора вірогідність смерті хворої склала 28%, несприятливого наслідку — 39%, за показниками розширеної моделі — відповідно 50% і 64%, а згідно з даними лабораторної моделі вірогідність смерті й несприятливих наслідків (смерть, вегетативний стан, значна інвалідизація) відповідно 40% і 56%.

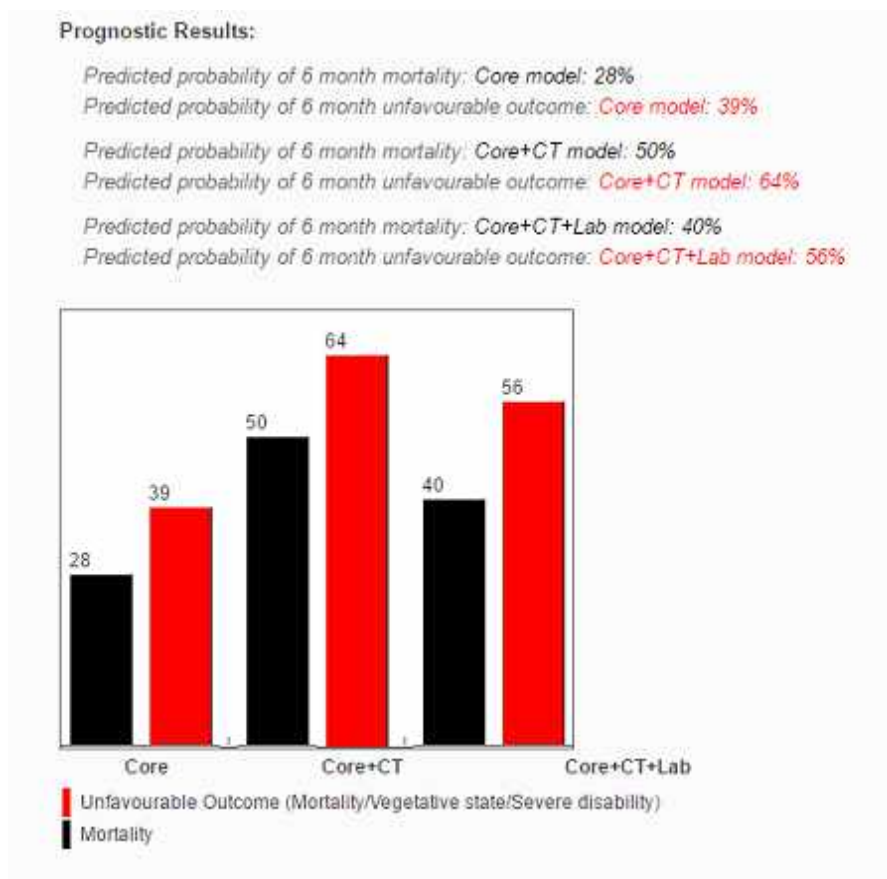


Рис. 7.2. Інтерфейс онлайн-калькулятора наслідків ЧМТ IMPACT з результатами обчислення прогнозу наслідків травми в пацієнтки К.

Таким чином, вірогідність смерті хворої сягала порогового значення 50% тільки за даними розширеної моделі, а при врахуванні всіх достовірних прогностичних показників (лабораторна модель) становила 40%.

У той же час рівень UCH-L1 сироватки крові склав 35,8 ng/ml, а концентрація S100B — 3,2 ng/ml. Таким чином, показник сироваткового рівня білка UCH-L1 перевищував порогові значення як для прогнозу летального наслідку (29,5 ng/ml), так і для прогнозу несприятливого наслідку ЧМТ (15,2 ng/ml). Подібним чином, рівень білка S100B перевищував порогові значення для прогнозу смерті (1,35 ng/ml) і для прогнозу несприятливого наслідку травми (смерть, вегетативний стан, значна інвалідизація) — 1,30 ng/ml. Рівні обох біомаркерів свідчать про високу вірогідність летального наслідку.

Після проведеної операції стан пацієнтки був важким. Кома-I. Зіниці D=S, фотореакції жваві. Штучна вентиляція легень. Пульс 72-82 за 1 хв. АТ 100-90/60 мм р.ст. У подальшому стан хворої погіршувався. Через 2 доби після травми — кома-II-III. Фотореакції, корнеальні рефлекси відсутні. Постійно виконується штучна вентиляція легень. У зв'язку з погіршенням гемодинамічних показників (АТ 70/20 мм рт.ст.; пульс 95-106 за 1 хв, слабкого наповнення й напруження) призначено внутрішньовенну інфузію дофаміну та глюкокортикоїдів. Заходи, спрямовані на стабілізацію вітальних функцій, успіху не мали, стан хворої продовжував погіршуватися, і вона померла на 3-ю добу після травми.

Аналіз наведеного клінічного випадку, на наш погляд, дає можливість пояснити розбіжність даних, одержаних нами при застосуванні різних інструментів прогнозування наслідків ЧМТ. Пацієнтка прибула до лікарні через короткий час після травми у відносно стабільному стані. Зафіксовані при госпіталізації клінічні, комп'ютерно-томографічні та лабораторні показники, що застосовуються в калькуляторі ІМРАСТ, не свідчили про незворотність травми. Проте деякі дані (зміщення серединних структур на 11 мм за рахунок вираженого набряку мозку при відносно невеликій гематомі товщиною 6 мм і об'ємом 60 мл) звертали увагу на наявність істотного ушкодження головного мозку, тяжкість якого ще не виявилася клінічно, і вказували на можливість подальшого несприятливого перебігу. Біохімічні ж біомаркери набагато швидше відреагували на пошкодження мозкової речовини, засвідчили його суттєвий об'єм і тяжкість, що в подальшому підтвердив перебіг ЧМТ у пацієнтки, який завершився летальним наслідком.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що біохімічні біомаркери ушкодження нервової тканини білки UCH-L1 та S100B мають більшу прогностичну точність порівняно з традиційними засобами прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема калькулятором ІМРАСТ.

РОЗДІЛ 8

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ ЧИННИКІВ РИЗИКУ НА ВІРОГІДНІСТЬ СМЕРТІ / НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕЗУЛЬТАТУ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

У ході виконання наукової роботи нами було відібрано 9 чинників, які за даними літератури та власних спостережень могли б впливати на результати виходу пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Інформація про дані чинники аналізується на перший день після поступлення до стаціонару.

У подальшому нами було застосовано метод логістичної регресії з метою встановлення достовірності впливу зазначених чинників ризику окремо для вірогідності смерті та для несприятливого результату. До несприятливого результату зараховано смерть, вегетативний стан або значну інвалідизацію.

Відтак нами було встановлено, яким чином 9 аналізованих факторів при поєднаній дії здійснюють вплив на вірогідність смерті пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Значення коефіцієнтів регресії зазначених факторів наведено в табл. 8.1.

Достовірність обрахованих коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі — за допомогою ксі-квадрату, значення якого 40,257 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Відтак можна констатувати, що із дев'яти аналізованих факторів, п'ять мають провокуючу дію на вірогідність смерті пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою: вік, наявність гіпоксії, значення за шкалою Маршала, рівень глюкози крові та ДНК. Тобто чим вищими будуть значення аналізованих факторів, тим гірший прогноз буде для пацієнта. Водночас чотири фактори мають превентивну дію: оцінка за ШКГ, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту. Тобто, чим більшими будуть значення зазначених чинників, тим меншою буде вірогідність смерті.

Таблиця 8.1

Результати коефіцієнтів регресії щодо вірогідності смерті пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою за методом логістичної регресії

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	Вік, повних років	A	0,033
2.	ШКГ, балів	B	-0,069
3.	Наявність гіпоксії	C	2,899
4.	Шкала Маршала	D	0,604
5.	Глюкоза крові, ммоль/л	E	0,305
6.	Гемоглобін, г/л	F	-0,051
7.	Аргінін, мкг/мл	G	-0,083
8.	Оксид азоту, мкмоль/л	H	-0,703
9.	ДНК, мкг/мл	I	0,034
	Константа β_0		1,731

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку смерті (8.1):

$$Z = 0,033*A - 0,069*B + 2,899*C + 0,604*D + 0,305*E - 0,051*F - -0,083*G - 0,703*H + 0,034*I + 1,731 \quad (8.1),$$

де: A — вік, повних років;

B — ШКГ, балів;

C — наявність гіпоксії;

D — шкала Маршала;

E — глюкоза крові, ммоль/л;

F — гемоглобін, г/л;

G — аргінін, мкг/мл;

H — оксид азоту, мкмоль/л;

I — ДНК, мкг/мл.

На основі отриманого значення Z за формулою (8.1) надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта, маючи дані на перший день при поступленні.

Аналогічно, як для ризику смерті, нами було встановлено, яким чином 9 аналізованих факторів при поєднаній дії здійснюють вплив на вірогідність несприятливого результату у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Значення коефіцієнтів регресії зазначених факторів наведено в табл. 8.2.

Таблиця 8.2

Результати коефіцієнтів регресії щодо вірогідності несприятливого результату пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою за методом логістичної регресії

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	Вік, повних років	A	0,034
2.	ШКГ, балів	B	-0,065
3.	Наявність гіпоксії	C	2,938
4.	Шкала Маршала	D	0,709
5.	Глюкоза крові, ммоль/л	E	0,461
6.	Гемоглобін, г/л	F	-0,048
7.	Аргінін, мкг/мл	G	-0,080
8.	Оксид азоту, мкмоль/л	H	-0,633
9.	ДНК, мкг/мл	I	0,037
	Константа β_0		0,443

Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі — за допомогою ксі-квадрату, значення якого 47,448 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ($p < 0,001$).

Аналогічно можна констатувати, що із дев'яти аналізованих факторів,

п'ять мають провокуючу дію на вірогідність несприятливого результату пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою: вік, наявність гіпоксії, значення за шкалою Маршала, рівень глюкози крові та ДНК. Тобто чим вищими будуть значення аналізованих факторів, тим гірший прогноз буде для пацієнта. При цьому чотири фактори мають превентивну дію: оцінка за ШКГ, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту. Тобто, чим більшими будуть значення зазначених чинників, тим меншою буде вірогідність несприятливого результату. Направленість аналізованих факторів є однаковою як для вірогідності смерті, так і для вірогідності несприятливого результату. Проте для несприятливого результату значення коефіцієнтів регресії є математично більшим — і це цілком логічно, оскільки, як ми вже зазначали раніше, смерть є одним із компонентів несприятливого результату.

Підставивши у формулу результату, отримані за методом логістичної регресії, нами було отримано значення Z для визначення вірогідності розвитку несприятливого результату (8.2):

$$Z = 0,034*A - 0,065*B + 2,938*C + 0,709*D + 0,461*E - 0,048*F - 0,080*G - 0,633*H + 0,037*I + 0,443 \quad (8.2),$$

де: А — вік, повних років;

В — ШКГ, балів;

С — наявність гіпоксії;

D — шкала Маршала;

Е — глюкоза крові, ммоль/л;

F — гемоглобін, г/л;

G — аргінін, мкг/мл;

H — оксид азоту, мкмоль/л;

I — ДНК, мкг/мл.

Для кращого розуміння запропонованого алгоритму можна навести клінічний приклад № 1. Пацієнт К., віком 43 роки поступив на лікування з ТЧМТ.

За даними огляду визначено, що стан пацієнта оцінюється в 9 балів за шкалою коми Глазго та в 3 бали за шкалою Маршала, гіпоксія відсутня. Згідно даних лабораторного обстеження на перший день: рівень глюкози 3,0 ммоль/л, гемоглобін 143 г/л, аргінін 12,2 мкг/мл, оксид азоту 1,55 мкмоль/л, ДНК 8,9 мкг/мл.

Провівши необхідні розрахунки згідно формули (8.1) отримаємо, що для ризику смерті значення Z становить «-3,89», а індивідуальний ризик смерті (згідно формули 2.5) становить 2,0 %. Водночас, прорахувавши ці ж показники згідно формули для вірогідності несприятливого результату (8.2) отримано, що значення Z становить «-3,65», а індивідуальний ризик несприятливого результату (згідно формули 2.5) становить 2,54%.

Таким чином ми отримали доволі низькі значення щодо вірогідності смерті і несприятливого прогнозу для даного пацієнта. Це означає, що в даному конкретному випадку при стандартній терапії, не варто очікувати смерті чи несприятливого результату. Подальше спостереження показало, що даний пацієнт був виписаний із помірною інвалідизацією, тобто наша модель була вірною.

Клінічний приклад №2. Пацієнт Б., віком 50 років поступив на лікування з ТЧМТ. За даними огляду визначено, що стан пацієнта оцінюється в 14 балів за шкалою Глазго та в 5 балів за шкалою Маршала, гіпоксія відсутня. Згідно даних лабораторного обстеження на перший день: рівень глюкози 10,0 ммоль/л, гемоглобін 112 г/л, аргінін 15,9 мкг/мл, оксид азоту 0,76 мкмоль/л, ДНК 14,5 мкг/мл.

Провівши необхідні розрахунки згідно формули (8.1) отримаємо, що для ризику смерті значення Z становить «1,36», а індивідуальний ризик смерті (згідно формули 2.5) становить 79,59 %. Водночас, прорахувавши ці ж показники згідно формули для вірогідності несприятливого результату (8.2) отримано, що значення Z становить «2,81», а індивідуальний ризик несприятливого результату (згідно формули 2.5) становить 94,31%.

Таким чином ми отримали високі значення щодо вірогідності смерті і несприятливого прогнозу для даного пацієнта. Це означає, що в даному конкретному випадку при стандартній терапії, варто очікувати смерті чи несприятливого результату. Подальше спостереження показало, що даний пацієнт помер, що теж співпало з нашим прогнозом.

Для автоматичного розрахунку прогнозу виходу пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою нами було створено електронну програму (рис. 8.1).

Прогноз

Шкала прогнозу виходу пацієнтів з важкою черепно-мозковою травмою

Вік, повних років: 45

Шкала Глазго, балів: 16

Наявна гіпоксія

Шкала Маршала, балів: 2

Гемоглобін, г / л: 120,0

Глюкоза, ммоль / л: 11,0

Аргінін, мкг / л: 2,0

Оксид азоту, мкмоль / л: 2,00

ДНК, мкг / л: 2,0

Вірогідність несприятливого результату

57,82%
Середній рівень ризику

Вірогідність смерті

26,94%
Низький рівень ризику

Перезапуск

Низький рівень ризику (менша 30%)

Середній рівень ризику (більша або рівна 30% але менша 70%)

Високий рівень ризику (більша або рівна 70%)

Рис. 8.1. Вигляд програми «Шкала прогнозу виходу пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою».

Зміст розробки полягає у простому способі розрахунку лікарем ймовірностей виникнення смерті чи несприятливого результату, шляхом введення необхідної інформації. Програма згідно до опрацьованих нами формул одразу розрахує ризику та графічно їх представить.

Шкала прогнозу виходу пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою — програмний комплекс призначений для визначення вірогідності негативного прогнозу (кома, вегетативний стан пацієнта, тяжка інвалідність тощо) або його смерті. Для отримання прогнозу необхідно заповнити наступні поля (ввести цифри з клавіатури або роблячи кліки на кнопках «вверх» / «вниз» відповідних полів):

- Вік, повних років
- Шкала коми Глазго, балів
- Гіпоксія (відмітити якщо наявні ознаки гіпоксії)
- Шкала Маршала, балів
- Гемоглобін, г / л
- Глюкоза, ммоль / л
- Аргінін, мкг / л
- Оксид азоту, мкмоль / л
- ДНК, мкг / л

Результати відображаються безпосередньо при введенні даних, тобто коли введено лише частину даних, результат підрахунків вже відображається, але не є точним прогнозом.

Для повторного введення результатів призначена кнопка «Перезапуск» вона встановлює всі значення в найменші значення діапазону для запобігання змішуванню показників різних пацієнтів через необережність.

Результати поділено на три рівні ризику: низький, середній та високий, що позначаються «світлофором» — зелений, жовтий та червоний відповідно.

Для роботи програми необхідний комп'ютер з програмним забезпеченням Windows XP SP3, Windows Vista або Windows 7, додаткових системних вимог програма не має. При запуску на комп'ютерах з програмним забезпеченням Windows 8, Windows 8.1 та Windows 10, може бути потрібно додатково встановлювати NET framework 3.5 including NET framework 3.0 and NET framework 2.0, вилучені з операційної системи як застарілі, але збережені в програмі для забезпечення сумісності з старими версіями Windows.

Висновки до розділу 8

1. Розроблено електронний калькулятор, який надає змогу автоматично розрахувати результати виходу в кожного конкретного пацієнта з тяжкою черепно-мозковою травмою. Водночас програма дозволяє здійснювати моделювання при всіх можливих комбінаціях поєднання дії факторів ризику на організм конкретного пацієнта.

2. Встановлено, що із дев'яти аналізованих факторів, п'ять мають провокуючу дію на вірогідність смерті чи несприятливого результату пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою: вік, наявність гіпоксії, значення за шкалою Маршала, рівень глюкози крові та ДНК. При цьому чотири фактори мають превентивну дію: оцінка за ШКГ, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту.

3. Математичне прогнозування дозволяє виявити пацієнтів з високою імовірністю розвитку смерті чи несприятливого результату. Своєчасно розпочата лікувальна програма, постійний контроль над факторами ризику надають змогу зробити вибір ефективного методу лікування та збільшують шанси на загальне одужання.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях автора:

1. Шевага ВМ, Паєнок АВ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу

чинників ризику на вірогідність несприятливого результату при тяжкій черепно-мозковій травмі. Вісник наукових досліджень. 2016;4:46-48.

2. Комп'ютерна програма «Шкала прогнозу виходу пацієнтів з важкою черепно-мозковою травмою» / В. М. Шевага, А. В. Паєнок, Б. В. Задорожна, В. В. Білошицький, А. М. Нетлюх, О. Я. Кобилецький, Д. В. Щибовик, Т. Г. Гутор // Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 69217 від 19.12.2016.

3. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ, Паєнок АВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу факторів ризику на результат лікування при тяжкій черепно-мозковій травмі. В: Матеріали VI з'їзду нейрохірургів України; 2017 Черв 14-16; Харків. Київ; 2017. с. 8.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Травматизм у розвинених країнах стабільно посідає третє місце в структурі причин смерті та інвалідності, а серед людей молодого та середнього віку — навіть перше, перевищуючи в два рази летальність від серцево-судинних і онкологічних захворювань разом узятих. Щорічно у світі, за даними ВООЗ, черепно-мозкову травму отримують більше 10 млн. осіб, з них 250–300 тис. помирають. В Україні кількість травмованих осіб з ЧМТ, становить близько 200 тис. осіб щорічно, із показником летальності 5,5–10%. Висока посттравматична летальність та інвалідизація цієї категорії населення є найважливішою медико-соціальною проблемою [6, 61, 196].

На частку ТЧМТ, що відповідає за шкалою коми Глазго від 3 до 8 балів, припадає 5–7% хворих із летальністю 35–40%. Практично у всіх пацієнтів, що перенесли ТЧМТ, розвивається травматична хвороба головного мозку, яка в свою чергу впливає на працездатність і подальше життя пацієнтів [19, 22, 24, 211]. Таким чином, ТЧМТ — це не тільки медична, а й соціально-економічна проблема.

Основною ланкою патогенезу ТЧМТ, що веде до летального наслідку, є чотири взаємопов'язані процеси: гіпоксія, вазоспазм, ішемія, набряк мозку («квартет смерті»), які є результатом пошкодження клітинних мембран внаслідок травми — некрозу і апоптозу.

Першочерговим завданням у лікуванні ТЧМТ є якнайшвидше зупинити перебіг процесу «квартету смерті».

Проте, до теперішнього часу, незважаючи на численні дослідження, практично відсутні патогенетично обґрунтовані алгоритми клініко-лабораторної оцінки тяжкості і прогнозу ТЧМТ, які б враховували особливості змін функціональної метаболічної активності мозку при цьому стані. Клінічна картина і дані традиційних лабораторно-інструментальних методів дослідження не завжди достатньо об'єктивно відображають тяжкість стану, особливо ступінь і специфічність пошкодження нейронів головного мозку і, відповідно, прогноз

перебігу та наслідку ТЧМТ. Окрім того, дані методи досліджень мають низьку чутливість і специфічність при прогнозуванні наслідків дифузних аксональних пошкоджень, ТЧМТ, а також покладаються на високовартісні методи дослідження (КТ, МРТ), які потребують часу для отримання й оцінки результатів. Тому виникає потреба в чутливих і специфічних біохімічних маркерах ЧМТ, які дозволили б визначати характер інтракраніального пошкодження з метою удосконалення лікувальних заходів і оцінки їхньої ефективності [29, 31, 212].

Згідно з загальноприйнятою дефініцією у 2001 році Biomarkers Definitions Working Group характеристикою біомаркера є можливість його об'єктивного визначення та оцінки як показника нормального біологічного процесу, патологічного процесу або відповіді на лікувальне втручання, тобто біомаркери мають бути об'єктивними показниками стану хвороби або травми [33, 34]. Біомаркери можуть визначатися за допомогою методик візуалізації (КТ, дифузно-тензорна МРТ, МР-спектроскопія) або шляхом лабораторної діагностики. На нашу думку, важливу роль у відображенні розвитку процесів "квартету смерті" відіграють ДНК, РНК, ДНКаза, РНКаза, оксид азоту, середні молекули, аргінін, ліпіди, пептиди, білки чи антитіла, що вивільняються з пошкоджених хворобою або травмою тканин [35, 36, 213, 214].

Дослідження взаємозв'язку даних біохімічних сполук із вираженістю набряку головного мозку, об'ємом патологічного вогнища головного мозку, його локалізації, і клінічним станом пацієнта за ШКТ можуть дати можливість впливати на цей взаємозв'язок із позитивними наслідками для пацієнта.

Все це і обумовило мету нашого дослідження — оптимізація методів своєчасної та ефективної діагностики, прогнозування перебігу та наслідків черепно-мозкової травми шляхом встановлення клініко-патогенетичної, діагностичної і прогностичної значимості нейрогенних біомаркерів і біохімічних показників. Для реалізації цієї мети нами, на основі клініко-біохімічного дослідження хворих у гострому періоді ТЧМТ і через 6 місяців після травми, встановлені клінічні та інструментальні фактори ризику розвитку

несприятливого результату лікування у хворих з ТЧМТ; встановлені значення сироваткової концентрації біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1, біомаркера ушкодження астроглії білка S100B на 1-у добу після травми в прогнозуванні наслідків ТЧМТ; проаналізовані значення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після травми у вивченні патофізіологічних особливостей ЧМТ, зокрема в діагностиці вогнищевих і дифузних ушкоджень головного мозку; визначена надійність прогнозування наслідків ТЧМТ за допомогою визначення сироваткових концентрацій біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 і біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в 1-у добу після травми, порівнявши їх результати з даними референтного методу (калькулятора ІМРАСТ); встановлені зміни сироваткової концентрації біохімічних показників (дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК), рибонуклеїнова кислота (РНК), дезоксирибонуклеаза (ДНКаз), рибонуклеаза (РНКаз), оксид азоту (NO), середні молекули (СМ), аргінін, перекисне окислення ліпідів (ПОЛ)) в 1-у добу після травми та їх значення в прогнозуванні наслідків ТЧМТ; розроблені критерії для побудови прогностичних висновків із врахуванням порушень біохімічних показників у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми і даних нейровізуальних досліджень та вироблений алгоритм діагностики і прогнозування ТЧМТ шляхом використання електронної програми математичного прогнозування.

Для вирішення поставлених завдань був розроблений спеціальний протокол дослідження, який окрім обов'язкових клініко-лабораторних методів обстеження для пацієнтів із ЧМТ, а саме: неврологічний та соматичний огляд; Ро-графія черепа в 2 проекціях, ЕхоЕГ (на 1, 3–5, 9–14 добу) — при відсутності КТ, МРТ; КТ (МРТ) головного мозку (при госпіталізації, а також повторно перед випискою); загальні аналізи крові та сечі; аналіз крові на вміст цукру; біохімічне дослідження крові (електроліти, загальний білок) та визначення осмолярності плазми, SpO₂; моніторинг коагуляції (згідно Наказу МОЗ України від 25.04.2006 № 245 «Протокол надання медичної допомоги хворим із забоем

головного мозку тяжкого ступеня, дифузним аксональним ушкодженням» [215] та Наказу МОЗ України від 01.06.2009 р. №370 «Про єдину систему надання екстреної медичної допомоги» [216]), включав також проведення дослідження біохімічних показників: рівня нуклеїнових кислот, активності нуклеаз, перекисного окислення ліпідів, вмісту L-аргініну, середніх молекул у сироватці венозної крові, кількості нітратів у сечі хворих та визначення вмісту нейрональних білків S100B та UCH-L1 сироватки крові імуноферментним методом. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office 2010 та ліцензійного пакету статистичного аналізу Stata 12 згідно сучасних вимог.

Роботу було поділено на декілька етапів. Перша частина присвячена вивченню особливостей клінічних виявів ураження у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою різного походження та оцінкою її наслідків. Були проведені клініко-інструментальні дослідження віком від 18 до 76 років (середній вік яких складав $42,26 \pm 15,02$ роки), з них 7 ($9,42 \pm 3,49\%$) жінок і 65 ($90,28 \pm 3,49\%$) чоловіків, які проходили лікування у відділенні нейрохірургії Львівської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги у 2004–2008 роках. У залежності від результатів лікування та наслідків для здоров'я, всіх пацієнтів було розділено на чотири групи: I — «Смерть» — 36 пацієнтів, яким не вдалось врятувати життя і які внаслідок отриманих травм померли; II — «Значна інвалідизація» — вісім пацієнтів, які залишились зі значними неврологічними ушкодженнями; III — «Помірна інвалідизація» — 18 пацієнтів, які повністю не відновили своєї працездатності; IV — «Відновлення (одужання)» — 10 пацієнтів, які в результаті проведеного лікування стали працездатними і повернулись до повноцінного життя.

Усіх пацієнтів оцінювали за станом гіпоксії, артеріальної гіпотензії, травматичного субарахноїдального крововиливу, ШКГ, класифікацією Маршала. На другому етапі роботи була дана оцінка динаміки біохімічних показників крові та сечі протягом періоду лікування у пацієнтів чотирьох груп наслідків травм, які порівнювали із показниками контрольної групи здорових

осіб (n=22), а саме визначались рівні глюкози, гемоглобіну, ПОЛ, амінокислоти аргінін, оксиду азоту, ДНКаз-І/ІІ, РНКаз-І/ІІ, ДНК, РНК та вмісту середніх молекул. Визначення даних показників проводилось в пацієнтів у день поступлення, на 3, 5, 7, 9, 14, 30 добу перебування у стаціонарі. Наступним кроком було проведення проспективного дослідження сироваткової концентрації білків UCH-L1 та S100B, як основних біомаркерів прогнозу наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. За результатами цієї частини роботи здійснювалась оцінка частоти поєднання відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові в пацієнтів із ТЧМТ в залежності від виду ушкодження (вогнищеві чи дифузні). Останнім етапом цієї дисертаційної праці стало математичне моделювання впливу чинників ризику на вірогідність смерті / несприятливий результат при тяжкій черепно-мозковій травмі. Метою цього етапу дослідження була розробка комп'ютерної програми спрощеного прогнозування наслідку ЧМТ на підставі врахування основних дев'яти чинників ризику несприятливого результату ЧМТ.

Аналіз результатів даного дослідження показав, що за механізмом отримання травм найчастіше зустрічались падіння (більше третини пацієнтів (n=28)) Менше третини пацієнтів постраждали внаслідок дорожньо-транспортних пригод (ДТП) (n=20), у чверті — причина була невстановлена (n=18) і 6 пацієнтів (8,3 %) стали жертвами агресії (нападу). Тоді як за даними інших дослідників чільне місце серед причин ЧМТ посідали ДТП — від 50,8 до 53,4% потерпілих, падіння з висоти було причиною нейротравми в 10–16% випадків і у 22,9-24,1% потерпілих — з причини насильницької травми [204, 205]. Більшість пацієнтів у досліджуваній групі «Смерть», отримали травми в результаті падіння або ДТП – разом понад 70% (по $36,11 \pm 8,01\%$). Тоді як значно частіше видужували хворі із травмами через падіння ($50,00 \pm 15,81\%$), що корелює з дослідженнями інших вчених.

Середня тривалість стаціонарного лікування пацієнтів із ТЧМТ була $28,64 \pm 4,27$ дні. Тривалість госпіталізації у всіх пацієнтів II-V груп із наслідками лікування (значна та помірна інвалідизації, одужання) була в середньому від

24,22±8,33 днів (група «Відновлення») до 60,00±20,32 днів (група «Значна інвалідизація»), тоді як у пацієнтів I групи вона значно різнилась ($p < 0,05$) і була в середньому 15,83±3,89 днів, що є подібно до даних інших вітчизняних та зарубіжних вчених [162, 211, 212, 217, 218], у яких також встановлено менший середній термін лікування у пацієнтів, що у подальшому померли.

Нами була доведена пряма залежність між віком пацієнтів та ймовірністю одужання: чим молодший вік, тим більші шанси на одужання й навпаки, чим старший вік, тим більша ймовірність несприятливих наслідків чи смерті, про що свідчить прямий сильний кореляційний зв'язок $r = 0,88$ при $p < 0,05$, проте думки інших авторів по цій залежності у науковій літературі ми не знайшли.

За даними оцінки шкали коми Глазго середній бал серед усіх пацієнтів був 5,76±0,18 балів, із найнижчими показниками у пацієнтів груп негативних наслідків: «Значної інвалідизації» (5,88±0,35) та «Смерті» (5,11±0,25) й найвищими — у групах із сприятливими наслідками: «Помірної інвалідизації» — 6,39±0,36 балів та «Відновлення» — 6,90±0,35 балів. Близько половини всіх пацієнтів (45,83±5,87%) при поступленні не мали рухів, хоча у більшості з них (51,39±5,89%) реакція зіниць на світло була присутня. Причому у більш як половини усіх пацієнтів (58,33±8,22%), наслідком травми яких у подальшому була смерть, при поступленні моторна реакція була відсутня, а у 73,33±11,42% з цієї ж групи не було реакції зіниць на світло. Тоді як більшість пацієнтів, що одужали (з груп «помірної інвалідизації» та «відновлення») (64,29±9,06%) при поступленні мала ступінь «Нормального згинання» та обидві зіниці реагували на світло у 53,57±9,42% травмованих цих груп.

Групою київських дослідників (Я.Л. Заруцький та ін., 2015) [199] була доведена важливість оцінки пацієнтів за ШКГ — при диференціації діагностичної тактики в залежності від тяжкості травми зменшилася кількість діагностичних помилок на 14,5%, а рання нейровізуалізація допомагала зменшити кількість нейрохірургічно значимих діагностичних помилок на 29% і також точно визначала тяжкість краніального компоненту травми. Тоді як групою дніпровських учених під керівництвом Є.Г. Педаченко (2015) [188]

одним із важливих критеріїв відбору для оперативного втручання була наявність тяжкої черепно-мозкової травми за ШКГ 8 балів і менше. Вид дифузних ушкоджень головного мозку (ДУГМ) вони визначали за класифікацією Маршала. Згідно їх даних, види тяжких ДУГМ за класифікацією Маршала, які були визначені на основі даних первинної КТ, корелюють з частотою і вираженістю гіпоксії та летальністю. Це цілком співставляється з нашими результатами – близько третини пацієнтів із ТЧМТ ($37,50 \pm 5,71\%$) мали артеріальну гіпотензію і травматичний субарахноїдальний крововилив, а ознаки гіпоксії були відмічені у $19,44 \pm 6,60\%$ пацієнтів із ТЧМТ, які у подальшому померли. Вагома частина пацієнтів ($72,22 \pm 5,28\%$) із ТЧМТ мала евакуйоване об'ємне ушкодження, тоді як решта ушкоджень представлено в незначних величинах. Серед пацієнтів, які в подальшому померли, $77,78 \pm 6,93\%$ мали евакуйоване об'ємне ушкодження.

Таким чином, згідно нашого дослідження, основними провокуючими факторами, що у подальшому можуть призвести до смерті, були: вік старше 40 років, середній бал ШКГ < 6 , при поступленні відсутність рухів чи будь-якої реакції на подразники, відсутність реакції обох очей на зовнішні подразники, наявність гіпоксії та евакуйованого об'ємного ушкодження.

Порівнюючи динаміку показників крові та сечі у пацієнтів із тяжкими черепно-мозковими травмами з показниками у контрольній групі, нами було встановлено зміни показників крові та сечі, а саме: в сироватці крові перевищення нормального рівня глюкози, зростання активності процесів перекисного окиснення ліпідів, ферментів ДНКаз та РНКаз, нуклеїнових кислот ДНК і РНК, вмісту середніх молекул, та нижчі від норми рівні гемоглобіну й аргініну, а також збільшення рівня оксиду азоту в сечі.

Отримані показники збігаються з даними інших дослідників [157, 167, 206, 209, 219, 220], які стверджують, що у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості є достовірне зростання показників, які характеризують рівень некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові, а також збільшення частки клітин із активними формами кисню.

У цілому, протягом періоду лікування, більшість показників у пацієнтів із ЧМТ, які були на початку лікування вищими за дані контрольної групи, мали тенденцію до зниження, проте, переважно у пацієнтів групи «Смерть» такої тенденції не спостерігалось. Так, показник ПОЛ мав характерну загальну тенденцію до зниження серед усіх обстежених пацієнтів, при вираженому зростанні показників ПОЛ у пацієнтів групи «Смерть» протягом періоду лікування. Така ж динаміка рівня СМ — в сторону зниження, а в групі «Смерть» — значне зростання у процесі лікування. Рівень нуклеїнових кислот серед усіх пацієнтів в цілому також мав тенденцію до спаду. Дані ДНК у першу добу та РНК на 14-й день лікування у пацієнтів групи «Смерть» були найвищими поміж усіх інших груп наслідків, тоді як у групі «Відновлення» — рівні ДНК та РНК у практично всі дні досліджень були найнижчими поміж усіх груп наслідків.

Зміна в сторону зростання відбувалась у показників обох ДНКаз та РНКаз I протягом лікування, а рівень РНКаз II мав тенденцію до зниження. Значення ДНКаз та РНКаз у пацієнтів групи «Смерть» з першого до дев'ятого дня спостережень є найнижчим ($p < 0,05$ у 7 та 9 день) від рівня усіх інших груп. Доведена пряма сильна взаємозалежність поміж рівнем ДНКаз та РНКаз практично у всіх групах (окрім «Значної інвалідації»). Для показника аргініну притаманним є незначний підйом із часом лікування у пацієнтів групи «Смерть», кореляційно підтверджене зростання його у пацієнтів так званих «проміжних» станів обох груп інвалідації та зниження його у пацієнтів групи «Відновлення». А для показника оксиду азоту – значне достовірне зростання його у пацієнтів, що у подальшому померли чи залишились інвалідами та зниження його із часом лікування для груп пацієнтів із помірною інвалідацією та одужанням.

Дані дослідження зміни біохімічних показників у динаміці лікування можна вважати інноваційними (подібних публікацій на цю тему серед вітчизняних та зарубіжних видань не було виявлено).

Нами встановлено вірогідно підтверджені ($p < 0,05$) діагностичні маркери неблагополучного наслідку для життя:

- на початку лікування (перша доба) рівень оксиду азоту у сечі нижче 1,1 мкмоль/л; рівень ДНКаз нижче 26,30 мО/мл та РНКаз нижче 25,30 мО/мл; ДНК більше 9 мкг/мл;

- із сьомого дня рівень ПОЛ більше 0,22 ум.од; рівень ДНКаз менше 25 мО/мл; рівень РНКаз менше 23 мО/мл;

- на третій і чотирнадцятий дні рівень СМ більше 1,00 ум.од.;

- на 14-ту добу лікування РНК більше 610 мкг/мл.

Діагностично позитивними ознаками сприятливих наслідків для життя та здоров'я можна вважати:

- із першого до останнього дня рівень аргініну у крові нижче 10,0 мкг/мл;

- у перший день значення показника РНКази I менше 24,0 мО/мл та РНКази II менше 23,0 мО/мл й на 14-й день - 25,0 та 24,0 мО/мл відповідно;

- на третій день лікування рівень СМ менше 0,7 ум.од., з п'ятого дня — рівень СМ нижче 0,5 ум.од.;

- з сьомого дня рівень ПОЛ менше 0,1 ум.од., ДНКази I більше 30,0 мО/мл, РНК менше 500 мкг/мл;

- з дев'ятого дня значення показників ДНК менше 4,5 мкг/мл у пацієнтів з ТЧМТ.

Отримані нами результати повністю узгоджуються зі встановленими даними Б.В. Задорожної (2012) [149, 150, 155] стосовно біохімічних показників у перший день лікування ЧМТ. У той же час, за даними іншої групи дослідників (В.П. Коробов та співавт., 2014) [170], які проводили дослідження на щурах, встановлено дещо інші біохімічні ознаки: концентрація $K^+ \geq 4,5$ ммоль/л, $Na^+ \geq 155,0$ ммоль/л, $Ca^{++} \geq 3,2$ ммоль/л, глюкоза $\geq 6,4$ ммоль/л, а також зміну активності ферментів – $\alpha\text{-AM} \leq 56,8$ од., $AcAT \geq 104,0$ од., $AlAT \leq 94,3$ од., $LDG \geq 1118,0$ од., $РНКази \geq 0,48$ од., $ДНК\text{-ази} \geq 0,32$ од. Проте, дані дослідження також не проводились в динаміці лікування пацієнтів із ЧМТ. І, як вказують самі автори, дана методика прогнозу домінування ушкоджень може бути використана тільки в період першої доби після травми.

Для своєчасної оцінки характеру змін у структурах головного мозку та з'ясування складних клітинних і молекулярних механізмів при ТЧМТ цінними інструментами дослідження в біологічних рідинах є нейроспецифічні білки, а також білки-маркери репаративної регенерації [145, 157, 221, 222]. Профілювання різних класів біомаркерів може допомогти в ідентифікації та характеристиці як первинної травми, так і вторинних патологічних процесів. Встановлено, що найбільш інформативно значимими є білки UCH-L1 та S100B, які значимо ($p < 0,01$) підвищуються в сироватці пацієнтів із ТЧМТ пропорційно ступеню травми [145, 146, 223].

Оскільки, згідно з наведеними нами літературними даними (див. розділ 1 дисертації), UCH-L1 є високоспецифічним маркером ушкодження нейронів, наші дані свідчать, що в пацієнтів, які потрапили до нашого дослідження, нейрональне ушкодження було суттєвим і робило значний внесок у ступінь тяжкості їхнього клінічного стану та наслідки травми. У той же час, при стратифікації наших пацієнтів за КТ-класифікацією ЧМТ Маршала, більшість із них мали вогнищеві ушкодження. Це говорить про те, що біохімічні біомаркери можуть більш точно відображати патофізіологічні особливості ЧМТ порівняно з наявними на сьогоднішній день шкалами та засобами прогнозування.

Результати нашого дослідження демонструють достовірне підвищення рівня білка UCH-L1 в крові хворих з ТЧМТ, виразність якого залежить від виду ушкодження (вогнищеве або дифузне). Різниця між підгрупами пацієнтів із різними видами травми є статистично значущою як за параметричним (ANOVA), так і за непараметричним критерієм (Kruskal-Wallis test), що дозволяє зробити висновок про наявність зв'язку між типом ушкодження, і, відповідно, особливостями його патогенезу та ступенем підвищення сироваткового рівня UCH-L1 у 1-у добу після ЧМТ. Ці результати відповідають літературним даним, згідно з якими, біомаркери ушкодження нейронів, до яких належить UCH-L1, є показниками переважно дифузної травми головного мозку [27, 46, 92, 147].

Зокрема, J.Y. Lee і співавт. (2015) [147] показали, що сироваткова концентрація цього білка при ТЧМТ (3-5 балів за ШКГ), визначена при госпіталізації, достовірно перевищує цей показник у пацієнтів з легкою травмою (13-15 балів за ШКГ) в 439,1 рази, складаючи в середньому відповідно 35, 13 ng/ml і 0,08 ng/ml. При вивченні наслідків травми автори відмітили, що середній рівень UCH-L1 складав 92,91 ng/ml у пацієнтів, які померли, проти 1, 47 ng/ml у тих потерпілих, що вижили. Порогове значення UCH-L1 для несприятливих наслідків ЧМТ у цьому дослідженні склало 0,96 ng/ml з чутливістю 78 % і специфічністю 96 %. L. Pava і співавт. (2015) [67, 78, 105] відмітили, що при ТЧМТ (ШКГ \leq 8 балів) концентрації білка UCH-L1 ще в більшій мірі зростають у шлуночковому лікворі пацієнтів, перевищуючи в середньому 150 ng/ml у померлих, тоді як у тих потерпілих, що вижили, ці показники були меншими за 100 ng/ml.

У дослідженні пацієнтів із ЧМТ, що перебували в комі, E. Czeiter і співавт. (2012) [9] відмітили, що середній рівень UCH-L1 сироватки крові при першому аналізі (госпіталізації) складав 2,551 ng/ml (від 0,026 до 19,773 ng/ml). До кінця 1-ї доби після травми цей показник знижувався, становлячи 1,698 ng/ml (від 0,025 до 11,370 ng/ml). При цьому порогове значення в прогнозуванні летальності через 6 місяців після травми склало 1,279 ng/ml (чутливість 61,9%, специфічність 87,5%). Автори роблять висновок, що їхні попередні дані підкреслюють значні можливості визначення біохімічних біомаркерів у прогнозуванні наслідків ЧМТ і зазначають, що такі дослідження, проведені в разі з традиційними методиками (калькуляторами прогнозу ЧМТ), значно підвищують ефективність такого комплексного прогнозування. Далі ми спробуємо дати пояснення одержаних нами більш високих середніх значень UCH-L1 і порогових значень для прогнозування летальності й несприятливих наслідків.

У 2015 р. J. Li і співавт. [148] опублікували систематичний огляд і мета-аналіз робіт із вивчення сироваткових концентрацій UCH-L1 як біомаркера ЧМТ. Для опрацювання було відібрано 11 обсерваційних досліджень, у тому числі 9 досліджень випадок-контроль і 2 випадок-перехресних досліджень, що

включали 1138 випадків ЧМТ і 1373 контрольні дослідження. У результаті, мета-аналіз проведено на 5 дослідженнях випадок-контроль, що включали 673 пацієнти з ЧМТ і 1004 контрольні аналізи. Автори доходять висновку, що рівні UCH-L1 сироватки крові значно підвищуються в пацієнтів з ЧМТ, що підтверджує можливу роль цього білка як біомаркера травматичних ушкоджень головного мозку. У роботі аналізувалися дослідження, виконані на хворих з тяжкою і легкою ЧМТ, тому значення UCH-L1 у сироватці крові у 1-у добу після травми в процитованих роботах складали від 0,7-2,0 ng/ml до 44,5 ng/ml.

Як і при дослідженні прогностичної значущості показника UCH-L1 сироватки крові, вивчення нами сироваткового рівня білка S100B у 1-у добу після ТЧМТ показало суттєві відмінності цього показника в хворих, ушкодження в яких належали, згідно з критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала, до переважно вогнищевих або переважно дифузних. Зокрема, померлі хворі мали середній рівень S100B, що складав $2,97 \pm 1,16$ ng/ml при вогнищевих ушкодженнях головного мозку проти $1,98 \pm 0,31$ ng/ml при дифузній травмі ($p=0,0001$). Тоді як у потерпілих з відновленням через 6 міс після травми значення концентрації S100B в 1-у добу становило $0,49 \pm 0,09$ ng/ml при вогнищевих ушкодженнях та $0,35 \pm 0,05$ ng/ml - при дифузних ($p=0,0001$).

У літературі повідомляється про появу цього білка в периферичній крові хворих у найгострішому періоді ТЧМТ (при госпіталізації) і далі протягом 1-ї доби після травми в концентраціях, що складали від 0,03–0,08 ng/ml за даними Т. М. Lo і співавт. (2010) [11] до 20–26 ng/ml, відзначених у роботах А. Goyal і співавт. (2013) [102], L. Pora і співавт. (2015) [105]. Зважаючи на великий масив літературних даних, ми досить детально виклали в огляді літературі фізіологічну роль S100B і його «поведінку» в умовах патології, зокрема при ЧМТ. Не вважаючи за потрібне повторюватися, зупинимось лише на кількох важливих моментах.

Слід зазначити, що раніше показник «відношення концентрацій UCH-L1/S100B у сироватці крові» не вивчався, що робить одержані нами дані безумовною новизною цієї роботи. Єдиним подібним дослідженням, про яке

повідомлялося в літературі, є неодноразово цитована нами стаття S. Mondello і співавт. (2012) [138], докладну характеристику якої ми надали в огляді літератури. Тому зазначимо коротко, що ці автори запропонували визначати гліально-нейрональне відношення (ГНВ), тобто відношення концентрації GFAP як показника переважно вогнищового ушкодження до концентрації UCH-L1, що відображає переважно дифузну травму. Схожість виявлених у цих дослідженнях тенденцій реакції біомаркерів ЧМТ на ушкодження різних популяцій нервових клітин, на нашу думку, підтверджує обґрунтованість сформульованої нами гіпотези та обраних методологічних підходів. Відмінністю від роботи S. Mondello і співавт. (2012) є визначення нами концентрації білка S100B сироватки крові як показника ушкодження астроглії (на відміну від GFAP у S. Mondello і співавт., 2012), який є більш дослідженим біомаркером ЧМТ і таким, що на цей час вже рекомендується до практичного застосування і включається до клінічних протоколів діагностики черепно-мозкових ушкоджень. Гадаємо, що подальші дослідження біомаркерів ЧМТ, у тому числі порівняльні, дозволять визначити їхні переваги й недоліки та розробити оптимальні протоколи їх практичного застосування.

На підґрунті проведеного аналізу та визначення пріоритету біомаркерів з врахуванням взаємовпливу медико-біологічних, клініко-лабораторних предикторів у діагностиці ТЧМТ нами був створений алгоритм для визначення вірогідності смерті та для несприятливого результату із використанням методу логістичної регресії. До несприятливого результату зараховано смерть, вегетативний стан або значну інвалідизацію.

Було встановлено, що із дев'яти аналізованих факторів, п'ять мають провокуючу дію на вірогідність смерті пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою: вік, наявність гіпоксії, значення за шкалою Маршала, рівень глюкози крові та ДНК. Тобто чим вищими будуть значення аналізованих факторів, тим гірший прогноз буде для пацієнта. Водночас чотири фактори мають превентивну дію: оцінка за ШКГ, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту. Тобто, чим більшими будуть значення зазначених чинників, тим меншою буде

вірогідність смерті. Для автоматичного розрахунку прогнозу виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою нами було створено електронну програму, яка надає можливість з високою точністю визначити вірогідність негативного прогнозу (кома, вегетативний стан пацієнта, значна інвалідизація тощо) або смерті пацієнта із ТЧМТ. Для отримання прогнозу лікарю просто необхідно заповнити наступні поля із цифровим значенням вищезгаданих чинників. Програма згідно до опрацьованих нами формул одразу розрахує ризику та графічно їх представить. Результати поділено на три рівні ризику: низький, середній та високий, що позначаються «світлофором» — зелений, жовтий та червоний відповідно. Запропонований нами алгоритм прогнозування наслідку ТЧМТ дозволить лікарю виділяти пацієнтів, які потребують поглибленого обстеження і відповідної лікувальної тактики, враховуючи дані прогнозу, що збільшить шанси на загальне одужання.

Дана прогностична модель розрахунку прогнозу виходу пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою була впроваджена у клініки України, про що свідчать відповідні акти впровадження, які представлені у додатку Н.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Отримані нами дані показали, що прогнозування наслідків ЧМТ є важливим та складним процесом, який включає в себе не лише стан пацієнта на першу добу, який підтверджений клінічними, інструментальними та лабораторними дослідженнями, а й в динаміці всього перебігу захворювання. Зокрема, підтвердженою є важливість оцінки стану пацієнтів за ШКГ, що дозволяє знизити частоту діагностичних помилок. Із показників цієї шкали значимими є оцінка моторної реакції та реакції очей на зовнішні подразники: більшість пацієнтів із низькими балами за цими даними у подальшому померли і навпаки — більшість травмованих, у яких було «Нормальне згинання» та відкривання очей при поступленні, мали позитивні наслідки лікування, що збігалось із даними інших дослідників.

Другим ключовим моментом нашого дослідження для прогнозування наслідків ТЧМТ була оцінка динаміки певних показників крові та сечі у травмованих пацієнтів із порівнянням їх у контрольній групі. Важливими біохімічними індикаторами негативних наслідків були, по-перше, їх рівні на перший день, що і входить до клінічного протоколу ведення таких пацієнтів і підтверджено даними багатьох учених, та, по-друге, зміни динаміки цих показників протягом періоду лікування, що є вперше встановлено нами під час проведення досліджень і додає важливу складову до прогнозування наслідків ТЧМТ. Зокрема, доведено, що основними індикаторами негативних наслідків серед біохімічних показників було зростання протягом лікування показника ПОЛ, рівня СМ, нуклеїнових кислот, ДНКазі I і II, РНКазі I та зниження РНКазі II та оксиду азоту. Кожний із цих показників мав в певні дні лікування вірогідно підтвержене ($p < 0,05$) значення і може вважатися діагностичним маркером неблагополучного чи благополучного наслідку для життя, що дозволить своєчасно скоригувати подальшу схему лікування і знизить ризик ускладнень чи інших негативних наслідків.

Третім вагомим внеском у прогнозування наслідків ТЧМТ було визначення концентрації біохімічних біомаркерів, зокрема UCH-L1 та S100B, у сироватці крові в 1-у добу після ТЧМТ. На сьогоднішній день вони є одними із найбільш досліджених біомаркерів ЧМТ. Результати багатьох досліджень засвідчили перспективність визначення його рівня в периферичній крові як засобу діагностики не тільки тяжких, а й легких травматичних ушкоджень головного мозку, а також як можливого інструменту прогнозування наслідків травми. Рання поява UCH-L1 у периферичній крові при ЧМТ супроводжує такі процеси гострої фази ушкодження, як кровотеча, механічні розриви клітин, активація протеази кальпаїну, і відображає ступінь порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру. Рівень білка S100B в периферичній крові в 1-у добу після ЧМТ у більшій мірі зростає у тих пацієнтів, в яких за даними КТ-класифікації Маршала діагностовано наявність вогнищового внутрішньочерепного ушкодження, що обумовлено різною чутливістю нейронів і астроцитів до травми та різним об'ємом деструкції цих клітин при різних типах ушкодження. Наявність масивних осередків крововиливів і забоїв мозкової речовини супроводжується значним ушкодженням нейроглії, зокрема таких вразливих до впливу травми клітин, як астроцити, і, відповідно, вивільненням більших об'ємів маркерів астроглії, у тому числі S100B.

Результати нашого дослідження підтвердили, що визначення сироваткової концентрації S100B та UCH-L1 є високочутливим і високоспецифічним методом прогнозування наслідків ТЧМТ. Значення цих показників, визначені в 1-у добу після травми, достовірно відрізнялися в групах пацієнтів з різними наслідками ушкодження за даними ШНГ. Проведений аналіз ROC-кривих дозволив нам визначити порогові значення рівня S100B та UCH-L1, перевищення яких дозволяє з високою вірогідністю передбачити настання летального або іншого несприятливого наслідку через 6 місяців після травми. Вважаємо, що наші дані цілковито відповідають як припущенням, так і практичним рекомендаціям багатьох дослідників про те, що визначення рівня S100B та UCH-L1 у сироватці крові в гострому періоді ЧМТ є перспективним

методом діагностики черепно-мозкового ушкодження і його тяжкості, прогнозування наявності структурних змін головного мозку і наслідків травми.

Якщо окремо кожен з показників UCH-L1 та S100B може бути прогностичним маркером несприятливих наслідків травми, то показник «відношення концентрацій UCH-L1/ S100B у сироватці крові» може служити прогностичним маркером переважання певного типу ушкодження внаслідок травми (вогнищеві чи дифузні). Встановлені порогові рівні цього показника є статистично значимі з високими рівнями чутливості та специфічності, що дозволяє рекомендувати їх для практичного використання. Слід зазначити, що дане співвідношення раніше не вивчалось, що робить отримані нами дані ще одним новим внеском у прогнозування наслідків ЧМТ. При цьому такий аналіз виконується на підставі рутинного взяття периферичної крові у важкохворих пацієнтів, що, при розробці відповідних експрес-тестів, дасть змогу визначати тяжкість травми і прогноз пацієнта на місці пригоди або в умовах, коли проведення нейровізуалізації є неможливим (віддалена від лікувальних закладів місцевість, надзвичайні ситуації та бойові дії). За подібних обставин сортування пацієнтів і визначення індивідуальної лікувальної тактики ще на догоспітальному етапі набуває суттєвої ваги.

Вважаємо за потрібне окремо пояснити високу достовірність виявлених нами змін рівня UCH-L1 та S100B у залежності від наслідків травми, а також високу чутливість і достовірність порогових значень цих показників в прогнозуванні летальних та несприятливих наслідків. На наш погляд, причина цього полягає в суворих критеріях включення до дослідження, що були встановлені нами. По-перше, ми включали до дослідження пацієнтів із ізольованою ТЧМТ і виключали хворих з поєднаною травмою, навіть із супутніми ушкодженнями м'яких тканин (крім м'яких покрівів голови). По-друге, до дослідження включали потерпілих, у яких були доступні всі клінічні, комп'ютерно-томографічні і лабораторні показники, що застосовуються в калькуляторі прогнозу ІМРАСТ. По-третє, до дослідження включалися пацієнти, в яких можна було безсумнівно діагностувати дифузні або вогнищеві

ушкодження головного мозку відповідно до критеріїв КТ-класифікації ЧМТ Маршала. Усе це додатково підвищувало результативність діагностики, сприяло відбору хворих із діагнозом ізольованої ТЧМТ і унеможливило включення пацієнтів із неуточненими або сумнівними діагнозами, наприклад порушеннями свідомості нетравматичного генезу. Все це обумовило те, що вплив можливих супутніх факторів був знівельований, і ми змогли дослідити залежність значень біомаркерів ЧМТ від тяжкості ушкодження в доволі однорідній популяції потерпілих. Вважаємо, що в нашому, практично пілотному для вітчизняної нейроtraumatології, дослідженні це відіграло позитивну роль.

Результати нашого дослідження свідчать, що біохімічні біомаркери ушкодження нервової тканини білки UCH-L1 та S100B мають більшу прогностичну точність порівняно з традиційними засобами прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема калькулятором ІМРАСТ. Цей факт ми можемо пояснити тим, що біохімічні біомаркери більш точно відображають патофізіологічні особливості травми (загибель нервових клітин), ступінь їхнього вивільнення відображає об'єм ушкодження, у той час як клінічні показники в значній мірі є вторинними по відношенню до зазначених процесів.

Одержані нами результати вивчення рівнів UCH-L1 та S100B у сироватці крові в цілому збігаються з результатами тих досліджень у галузі біомаркерів ЧМТ, що проведені в світі. Кількість робіт у цій галузі зростає щороку, проте досліджень, що порівнюють прогностичну ефективність біохімічних маркерів ЧМТ із загальноновживаними засобами прогнозування її наслідків, є небагато. Хочемо зупинитися на кількох знайдених нами роботах.

Shoji Yokobogi і співавт. (2015) [224] відзначили, що рівні S100B та GFAP крові відображають тяжкість ушкодження головного мозку в пацієнтів, старших за 16 років, корелюють із неврологічними наслідками травми і надають додаткову прогностичну інформацію при їх комбінуванні з клінічними і комп'ютерно-томографічними даними. Цікаво, що обраний нами для нашого

дослідження біомаркер ЧМТ S100B виявився більш потужним прогностичним показником порівняно з даними GFAP і ШКГ, вивченими окремо.

Дослідження Т.М. Ло та співавт. (2010) [11] було присвячене комбінуванню даних ШКГ і сироваткових біомаркерів (вивчалися такі сполуки, як S100B, NSE, IL-6, IL-8, IL-10, L-селектин, SECAM, ендотелін) для поліпшення прогнозу несприятливих наслідків ЧМТ у дітей (як зауважили дослідники, це перше дослідження такого роду). Автори зазначили, що ступінь передбачення несприятливого перебігу ЧМТ значно зростає при парному визначенні суми балів ШКГ і концентрації одного біомаркера, ніж при окремому дослідженні цих показників. Найбільш помітним поліпшення прогнозування було при комбінуванні пост-реанімаційного рівня ШКГ і значення сироваткового IL-8 у 1-у добу після ЧМТ. При цьому площа під кривою (AUC) при ROC-аналізі зростала з 0,78 до 0,98, а чутливість і специфічність від 75% до, відповідно, 100% і 96%. Автори доходять цікавого висновку, що поєднання оцінки ШКГ і одного біомаркера ЧМТ має суттєві практичні й економічні переваги перед парним дослідженням двох біомаркерів, оскільки ШКГ уже рутинно визначається в усіх пацієнтів з ЧМТ, а визначення концентрації одного біомаркера є дешевшим і витрачає менший об'єм крові хворого порівняно з дослідженням двох або кількох сполук.

І, нарешті, вже цитована нами робота Е. Czeiter і співавт. (2012) [9] продемонструвала високу прогностичну спроможність визначення біохімічних біомаркерів ЧМТ, зокрема UCH-L1, GFAP та SBDP145. На основі скрупульозного математичного аналізу автори роблять висновок, що ці показники можуть значно поліпшити ефективність прогнозу, якщо будуть братися до уваги при обчисленні прогнозу ЧМТ математичними калькуляторами, у тому числі калькулятором ІМРАСТ.

Наведені дані, що були одержані нами й іншими дослідниками, свідчать, що показники біомаркерів ЧМТ, у зв'язку з їхньою високою прогностичною значущістю, у майбутньому можуть стати частиною нових, більш точних, засобів прогнозування наслідків травматичних ушкоджень головного мозку

(калькуляторів) [225—227]. Як справедливо зазначають Е. Czeiter і співавт. (2012) [9], поліпшення точності й ефективності цих нових інструментів відбудеться завдяки поєднанню клінічних даних і результатів фундаментальних досліджень, які будуть надавати інформацію про патофізіологічні процеси, що в кінцевому підсумку сприятиме удосконаленню лікування й реабілітації потерпілих із ЧМТ [228, 229].

Підсумком всіх проведених досліджень було створення алгоритму для визначення вірогідності окремо смерті та несприятливого результату (смерть, вегетативний стан чи значна інвалідизація) із використанням методу логістичної регресії. При його створенні були враховані усі проаналізовані ключові показники стану пацієнта із ТЧМТ, важливість яких була визначена у попередніх розділах роботи. Даний алгоритм дозволить лікарю швидко і просто розрахувати ймовірність виникнення смерті чи несприятливого результату у конкретного пацієнта шляхом введення необхідної інформації до програми. Програма сама одразу розрахує ризики та представить їх графічно.

Таким чином, проведене нами дослідження визначило підходи до оптимізації діагностики ЧМТ з урахуванням віку та інших факторів ризику. Отримані результати дають підстави вважати, що визначення біомаркерів ЧМТ є доцільним, зважаючи на їх високу інформативність, простоту застосування у пацієнта та відносно невисоку собівартість. Доведено, що використання алгоритму прогнозування є необхідним методом для верифікації імовірності розвитку смерті чи несприятливого результату.

Впевнені, що подальші дослідження дозволять розробити методики із застосуванням біохімічних біомаркерів, які будуть спроможні диференціювати ЧМТ і прогнозувати її наслідки у більш складних клінічних умовах, зокрема допоможуть в діагностиці та прогнозуванні перебігу травми головного мозку за наявності супутніх ушкоджень, неможливості нейровізуалізації та в складних діагностичних випадках.

Ми вважаємо, що, не зважаючи на великі успіхи у боротьбі з ТЧМТ, вона і надалі становить серйозну проблему в нейрохірургії і вимагає подальшого

вдосконалення методів діагностики, лікування, профілактики і прогнозування; розробку методик попередження і лікування вазоспазму, ішемії, набряку головного мозку, що в майбутньому призведе до зниження летальності, досягнення успіхів у фізичній і психологічній реабілітації, покращення якості життя пацієнтів, які перенесли ТЧМТ.

ВИСНОВКИ

1. Основними прогностично несприятливими факторами в хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою є: вік понад 40 років, середній бал за шкалою коми Глазго вісім і менше, наявність гіпоксії та евакуйованого об'ємного ушкодження, що робить статистично значуще більшою ймовірність тяжких наслідків чи смерті.

2. Біомаркери нейронального ушкодження (убіквітинової карбоксітермінальної гідролази L1 та білок S100B) з'являються в периферичній крові всіх хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою у 1-у добу після травми, а достовірне підвищення їх концентрації з високим ступенем чутливості й специфічності відображає наслідки травми, визначені за шкалою наслідків Глазго через 6 місяців після госпіталізації.

3. Дослідження біомаркера ушкодження нейронів (убіквітинової карбоксітермінальної гідролази L1) і біомаркера ушкодження астроглії (білка S100B) і співвідношення їх концентрацій у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою на 1-у добу після травми за нашими дослідженнями є чутливим і специфічним методом диференційної діагностики вогнищевого або дифузного ушкодження головного мозку, що дозволяє при перевищенні порогового значення «15,8» встановити переважання дифузної травми, а при нижчих значеннях - вогнищевої травми головного мозку (чутливість моделі склала 77,8%, специфічність – 79,6%).

4. Визначення концентрації убіквітинової карбоксітермінальної гідролази L1 в сироватці крові пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою в 1-у добу після травми дозволяє при перевищенні порогового значення 29,5 ng/ml прогнозувати смерть хворого (чутливість моделі склала 91,2%, специфічність – 94,7%), а концентрація 15,2 ng/ml і вище вказує на високу імовірність настання несприятливих наслідків, до яких належать смерть, вегетативний стан і значна інвалідизація, в перші 6 місяців після травми (чутливість моделі становила 100,0%, специфічність – 86,7%).

5. Визначення концентрації білка S100B в сироватці крові пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою на 1-у добу після травми дозволяє при перевищенні рівня 1,35 ng/ml з високою вірогідністю прогнозувати смерть хворого (чутливість моделі склала 97,1%, специфічність – 81,6%), а перевищення концентрації 1,30 ng/ml - настання в перші 6 місяців після травми несприятливих наслідків, до яких належать смерть, вегетативний стан і значна інвалідизація (чутливість моделі становила 88,1%, специфічність – 86,7%).

6. У пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою в сироватці крові вже на першу добу спостерігались статистично значуще підвищення рівня глюкози, зростання активності процесів перекисного окислення ліпідів, ферментів дезоксирибонуклеаз та рибонуклеаз, дезоксирибо- та рибонуклеїнових кислот, вмісту середніх молекул, та зниження рівня гемоглобіну, аргініну, а також збільшення вмісту метаболітів оксиду азоту в сечі.

7. Діагностичними маркерами несприятливого прогнозу щодо життя в наших хворих були: рівень оксиду азоту в сечі на першу добу нижче 1,1 мкмоль/л; рівень дезоксирибонуклеаз вище 26,4 мО/мл та рибонуклеаз нижче 25 мО/мл; дезоксирибонуклеїнової кислоти вище 9 мкг/мл; зростання з 7-ї доби активності перекисного окислення ліпідів понад 0,22 ум.од; зростання на 3-ю і 14-ту добу вмісту середніх молекул вище 1,00 ум.од.; підвищення на 14-ту добу концентрації рибонуклеїнових кислот понад 620 мкг/мл.

8. Маркерами сприятливого прогнозу перебігу захворювання в сироватці крові в наших хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою були: з 1-ї доби після травми стійке зниження рівня аргініну нижче 10,0 мкг/мл; зниження активності рибонуклеази I менше 24,0 мО/мл та рибонуклеази II менше 23,2 мО/мл на 1-шу добу та менше 25,0 та 24,2 мО/мл відповідно - на 14-у добу; зниження рівня середніх молекул на 3-ю добу менше 0,6 ум.од., з 5-ї доби – рівень нижче 0,2 ум.од.; з 7-ї доби зниження рівня продуктів перекисного окислення ліпідів менше 0,1 ум.од., концентрації рибонуклеїнових кислот менше 500 мкг/мл і зростання активності дезоксирибонуклеази I більше 30,0

мО/мл,; зниження з 9-ї доби вмісту дезоксирибонуклеїнової кислоти менше 6 мкг/мл.

9. Розроблена та впроваджена електронна програма математичного прогнозування наслідків тяжкої черепно-мозкової травми, яка з високою точністю дозволяє визначити вірогідність несприятливого результату лікування (вегетативний стан пацієнта, значна інвалідизація тощо) або смерті, і може бути використана у практиці лікаря-нейрохірурга, невролога.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендованим є проведення у пацієнтів із ТЧМТ визначення біохімічних показників (рівня глюкози крові, ДНК, РНК, гемоглобіну, аргініну, середніх молекул, продуктів перекисного окислення ліпідів, активності ДНКаз і РНКаз, метаболітів оксиду азоту в сечі) та нейроспецифічних білків (ферменту UCH-L1 і білку S100B), що дозволяє встановити тяжкість патологічних зрушень в організмі, планувати і проводити патогенетично обґрунтовану корекцію виявлених порушень.

2. Визначення співвідношення UCH-L1 / S100B рекомендовано використовувати як скринінговий метод діагностики типу ушкодження головного мозку перед проведенням візуалізації або як метод експрес-діагностики черепно-мозкових ушкоджень у ранні терміни після ЧМТ в умовах, коли виконання методів нейровізуалізації (КТ, МРТ) є недоступним.

Цифрове значення даного показника вище 15,8 разів свідчить про наявність дифузного типу ушкодження, а нижче 15,8 – про вогнищевий його тип.

3. Рекомендовано застосовувати впроваджений нами новий електронний опитувальник з метою автоматичного розрахунку результатів прогнозу наслідків тяжкої черепно-мозкової травми в кожного конкретного пацієнта. Розроблена комп'ютерна програма дозволить здійснювати моделювання прогнозу при всіх можливих поєднаннях факторів ризику. Аналіз прогностичних критеріїв з оцінкою їх впливу на організм пацієнта і на клінічний перебіг основного захворювання дасть можливість покращити результати лікування та забезпечить ефективність реабілітаційних заходів у пацієнтів із ТЧМТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лехан ВМ, Гук АП. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2010;(2):7-14.
2. Кулик ОВ, Третьякова АІ. Оцінка інформативності нейрофізіологічних методів діагностики стану сенсомоторної системи хворих у підгострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми. Укр. нейрохірург. журнал. 2016;(1):67-72.
3. Chen X, Zhang K-L, Yang S-Y, Dong J-F, Zhang J-N. Glucocorticoids aggravate retrograde memory deficiency associated with traumatic brain injury in rats J. Neurotrauma. 2009 Feb;26(2): 253-60. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0504>
4. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2006. 57 p. Available from: <http://www.cdc.gov/injury>.
5. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Pridgeon J, Barber J, et al. Traumatic brain injury in Latin America: lifespan analysis randomized control trial protocol. Neurosurgery. 2012 Dec; 71(6):1055-63. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827276b7.
6. Seizeur R, Seguen V. Epidemiology of traumatic head injuries. Soins [Internet]. 2012 Mar; (763): 32-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22533284>. PMID:22533284.
7. Hassen AF, Zayani MC, Friaa M. Epidemiology of pediatric traumatic brain injury at the Children's Hospital of Tunisia, 2007. Tunis Med. 2012 Jan;90(1): 25-30. PMID:22311444.
8. Alberdi F, Azaldegui F, Zabarte M, García I, Atutxa L, Santacana J, et al. Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas. Med. Intensiva. 2013 Aug-Sep;37(6):383-90. doi: 10.1016/j.medin.2012.07.001.

9. Czeiter E, Mondello S, Kovacs N, Sandor J, Gabrielli A, Schmid K, et al. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. *J. Neurotrauma*. 2012 Jun; 29(9):1770-8. doi: 10.1089/neu.2011.2127. PMID:22435839. PMCID:PMC:3409455.
10. Nelson DW, Rudehill A, MacCallum RM, Holst A, Wanecek M, Weitzberg E, et al. Multivariate outcome prediction in traumatic brain injury with focus on laboratory values. *J. Neurotrauma*. 2012 Nov 20;29(17):2613-24. doi: 10.1089/neu.2012.2468. PMID:22994879.
11. Lo TY, Jones PA, Minns RA. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma. *J. Neurotrauma*. 2010 Dec;27(12):2139-45. doi: 10.1089/neu.2010.1387. PMID:20858121.
12. Ratto N. Early total care versus damage control: Current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients. *ISRN Orthopedics*. 2013(2013). Article ID 329452. 9 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/329452>.
13. Morgalla MH, Tatagiba M. Long-term outcome prediction after a traumatic brain injury using early somatosensory and acoustic evoked potentials: analysis of the predictive value of the different single components of the potentials. *Neurodiagn. J*. 2014 Dec;54(4):338-52. PMID: 25675704.
14. Di Perri C, Heine L, Amico E, Soddu A, Laureys S, Demertzi A. Technology-based assessment in patients with disorders of consciousness. *Ann. Ist. Super Sanita*. 2014;50(3):209-20. DOI: 10.4415/ANN_14_03_03.
15. Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, Feurra M, Cincotta M, Giovannelli F, et al. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials. *PLoS One*. 2013;8(2):e57069. doi: 10.1371/journal.pone.0057069.
16. de Tommaso M, Navarro J, Lanzillotti C, Ricci K, Buonocunto F, Livrea P, et al. Cortical responses to salient nociceptive and not nociceptive stimuli in vegetative and minimal conscious state. *Front Hum Neurosci*. 2015 Jan 29;9:17. doi: 10.3389/fnhum.2015.00017. eCollection 2015. PMID:25688200.

17. Cruse D, Norton L, Gofton T, Young GB, Owen AM. Positive prognostication from median-nerve somatosensory evoked cortical potentials. *Neurocrit Care*. 2014 Oct;21(2):238-44. doi: 10.1007/s12028-014-9982-y.
18. Rowley G, Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*. 1991 Mar 2;337(8740):535-8. PMID:1671900 doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91309-I](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91309-I).
19. Черний ТВ, Стецик ВЮ, Черний ВИ. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины: обзор актуальных международных рекомендаций. *Медицина неотложных состояний*. 2014;5(60):16-9.
20. Кошарный ВВ, Павлов АИ. Особенности клинического течения и диагностики тяжелых черепно-мозговых травм у больных в бессознательном состоянии. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;1 (106):256-9.
21. Кардаш АМ, Черний ВИ, Городник ГА, Ботев ВС. Мониторинг и лечение тяжелой черепно-мозговой травмы. *Укр. нейрохірург. журнал*. 2014;(2):8-19.
22. Карпунин АЮ, Петриков СС, Хамидова ЛТ, Крылов ВВ. Влияние церебрального ангиоспазма на исходы заболевания у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016;(3):49-54.
23. Потапов АА, Крылов ВВ, Лихтерман ЛБ, Талыпов АЭ, Гаврилов АГ, Петриков СС. Лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой: клинические рекомендации. Москва; 2014. 22 с.
24. Mansour OY, Megahed MM, Elghany EHS. Acute ischemic stroke prognostication, comparison between Glasgow Coma Score, NIHSS Scale and Full Outline of UnResponsiveness Score in intensive care. *Alexandria J Med*. [Internet]. 2015 Sep; 51(3):247-53. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.10.002>.
25. Дзяк ЛА, Сирко А. Метаанализ результатов клинических исследований эффективности и переносимости L-лизина эсцината при лечении черепно-мозговой травмы и острых нарушений мозгового кровообращения. *Международный неврологический журнал*. 2015;6(76):29-40.

26. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum CM, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S287-92. PMID:1588618.
27. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1173-82. PMID:16331165.
28. McHugh GS, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, Marmarou A, et al. Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):251-8. PMID:17375989.
29. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Critical Care Medicine [Internet]*. 2012 May;40(5):1609-17. Available from: DOI: 10.1097/CCM.0b013e31824519ce.
30. Maas AIR, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh GS, et al. Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *The Lancet Neurology*. 2013 Dec;12(12):1200–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70234-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70234-5). PMID: 24139680.
31. Yue JK, Vassar MJ, Lingsma HF, Cooper SR, Okonkwo DO, Valadka AB, et al. Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury Pilot: Multicenter Implementation of the Common Data Elements for Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2013 Nov;30(22):1831–44. PMID:23815563. PMCID:PMC3814815. DOI:10.1089/neu.2013.2970.

32. Ondruschka B, Schuch S, Pohlers D, Franke H, Dreßler J. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *Int J Legal Med.* 2018 Jan;6. doi: 10.1007/s00414-017-1768-2.
33. Svetlov SI, Lerner SF, Kirk DR, Atkinson J, Hayes RL, Wang KK. Biomarkers of blast-induced neurotrauma: profiling molecular and cellular mechanisms of blast brain injury. *J Neurotrauma.* 2009 Jun;26(6):913-21. doi: 10.1089/neu.2008.0609. Review. PMID:19422293.
34. Wang KK, Yang Z, Yue JK, Zhang Z, Winkler EA, Puccio AM, et al. Plasma Anti-Glial Fibrillary Acidic Protein Autoantibody Levels during the Acute and Chronic Phases of Traumatic Brain Injury: A Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury Pilot Study. *J Neurotrauma.* 2016 Jul;33(13):1270-7. doi: 10.1089/neu.2015.3881. PMID:26560343.
35. Jeter CB, Hergenroeder GW, Hylin MJ, Redell JB, Moore AN, Dash PK. Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Mild Traumatic Brain Injury/Concussion. *J Neurotrauma.* 2013 Apr;30(8):657-70. doi: 10.1089/neu.2012.2439. Review. PMID:23062081.
36. Yan EB, Satgunaseelan L, Paul E, Bye N, Nguyen P, Agyapomaa D, et al. Post-Traumatic Hypoxia Is Associated with Prolonged Cerebral Cytokine Production, Higher Serum Biomarker Levels, and Poor Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2014 Apr;31(7):618-29. doi: 10.1089/neu.2013.3087. PMID:24279428.
37. Kobeissy FH, Sadasivan S, Oli MW, Robinson G, Lerner SF, Zhang Z, et al. Neuroproteomics and systems biology-based discovery of protein biomarkers for traumatic brain injury and clinical validation. *Proteomics Clin Appl.* 2008 Oct;2(10-11):1467-83. doi: 10.1002/prca.200800011. PMID:21136795.
38. Strathmann FG, Schulte S, Goerl K, Petron DJ. Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: Evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clin Biochem.* 2014 Jul;47(10-11):876-88. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.028. Review. PMID:24486649.

39. Feala JD, Abdulhameed MD, Yu C, Dutta B, Yu X, Schmid K, et al. Systems biology approaches for discovering biomarkers for traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Jul;30(13):1101-16. doi: 10.1089/neu.2012.2631. PMID:23510232.
40. Yokobori S, Hosein K, Burks S, Sharma I, Gajavelli S, Bullock R. Biomarkers for the Clinical Differential Diagnosis in Traumatic Brain Injury – A Systematic Review. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Aug;19(8):556-65. DOI: 10.1111/cns.12127. PMID:23710877.
41. Genét GF, Johansson PI, Meyer MA, Sølbeck S, Sørensen AM, Larsen CF, et al. Trauma-Induced Coagulopathy: Standard Coagulation Tests, Biomarkers of Coagulopathy, and Endothelial Damage in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2013 Feb;30(4):301-6. doi: 10.1089/neu.2012.2612. PMID:23134525.
42. Kim HJ, Tsao JW, Stanfill AG. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight*. 2018 Jan 11;3(1). pii: 97105. doi: 10.1172/jci.insight.97105.
43. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001 Nov;286(19):2405-12. PMID:11712935.
44. Kulasingam V, Diamandis EP. Strategies for discovering novel cancer biomarkers through utilization of emerging technologies. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Oct;5(10):588-99. doi: 10.1038/nсрonc1187. PMID:18695711.
45. Задорожна БВ. Клініко-біохімічні співставлення при синдромі вегетосудинної дистонії віддаленого періоду черепно-мозкової травми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012;11,2(40):45-8.

46. Трофимов АО, Юрьев МЮ, Военнов ОВ. Мозговой кровоток и церебральная оксигенация у пациентов с черепно-мозговой травмой. Сопоставление данных перфузионной компьютерной томографии и церебральной инфракрасной спектроскопии. Укр. нейрохірург. журнал. 2013;(1):40–5.

47. Трофимов АО, Военнов ОВ. «Damage control» при тяжелой политравме: нейрохирургические аспекты. Укр. нейрохірург. журнал. 2013;(3):49-54.

48. Аваков ВЕ, Исомов ТМ, Сайипов РМ, Турсун БЗ. Применение L-лизина эсцината у пациентов с черепно-мозговой травмой и острым ишемическим інсультом. Укр. мед. часопис. 2015;(3-4):56-8.

49. Mondello S, Linnet A, Buki A, Robicsek S, Gabrielli A, Tepas J, et al. Clinical utility of serum levels of ubiquitin c-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):666-75. doi: 10.1227/NEU.0b013e318236a809. PMID:21937927.

50. Chenggang Yu, Boutté A, Xueping Yu, Dutta B, Feala JD, Schmid K, et al. A systems biology strategy to identify molecular mechanisms of action and protein indicators of traumatic brain injury. *Jornal of neuroscience research*. 2015 Feb;93(2):199-214. doi: 10.1002/jnr.23503

51. Bigler ED. Neuroimaging Biomarkers in Mild Traumatic Brain Injury (mTBI). *Neuropsychol Rev*. 2013 Sep;23(3):169-209. doi: 10.1007/s11065-013-9237-2. PMID:23974873.

52. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013 Apr; 9(4):231-6. doi: 10.1038/nrneurol.2013.22. PMID:23443846.

53. Gahlot Gh, Soni Y, Joshi G and Saxena R. Clinical Significance of Serum Biomarker S100B to Predict Outcome After Traumatic Brain Injury. *Indian Journal of Mednodent and Allied Sciences*. 2017 Feb;5(1):pp- 24-29. DOI :10.5958/2347-6206.2017.00005.X

54. Perrein A, Petry L, Reis A, Baumann A, Mertes P, Audibert G. Cerebral vasospasm after traumatic brain injury: an update. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Nov;81(11):1219-28. PMID:26372114.

55. Shin SS, Dixon CE, Okonkwo DO, Richardson RM. Neurostimulation for traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2014 Nov;121(5):1219-31. doi: 10.3171/2014.7.JNS131826. PMID:25170668.

56. Page SJ, Cunningham DA, Plow E, Blazak B. It takes two: noninvasive brain stimulation combined with neurorehabilitation *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Apr; 96(4 Suppl):S89-93. doi: 10.1016/j.apmr.2014.09.019. PMID:25813373.

57. Vaagenes P. Effects of therapeutic hypothermia on activity of some enzymes in cerebrospinal fluid of patients with anoxic-ischemic brain injury. *Clin Chem.* 1986 Jul;32(7):1336-40. PMID: 3719942.

58. Коршняк ВА, Гоженко АИ, Нассибулин БА. Влияние магнитных бурь на содержание антител к нейроспецифическим белкам у больных с неврологическими последствиями закрытой черепно-мозговой травмы. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2016;2(71):111-3.

59. Полторацький ВГ. Летальність при поєднаній черепно-мозковій травмі. *Медицина невідкладних станів.* 2013;8(55):92-4.

60. Рыбакина ЕГ, Шанин СН, ФомичеваЕЕ, Филатенкова ТА, Дмитриенко ЕВ. Клеточно-молекулярные механизмы изменения защитных функций организма при черепно-мозговой травме и попытка лечения. *Медицинский академический журнал.* 2014;14(4):55-62.

61. Teasell R, Marshall S, Cullen N, Bayley M, Rees L, Weiser M, et al. Evidence-Based Review of Moderate to Severe Acquired Brain Injury. Executive Summary. London 2013;9:102 p. <http://www.abiebr.com>.

62. Яворська ВО, Черненко П, Федченко ЮГ, Бондар ОБ, Бондар БЄ. Зміни у кровопостачанні у хворих, що перенесли бойову черепно-мозкову травму різного ступеня важкості. *Укр. вісник психоневрології.* 2013;21,1(74):28-33.

63. Kim J-H, Yun S-H, Jang K-H, Park J, Han HS, Rhee D, et al. Delayed and Prolonged Local Brain Hypothermia Combined with Decompressive Craniectomy: A Novel Therapeutic Strategy That Modulates Glial Dynamics. *Exp Neurol*. 2014 Jun;23(2):115–123. doi: 10.5607/en.2014.23.2.115. PMID: PMC4065824.

64. Поліщук МЄ. Стандартизація лікування хворих. Чи є місце нейропротекторам при цереброваскулярній патології та черепно-мозковій травмі? Думаю, що так. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014;6(68):49-53.

65. Kochanek PM, Berger RP, Fink EL, Au AK, Bayir H, Bell MJ, et al. The potential for bio-mediators and biomarkers in pediatric traumatic brain injury and neurocritical care. *Front Neurol*. 2013 Apr;4:40. doi: 10.3389/fneur.2013.00040. eCollection 2013. PMID:23637695.

66. Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pawlowicz A, Berger RP. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Mar;30(5):324-38. doi: 10.1089/neu.2012.2545. PMID:23078348.

67. Papa L, Mittal Manoj K, Ramirez J, Ramia M, Kirby S, Silvestri S, et al. In Children and Youth with Mild and Moderate Traumatic Brain Injury, Glial Fibrillary Acidic Protein Out-Performs S100 β in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography. *J Neurotrauma*. 2015 Dec;33(1):58-64.

68. Papa L, Lewis L, Silvestri S, Falk J, Giordano P, Brophy G, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *J Trauma and Acute Care Surgery*. 2012 May;72(5):1335–44.

69. Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, Brown D, Bell M, Muizelaar JP, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Jun;12(6):546–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70077-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70077-2).

70. Babcock L, Byczkowski T, Wade SL, Ho M, Mookerjee S, Bazarian JJ. Predicting Postconcussion Syndrome After Mild Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents Who Present to the Emergency Department. *JAMA Pediatr.* 2013 Feb;167(2):156-61. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.434. PMID:23247384.

71. Dayan PS, Holmes JF, Atabaki S, Hoyle JJr., Tunik MG, Lichenstein R, et al. Association of Traumatic Brain Injuries With Vomiting in Children With Blunt Head Trauma. *Ann Emerg Med.* 2014 Jun;63(6):657-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.01.009>.

72. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *The Lancet Neurology.* 2013 Jan;12(1):53-64. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70262-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70262-4).

73. Noorbakhsh F, Overall CM, Power C. Deciphering complex mechanisms in neurodegenerative diseases: the advent of systems biology *Trends Neurosci.* 2009 Feb;32(2):88-100. doi: 10.1016/j.tins.2008.10.003. PMID:19135729.

74. Берест ЕЛ, Нечепорчук АВ, Золотухин СЕ, Крюк ЮЯ. Прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений при переломах нижней челюсти на основании биохимических показателей. *Архів клінічної та експериментальної медицини.* 2013;22(2):217-20.

75. Ступницький МА. Прогностичне значення молекул середньої маси у пацієнтів з важкою поєднаною торакальною травмою. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014;4,1(113):197-202.

76. Шанько ЮГ, Сидорович РР, Танин АЛ, Наледько АН, Журавлев ВА. Эпидемиология черепно-мозговой травмы в республике Беларусь. *Международный неврологический журнал.* 2017;5(91):31-36.

77. Задорожна БВ, Ярошик ОВ. Клініко-біохімічні зіставлення при ліквородинамічному синдромі віддаленого періоду черепно-мозкової травми. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* 2012;(2):62-6.

78. Papa L, Ramia MM, Edwards D, Johnson BD, Slobounov SM. Systematic Review of Clinical Studies Examining Biomarkers of Brain Injury in Athletes after Sports-Related Concussion. *J Neurotrauma*. 2015 May 15;32(10):661-73. doi: 10.1089/neu.2014.3655. PMID:25254425.

79. Luoto TM, Raj R, Posti JP, Gardner AJ, Panenka WJ and Iverson GL. A Systematic Review of the Usefulness of Glial Fibrillary Acidic Protein for Predicting Acute Intracranial Lesions following Head Trauma. *Front. Neurol*. 2017 Dec.;8(652) <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00652>

80. Caswell SV, Cortes N, Mitchell K, Liotta L, Petricoin EF. Development of Nanoparticle-Enabled Protein Biomarker Discovery: Implementation for Saliva-Based Traumatic Brain Injury Detection. In: Streckfus C, editor. *Advances in Salivary Diagnostics*. Berlin: Springer-Verlag; 2015. p. 121-9. DOI 10.1007/978-3-662-45399-5.

81. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Gordillo-Escobar E, Rodríguez-Rodríguez A, Enamorado-Enamorado J, Revuelto-Rey J, et al. S100B Protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Oct;30(20):1762-9. doi: 10.1089/neu.2012.2606. PMID:23710646. PMCID:PMC3796324.

82. Ondruschka B, Pohlers D, Sommer G, Schober K, Teupser D, Franke H, et al. S100B and NSE as useful postmortem biochemical markers of traumatic brain injury in autopsy cases. *J Neurotrauma*. 2013 Nov;30(22):1862-71. doi: 10.1089/neu.2013.2895. PMID:23796187.

83. Barger SW, Van Eldik LJ, Mattson MP. S100 beta protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res*. 1995 Apr;677(1):167-70. PMID:7606463.

84. Mercier E, Tardif P-E, Cameron PA, Émond M, Moore L, Mitra B, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *Journal Brain Injury*. 2018;32(1):29-40. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1385097>.

85. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Oraii A, Sarveazad A, Hosseini M. Meta-analysis of neuron specific enolase in predicting pediatric brain injury outcomes. *EXCLI J.* 2017 Jul;16:995–1008. doi: 10.17179/excli2017-405. PMID: PMC5579403.

86. Ercole A, Thelin EP, Holst A, Bellander BM, Nelson DW. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2016 Jun;16:93. doi: 10.1186/s12883-016-0614-3. PMID:27315805 MCID:PMC4912776.

87. Winter C, Bell C, Whyte T, Cardinal J, Macfarlane D, Rose S. Blood–brain barrier dysfunction following traumatic brain injury: correlation of Ktrans (DCE-MRI) and SUVR (99mTc-DTPA SPECT) but not serum S100B. *Neurol Res.* 2015 Jul;37(7):599-606. DOI:10.1179/1743132815Y.0000000018. PMID:25749458.

88. Yong Li, Zhi-Xin Yu, Mu-Sen Ji, Jun Yan, Yan Cai, Jing Liu, et al. A Pilot Study of the Use of Dexmedetomidine for the Control of Delirium by Reducing the Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuron-Specific Enolase, and S100B in Polytrauma Patients. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2017 June. <https://doi.org/10.1177/0885066617710643>.

89. Wilkinson AA, Dennis M, Simic N, Taylor MJ, Morgan BR, Frndova H, et al. Brain biomarkers and pre-injury cognition are associated with long-term cognitive outcome in children with traumatic brain injury. *BMC Pediatrics.* 2017 July;17:173 <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0925-6>.

90. Babcock L, Byczkowski T, Wade SL, Ho M, Bazarian JJ. Inability of S100B to Predict Post-Concussion Syndrome in Children Who Present to the Emergency Department with Mild Traumatic Brain Injury: A Brief Report. *Pediatr Emerg Care.* 2013 Apr;29(4):458-61. PMID:23528506. PMID:PMC3623559. DOI:10.1097/PEC.0b013e31828a202d.

91. Shahim P, Blennow K, Zetterberg H, Tegner Y. Mild traumatic brain injury is associated with increased levels of axonal injury biomarkers in blood. *Br J Sports Med* 2017;51:A6-A7. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-097270.15>.

92. Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagoin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Jan;154(1):93-103. PMID:21976236. DOI:10.1007/s00701-011-1175-2.

93. Glushakova OY, Alexander V GlushakovAV, Ronald L Hayes RL. Finding effective biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *BrainCirc* [serial online] 2016 [cited 2017 Jun 16];2(3):129-32. Available from: <http://www.braincirculation.org/text.asp?2016/2/3/129>. DOI: 10.4103/2394-8108.192518.

94. Wilson F, Kelly A, Boyle N, Oresic M, Hyotylainen T, Denvir K, et al. Assessment of blood biomarkers of mild traumatic brain injury in professional rugby: a case control study. *Br J Sports Med* 2017;51:A47. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-097270.120>

95. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. Secondary Peaks of S100B in Serum Relate to Subsequent Radiological Pathology in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2014 Apr;20(2):217-29. doi: 10.1007/s12028-013-9916-0. PMID:24146416.

96. Cassidy JD, Cancelliere C, Carroll LJ, Côté P, Hincapié CA, Holm LW, et al. Systematic Review of Self-Reported Prognosis in Adults After Mild Traumatic Brain Injury: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Mar;95(3 Suppl):S132-51. doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.299. PMID:24581902.

97. Lesko MM, O'Brien SI, Childs C, Bouamra O, Rainey T, Lecky F. Comparison of several prognostic tools in traumatic brain injury including S100B. *Brain Injury*. 2014;28(7):987-94. DOI: 10.3109/02699052.2014.890743.

98. Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. <mailto:pmamuneer@gmail.com> *Mol Neurobiol*. 2015 Jun;51(3):966-79. doi: 10.1007/s12035-014-8752-3. PMID:24865512.

99. Wolf H, Frantal S, Pajenda GS, Salameh O, Widhalm H, Hajdu S, Sarahrudi K. Predictive value of neuromarkers supported by a set of clinical criteria in patients with mild traumatic brain injury: S100B protein and neuron-specific enolase on trial: clinical article. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1298-303. doi: 10.3171/2013.1.JNS121181. PMID:23451906.
100. Winter CD, Clough GF, Pringle AK, Church MK. Outcome following severe traumatic brain injury TBI correlates with serum S100B but not brain extracellular fluid S100B: An intracerebral microdialysis study. *World J Neurosci* [Internet]. 2013 [Published Online May 2013];3(2):93-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.4236/wjns.2013.32013>.
101. Astrand R, Undén J, Romner B. Clinical Use of the Calcium–Binding S100B Protein. In: Heizmann CW, editor. *Calcium–Binding Proteins and RAGE: Methods in Molecular Biology.* New York; 2013. V. 963. p. 373-84.
102. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, Wagner AK. S100b as a Prognostic Biomarker in Outcome Prediction for Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2013 Jun;30(11):946-57. doi: 10.1089/neu.2012.2579. PMID:23190274
103. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard JF, Zarychanski R, et al. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Apr;346:f1757. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f1757>. PMID:23558282.
104. Papa L, Lewis LM, Falk JL, Zhang Z, Silvestri S, Giordano P, et al. Elevated Levels of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Breakdown Products in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury Are Associated With Intracranial Lesions and Neurosurgical Intervention. *Ann Emerg Med.* 2012 Jun;59(6):471-83. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.08.021. PMID:22071014. PMCID:PMC3830977.
105. Papa L, Robertson CS, Wang KK, Brophy GM, Hannay HJ, Heaton S, et al. Biomarkers Improve Clinical Outcome Predictors of Mortality Following Non-Penetrating Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2015 Feb;22(1):52-64. doi: 10.1007/s12028-014-0028-2. PMID:25052159.

106. Березка МІ, Литовченко ВО, Гарячий ЄВ, Лапшин ДВ. Оптимізація системи оцінки тяжкості пошкоджень та стану постраждалих: від теорії до практики. Травма. 2013;14(3):94–7.

107. Поліщук МЄ, Гончарук ОМ, Виваль МБ, Комарницький СВ, Шкіряк АА, Лебідь ВО. Вторинна геморагічна прогресія вогнищ забою головного мозку у пацієнтів при черепно-мозковій травмі. Укр. нейрохірург. журнал. 2014;3:49-54.

108. Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, Bellander B-M. S100B Is an Important Outcome Predictor in Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2013 Apr;30(7):519-28. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2553>

109. Bazarian JJ, Blyth BJ, He H, Mookerjee S, Jones C, Kiechle K, et al. Classification Accuracy of Serum Apo A-I and S100B for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury and Prediction of Abnormal Initial Head Computed Tomography Scan. *J Neurotrauma*. 2013 Oct; 30(20):1747-54. doi: 10.1089/neu.2013.2853. PMID:23758329.

110. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, León-Justel A, Gordillo-Escobar E, Revuelto-Rey J, Vilches-Arenas A, et al. Role of S100B protein in urine and serum as an early predictor of mortality after severe traumatic brain injury in adults. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec;414:228-33. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.025. PMID:23031665.

111. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21 Suppl 2: S1-26. doi: 10.1007/s12028-014-0041-5. PMID:25208678.

112. Simon D, Nicol JM, Sabino da Silva S, Graziottin C, Silveira PC, Ikuta N, Regner A. Serum ferritin correlates with Glasgow coma scale scores and fatal outcome after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2015;29(5):612-7. doi: 10.3109/02699052.2014.995228. PMID:25625879.

113. DeFazio MV, Rammo RA, Robles <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875013000648> - aff2 JR, Bramlett HM, Dietrich <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875013000648> - aff1 WD, Bullock MR. The Potential Utility of Blood-Derived Biochemical Markers as Indicators of Early Clinical Trends Following Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2014 Jan; 81(1): 151–8. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.015. PMID: PMC4974934.
114. Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, et al. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock.* 2006 May;25(5):446-53. PMID:16680008. doi: 10.1097/01.shk.0000209534.61058.35.
115. Müller K, Townend W, Biasca N, Undén J, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. *J Trauma.* 2007 Jun;62(6):1452-6. PMID:17563665. DOI:10.1097/TA.0b013e318047bfaa.
116. Unden J, Romner B. A new objective method for CT triage after minor head injury – serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(1):13-7. doi: 10.1080/00365510802651833.
117. Song H, Cui J, Simonyi A, Johnson CE, Hubler GK, DePalma RG, Gu Z. Linking blast physics to biological outcomes in mild traumatic brain injury: Narrative review and preliminary report of an open-field blast model. *Behav Brain Res.* 2016 Aug; pii: S0166-4328(16)30555-1. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.037.
118. Ryb GE, Dischinger PC, Auman KM, Kufera JA, Cooper CC, Mackenzie CF, et al. S-100 β does not predict outcome after mild traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2014;28(11):1430-5. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2014.919525>.

119. Kristman VL, Borg J, Godbolt AK, Salmi LR, Cancelliere C, Carroll LJ, et al. Methodological Issues and Research Recommendations for Prognosis After Mild Traumatic Brain Injury: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Mar;95(Suppl 3):S265-77. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.026. PMID:24581912.

120. Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, Côté P, Hincapié CA, Kristman VL, et al. Systematic Review of the Prognosis After Mild Traumatic Brain Injury in Adults: Cognitive, Psychiatric, and Mortality Outcomes: Results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Mar;95(Suppl 3):S152-73. doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.300.

121. Shultz SR, McDonald SJ, Vonder Haar C, Meconi A, Vink R, van Donkelaar P, et al. The potential for animal models to provide insight into mild traumatic brain injury: Translational challenges and strategies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 May;76(Pt B):396-414. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.014. PubMed:27659125.

122. Linda P, Salvatore S, Brophy GM, Philip G, Falk JL, Braga CF, et al. GFAP Out-Performs S100 β in Detecting Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography in Trauma Patients with Mild Traumatic Brain Injury and Those with Extracranial Lesions. *J Neurotrauma.* 2014 Nov;31(22):1815-22. doi: 10.1089/neu.2013.3245. PMCID: PMC4224051.

123. Shan R, Szmydynger-Chodobska J, Warren OU, Mohammad F, Zink Brian J, Chodobski A. A New Panel of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury/Concussion in Adults. *J Neurotrauma.* 2015 Dec; 33(1):49-57. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3811>.

124. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Feb;14(2):128-42. doi:10.1038/nrn3407. PMCID: PMC3951995.

125. Papa L, Mittal MK, Ramirez J, Silvestri S, Giordano P, Braga CF et al. Neuronal Biomarker Ubiquitin C-Terminal Hydrolase Detects Traumatic Intracranial Lesions on Computed Tomography in Children and Youth with Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2017 July;34(13): 2132-2140. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4806>.

126. Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ. Діагностичні та прогностичні можливості біохімічних біомаркерів при черепно-мозковій травмі. *Український нейрохірургічний журнал*. 2015;1:4-15.

127. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Роль нейрогенних біомаркерів в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. *Збірник матеріалів V з'їзду нейрохірургів України, м. Ужгород, 24-28 червня 2013*:63.

128. Huang XJ, Glushakova O, Mondello S, Van K, Hayes RL, Lyeth BG. Acute Temporal Profiles of Serum Levels of UCH-L1 and GFAP and Relationships to Neuronal and Astroglial Pathology following Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma*. 2015 Aug;32(16):1179-89. doi: 10.1089/neu.2015.3873. PMID:25763798.

129. Papa L, Brophy GM, Welch RD, Lewis LM, Braga CF, Tan CN, 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 May;73(5):551-60. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0039. PMID:27018834.

130. Posti JP, Takala RS, Runtti H, Newcombe VF, Outtrim J, Katila AJ, et al. The Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 During the First Week After a Traumatic Brain Injury: Correlations with Clinical and Imaging Findings. *Neurosurgery*. 2016 Sep;79(3):456-64. doi: 10.1227/NEU.0000000000001226. PMID:26963330.

131. Posti JP, Hossain I, Takala RS, Liedes H, Newcombe V, Outtrim J, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 are not specific biomarkers for mild CT-negative traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2017 Jan;34(7):1427-38. doi: 10.1089/neu.2016.4442. PMID:27841729.
132. Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, Uden J, Chen JY, Mika VH, 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 Jan;33(2):203-14. doi: 10.1089/neu.2015.4149. PMCID:PMC4722555.
133. Rhine T, Babcock L, Zhang N, Leach J, Wade SL. Are UCH-L1 and GFAP promising biomarkers for children with mild traumatic brain injury? *Brain Injury*. 2016;30(10):1231-38. <http://dx.doi.org/10.1080/02699052.2016.1178396>.
134. Berman S, Uhlendorf TL, Mills DK, Lander EB, Berman MH, Cohen RW. Validation of Acoustic Wave Induced Traumatic Brain Injury in Rats. *Brain Sci*. 2017;7:59.
135. Mondello S, Glass L, Schmid K, Tortella F. Clinical utility of brain injury markers in tbi clinical trials: findings from the intrepid 2566 trial. *Critical Care Medicine*. 2014 Dec;42(12):A1494. doi: 10.1097/01.ccm.0000458055.62213.99.
136. Welch RD, Ellis M, Lewis LM, Ayaz SI, Mika VH, Millis S, and Papa L. Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2017 June;34(11):1957-1971. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4772>.
137. Zoltewicz JS, Mondello S, Yang B, Newsom KJ, Kobeissy F, Yao C, et al. Biomarkers Track Damage after Graded Injury Severity in a Rat Model of Penetrating Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2013 Jul; 30(13):1161-69. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2762>

138. Mondello S, Jeromin A, Buki A, Bullock R, Czeiter E, Kovacs N, et al. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012 Apr; 29(6):1096–1104. doi: 10.1089/neu.2011.2092. PMID: PMC3325554.

139. Шевага ВМ, Нетлюх АМ, Білобрин МС, Кульматицький АВ, Кобилецький ОЯ. Гормональні зміни та ендогенна інтоксикація при тяжких ураженнях головного мозку, їх роль в процесах програмованої смерті нейронів та прогнозі перебігу захворювання. *Практична медицина*. 2011; XVII(6):15-24.

140. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Маркери ендотеліної дисфункції та ушкодження головного мозку в гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку»*, Львів, 16-18 жовтня 2015:73.

141. Singh K, Trivedi R, Devi MM, Tripathi RP, Khushu S. Longitudinal changes in the DTI measures, anti-GFAP expression and levels of serum inflammatory cytokines following mild traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2016 Jan;275 Pt 3:427-435. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.016. Epub 2015 Jul 26.

142. Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, Sorani MD, Yue JK, Puccio AM, 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 Jan;31(1):19-25. doi: 10.1089/neu.2013.3040. PMID:23865516.

143. Mercier E, Tardif P-A, Emond M, Ouellet M-C, Guise E, Mitra B, et al. Characteristics of patients included and enrolled in studies on the prognostic value of serum biomarkers for prediction of postconcussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *BMJ Open* 2017;7:e017848. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017848.

144. 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. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092698>. PMID: PMC3965455.

145. Григорьев ЕВ, Вавин ГВ, Гришанова ТГ, Будаев АВ, Дербенева ОА. Нейронспецифические белки — маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме. Медицина неотложных состояний. 2010;2(27):72-76.
146. Зябліцев СВ, Юзьків ЯС, Дядик ОО. Динаміка вмісту нейроспецифічних білків та їх утворення при експериментальній черепно-мозковій травмі. Патологія. 2016;1(36):49-53.
147. Lee JY, Lee CY, Kim HR, Lee CH, Kim HW, Kim JH. A Role of Serum-Based Neuronal and Glial Markers as Potential Predictors for Distinguishing Severity and Related Outcomes in Traumatic Brain Injury. J Korean Neurosurg Soc. 2015 Aug;58(2):93-100. doi:10.3340/jkns.2015.58.2.93. PMID: 26087705.
148. Li J, Yu C, Sun Y, Li Y. Serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a biomarker for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Emer Med. 2015 Sep;33(9):1191-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.023. PMID:26087705.
149. Задорожна БВ. Нуклеїнові кислоти при струсі головного мозку. Буковинський мед. вісник. 2012;16,4(64):74-6.
150. Задорожна БВ. Гомеостаз нуклеїнових кислот і нуклеаз при травматичній хворобі головного мозку. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2012;1:60-4.
151. Galea E, Dupouey P, Feinstein DL. Glial fibrillary acidic protein mRNA isoforms: expression in vitro and in vivo. J Neurosci Res. 1995 Jul;41(4):452-61. PMID:7473876. DOI:10.1002/jnr.490410404
152. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Паєнок АЄ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ. Клініко-анамнестичні особливості виявів ураження у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Буковинський медичний вісник. 2016;4(80):203-207.
153. Кобилецький ОЯ. Кислі та лужні дезоксирибонуклеази та рибонуклеази у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою різних груп наслідків лікування в динаміці перебігу лікування. Acta Medica Leopoliensia. 2016;XXII(3):4-8.

154. Кобилецький ОЯ. Особливості змін біохімічних показників крові (на прикладі дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот) протягом лікування у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою. Вісник ВНМУ. 2016;20(2):432-436.

155. Задорожна БВ. Вміст середніх молекул у сироватці крові хворих із травматичною хворобою головного мозку. Львівський мед. часопис. 2012;1(18):7-9

156. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Нетлюх АМ. Особливості змін біохімічних показників крові у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою протягом гострого періоду. Матеріали конференції нейрохірургів України «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи», Кам'янець-Подільський, 15-16 вересня 2016:121.

157. Салій ЗВ. Клініко-лабораторні співвідношення у хворих з наслідками черепно-мозкової травми. ScienceRise. Medical science [Інтернет]. 2015;8(3):58-64. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/text_2015_8\(3\)_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/text_2015_8(3)_12).

158. Габриэлян НИ, Липатова ВИ. Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лаб. дело. 1993;3:138–40.

159. Liu S, Yin F, Zhang J, Qian Y. The role of calpains in traumatic brain injury. Brain Injury. 2014 Jan; 28(2):133-7. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2013.860479>.

160. Голиков ПП, Матвеев СБ, Пахомова ГВ, Утешев НС, Николаева НЮ, Дорфман АГ, и др. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните. Клин. лаб. диагностика. 1999; 9:17–8.

161. Кобылецкий ОЯ. Оценка динамики и взаимосвязи показателей уровня аминокислоты аргинин в крови и оксида азота в моче у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016;6(3):387-394.

162. Ковалев ВВ, Горбачев ВИ. Современные методы мониторинга оксида азота в биологических объектах, их достоинства и недостатки. Сибирский медицинский журнал. 2005;1:5-8.

163. McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, Puccio AM, Inoue T, Sorani MD, et al. Measurement of the Glial Fibrillary Acidic Protein and Its Breakdown Products GFAP-BDP Biomarker for the Detection of Traumatic Brain Injury Compared to Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *J Neurotrauma*. 2015 Apr; 32(8):527-33. doi: 10.1089/neu.2014.3635. PMID: PMC4394160.

164. Mondello S, Maas AIR, Buki A. Clinical Utility of Blood-Based Protein Biomarkers in Traumatic Brain Injury. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. 2017:317-328.

165. Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, et al. Increases of Plasma Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein, Tau, and Amyloid β up to 90 Days after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Jan;34(1):66-73. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4333>.

166. Wilson NM, Gurney ME, Dietrich WD, Atkins CM. Traumatic brain injury. *PLoS ONE*. 2017 May 1;12(5). e0178013. Available from, DOI: 10.1371/journal.pone.0178013.

167. 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 Sep;30(17):1490-7. PMID:23489259. PMID:PMC3751263. DOI:10.1089/neu.2013.2883

168. Boutté AM, Deng-Bryant Y, Johnson D, Tortella FC, Dave JR, Shear DA, Schmid KE. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Predicts Tissue Glial Fibrillary Acidic Protein Break-Down Products and Therapeutic Efficacy after Penetrating Ballistic-Like Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2015 Dec;33(1):147-56. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3672>.

169. Шевага ВМ, Паснок АВ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу чинників ризику на вірогідність несприятливого результату при тяжкій черепно-мозковій травмі // Вісник наукових досліджень. – 2016. - № 4. – С. 46-48.

170. Коробов ВП, Золотухин СЕ, Шпаченко НН, Берест ЕЛ. Прогнозирование доминирования повреждений при сочетанной черепно-мозговой и челюстной травме. Вісник проблем біології і медицини. 2014;2,1(107):185-8.

171. Шевага ВМ, Паснок АВ, Задорожна БВ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ, Щибовик ДВ, Гутор ТГ. Комп'ютерна програма «Шкала прогнозу виходу пацієнтів з важкою черепно-мозковою травмою». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 69217 від 19.12.2016.

172. Hergenroeder G, Redell JB, Moore AN, Dubinsky WP, Funk RT, Crommett J, et al. Identification of serum biomarkers in brain-injured adults: potential for predicting elevated intracranial pressure. *J Neurotrauma*. 2008 Feb;25(2):79-93. doi: 10.1089/neu.2007.0386. PMID:18260791.

173. Schiff L, Hadker N, Weiser S, Rausch C. A Literature Review of the Feasibility of Glial Fibrillary Acidic Protein as a Biomarker for Stroke and Traumatic Brain Injury. *Mol Diagn Ther*. 2012 Apr;16(2):79-92. doi: 10.2165/11631580-000000000-00000.

174. Rahman HAA, Salama M, El-Hak SAG, El-Harouny M, ElKafrawy P, Abou-Donia M. A Panel of Autoantibodies Against Neural Proteins as Peripheral Biomarker for Pesticide-Induced Neurotoxicity. *Neurotoxicity Research*. 2018;33(2):316–336.

175. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci*. 1987;10:269-95. PMID:3551759. DOI:10.1146/annurev.ne.10.030187.001413

176. Mondello S, Kobeissy F, Vestri A, Hayes RL, Kochanek PM, Berger RP. Serum Concentrations of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and Glial Fibrillary Acidic Protein after Pediatric Traumatic Brain Injury. *Sci Rep*. 2016 Jun;6:28203. PMID:PMC4913316. doi: 10.1038/srep28203
177. De'Ath HD, Manson J, Davenport R, Glasgow S, Renfrew I, Davies LC, et al. Trauma-Induced Secondary Cardiac Injury Is Associated With Hyperacute Elevations in Inflammatory Cytokines. *Shock*. 2013 May;39(5):415-20. doi: 10.1097/SHK.0b013e31828ded41.
178. Shahim P, Rejdak R, Ksiazek P, Blennow K, Zetterberg H, Mattsson N, Rejdak K. Cerebrospinal fluid biomarkers of β -amyloid metabolism and neuronal damage in epileptic seizures. *Eur J Neurol*. 2014 Mar;21(3):486-91. doi: 10.1111/ene.12336.
179. Takano K, Shiba N, Wakui K, Yamaguchi T, Aida N, Inaba Y, et al. Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted imaging as diagnostic clues for beta-propeller protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb;170A(2):322-8. doi: 10.1002/ajmg.a.37432. PMID:26481852.
180. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, Zobel C, Haupt WF, Dohmen C, Reuter H. Changes in Neuron-Specific Enolase are More Suitable Than Its Absolute Serum Levels for the Prediction of Neurologic Outcome in Hypothermia-Treated Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*. 2014 Jun;20(3):358-66. doi: 10.1007/s12028-013-9848-8. PMID:23836424.
181. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e106680. doi: 10.1371/journal.pone.0106680. PMID:25188406. PMID:PMC4154726.

182. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas A, Guerrero JM, Murillo-Cabezas F. Effect of freezing-thawing process on neuron specific enolase concentration in severe traumatic brain injury sera samples. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2014 Apr;52(4):65-7. DOI: 10.1515/cclm-2013-0713.

183. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996 Jan;10(1):120-6. PMID:8634377.

184. Randall J, Mörtberg E, Provuncher GK, Fournier DR, Duffy DC, Rubertsson S. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation*. 2013 Mar;84(3):351-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.027>

185. Tate CM, Wang KK, Eonta S, Zhang Y, Carr W, Tortella FC, et al. Serum brain biomarker level, neurocognitive performance, and self-reported symptom changes in soldiers repeatedly exposed to low-level blast: a breacher pilot study. *J Neurotrauma*. 2013 Oct;30(19):1620-30. doi: 10.1089/neu.2012.2683. PMID:23687938.

186. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.04.2006 № 380 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія». *Укр. нейрохірург. журнал*. [Інтернет]. 2008;3:136-69. Режим доступу: http://neuro.kiev.ua/wp-content/uploads/2008_N3_UkrNeuroJourn.pdf.

187. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. 3-е изд. Совместный проект Brain Trauma Foundation, AANS, CNS. *J Neurotrauma*. 2007; Т.24, Прилож.1. Brain Trauma Foundation. 106 с. DOI: 10.1089/neu.2007.9977.

188. Педаченко Є.Г, Дзяк ЛА, Сірко А.Г. Тяжкі дифузні ушкодження головного мозку. Обґрунтованість декомпресивної краніектомії. *Укр. нейрохірург. журнал*. 2015;4:22-32.

189. Нго ТТ, Ленхофф Г, редакторы. Иммуноферментный анализ: пер. с англ. Москва: Мир; 1988. 446 с.

190. Цанаев РГ, Марков ГГ. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот. Биохимия. 1960; 25(1):151–9.
191. Коновец ВМ, Левицкий АП. Щелочная и кислая рыбонуклеаза людей разного возраста. Укр. биохим. журнал. 1973; 4:21–2.
192. Самойлюк ОИ. Дезоксирибонуклеазы слюнных желез и плазмы [диссертация]. Киев; 1979. 250 с.
193. Тимирбулатов РА, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лаб. дело. 1981;4:209–11.
194. Времеенко КН, Голобородько ОП, Кизим АИ. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоров'я; 1988. 198 с.
195. Гланц СА. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Москва: Практика; 1998. 459 с.
196. Поліщук МЄ, Гончарук ОМ. Закрита черепно-мозкова травма. Сучасний погляд на проблему. Міжнар. неврол. журнал. 2015; 6(76):72-80.
197. D'Aversa TG, Eugenin EA, Lopez L, Berman JW. Myelin basic protein induces inflammatory mediators from primary human endothelial cells and blood-brain-barrier disruption: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Apr;39(3):270-83. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01279.x. PMID:22524708. PMCID:PMC3430818.
198. Полторацький ВГ. Причини сукупної черепно-мозкової травми. Експериментальна і клінічна медицина. 2013;4(61):116-9.
199. Заруцький ЯЛ, Денисенко ВМ, Ткаченко АЄ. Особливості діагностики поєднаної краніоабдомінальної травми. Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2015;24(1):52-7.
200. Zanier ER, Zoerle T, Fiorini M, Longhi L, Cracco L, Bersano A, et al. Heart-fatty acid-binding and tau proteins relate to brain injury severity and long-term outcome in subarachnoid haemorrhage patients. *Br J Anaesth.* 2013 Sep; 111(3):424-32. <https://doi.org/10.1093/bja/aet149>

201. Steinberg R, Scarna H, Keller A, Pujol JF. Release of neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid following experimental lesions of the rat brain. *Neurochem Int.* 1983 Jan;5(1):145-51. [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(83\)90021-9](https://doi.org/10.1016/0197-0186(83)90021-9).
202. Zetterberg H, Smith DH, Blennow K. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood. *Nat Rev Neurol.* 2013 Apr; 9(4): 201–210. [10.1038/nrneurol.2013.9](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.9). PMID: PMC4513656.
203. Wilkinson AA, Simic N, Frndova H, Taylor MJ, Choong K, Fraser D, et al. Serum Biomarkers Help Predict Attention Problems in Critically Ill Children With Traumatic Brain Injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Jul;17(7):638-48. doi: [10.1097/PCC.0000000000000752](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000752). PMID:27167007.
204. Fink EL, Berger RP, Clark RSB, Watson RS, Angus DC, Richichi R, et al. Serum Biomarkers of Brain Injury after Pediatric Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* 2014 Mar; 42(3):664-74. doi: [10.1097/01.ccm.0000435668.53188.80](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000435668.53188.80).
205. Haque A, Ray SK, Cox A, Banik NL. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury. *Metab Brain Dis.* 2016 Jun; 31(3):487-95. doi: [10.1007/s11011-016-9801-6](https://doi.org/10.1007/s11011-016-9801-6).
206. Сидякина ИВ, Царенко СВ, Добрушина ОР. Прогностическая модель оценки летальности и функционального восстановления после тяжелого и крайне тяжелого инсульта. *Неврол. журнал.* 2012;2:10-4
207. Mannix R, Eisenberg M, Berry M, Meehan WP 3rd, Hayes RL. Serum Biomarkers Predict Acute Symptom Burden in Children after Concussion: A Preliminary Study. *J Neurotrauma.* 2014 Jun;31(11):1072-5. doi: [10.1089/neu.2013.3265](https://doi.org/10.1089/neu.2013.3265)
208. Esnafoglu E, Ayyıldız SN, Cırrık S, Erturk EY, Erdil A, Dağlı A, et al. Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2017 Oct.:61:86-91.

209. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Gordillo-Escobar E, Enamorado-Enamorado J, Hernández-García C, de Azúa-López ZR. S100B and Neuron-Specific Enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurological Research*. 2016;38(2):130-7. <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2016.1144410>.

210. Кобилецький ОЯ, Бельська ЛМ, Шевага ВМ, Білошицький ВВ. Оцінка сироваткової концентрації убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 як предиктора наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. *Український нейрохірургічний журнал*. 2017;1:24-32.

211. Ребко АА. Факторы риска черепно-мозгового травматизма у лиц мужского пола. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;4(42):24-30.

212. Філь АЮ. Хірургічна концепція лікування постраждалих із політравмою у гострому періоді. *Травма*. 2014;15(5):20-3.

213. Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RS. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Apr;14(2):135-41. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f57564. PMID:18388674

214. Wang KK, Posmantur R, Nath R, McGinnis K, Whitton M, Talanian RV, et al. Simultaneous degradation of alphaII- and betaII-spectrin by caspase 3 (CPP32) in apoptotic cells. *J Biol Chem*. 1998 Aug;273(35):22490-7. PMID:9712874.

215. Наказ МОЗ України від 25.04.2006 № 245 «Протокол надання медичної допомоги хворим із забоєм головного мозку тяжкого ступеня, дифузним аксональним ушкодженням». *Укр. нейрохірург. журнал*. [Інтернет]. 2008;3:141-143. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2008_3_53.

216. Наказ МОЗ України від 01.06.2009 р. № 370 «Про єдину систему надання екстреної медичної допомоги», зареєстрований Міністерством юстиції України за № 863\16879 від 14.09.2009. [Інтернет]. Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0863-09>.

217. Schober ME, Requena DF, Davis LJ, Metzger RR, Bennett KS, Morita D, et al. Alpha II Spectrin breakdown products in immature Sprague Dawley rat hippocampus and cortex after traumatic brain injury. *Brain Res.* 2014 Jul;1574:105–12. doi: 10.1016/j.brainres.2014.05.046. PMID: PMC4131452.
218. Valiyaveettil M, Alanneh YA, Wang Y, Arun P, Oguntayo S, Wei Y, et al. α -II spectrin degradation in the brain of repeated blast exposed mice. *Brain Research.* 2014 Feb;1549(26):32–41. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.12.031.
219. Kobeissy FH, Liu MC, Yang Z, Zhang Z, Zheng W, Glushakova O, et al. Degradation of β II-Spectrin Protein by Calpain-2 and Caspase-3 Under Neurotoxic and Traumatic Brain Injury Conditions. *Mol Neurobiol.* 2015 Aug;52(1):696-709. doi: 10.1007/s12035-014-8898-z. PMID:25270371. PMID: PMC4383741.
220. Berger RP, Hayes RL, Richichi R, Beers SR, Wang KV. Serum Concentrations of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 and α II-Spectrin Breakdown Product 145 kDa Correlate with Outcome after Pediatric TBI. *J Neurotrauma.* 2012 Jan;29(1):162–167. doi: 10.1089/neu.2011.1989. PMID: PMC3253308.
221. Papa L, Wang KKW. Raising the Bar for Traumatic Brain Injury Biomarker Research: Methods Make a Difference. *Journal of Neurotrauma.* 2017 July;34(13): 2187-2189. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5030>.
222. Jain P, Spaeder MC, Donofrio MT, Sinha P, Jonas RA, Levy RJ. Detection of Alpha II-Spectrin Breakdown Products in the Serum of Neonates With Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Mar;15(3):229-35. doi: 10.1097/PCC.000000000000059. PMID: PMC4059536.
223. Chen S, Shi Q, Zheng S, Luo L, Yuan S, Wang X, et al. Role of α -II-spectrin breakdown products in the prediction of the severity and clinical outcome of acute traumatic brain injury. *Exp Ther Med.* 2016 May; 11(5): 2049–2053. PMID: PMC4840563.
224. Yokobori S, Zhang Z, Moghieb A, Mondello S, Gajavelli S, Dietrich WD, et al. Acute Diagnostic Biomarkers for Spinal Cord Injury: Review of the Literature and Preliminary Research Report. *World Neurosurg.* 2015 May;83(5):867-78. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.012. PMID:23524031.

225. Witek MA, editor. Biophysical and Biochemical Studies of Alpha II Spectrin and Its Break-Down Products by Caspase-3. .University of Illinois at Chicago, ProQuest Dissertations Publishing; 2013. Available from: <http://hdl.handle.net/10027/9985>.

226. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, et al. Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury. *J Neurosci*. 2014 Dec;34(49):16180-193. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 252540.

227. Hawkins BE, Krishnamurthy S, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Prough DS, Jackson GR, et al. Rapid Accumulation of Endogenous Tau Oligomers in a Rat Model of Traumatic Brain Injury: possible link between traumatic brain injury and sporadic tauopathies. *J Biol Chem*. 2013 Jun;288(23):17042-50. doi: 10.1074/jbc.M113.472746.

228. Walder B, Robin X, Rebetez MM, Copin JC, Gasche Y, Sanchez JC, Turck N. The prognostic significance of the serum biomarker heart-fatty acidic binding protein in comparison with S100b in severe traumatic Bbrain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Oct;30(19):1631-7. doi: 10.1089/neu.2012.2791. PMID:23590685.

229. Sarrafzadeh A, Lagerstedt L, Tiberti N, Turck N, Anderegg E, Bulla A, et al. Detection of Cerebral Lesions in Mild Traumatic Brain Injury using Plasma Nucleoside Diphosphate Kinase A (NDKA). *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75:P04. DOI: 10.1055/s-0034-1383748.

ДОДАТОК А

Статеві-віковий розподіл (%) пацієнтів за механізмом отриманих травм

Вік пацієнтів, роки	Стать	Механізми отриманих травм									
		ДТП		Падіння		Жертва агресії (нападу)		Невідомо		Разом	
		абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %
до 20	всього	1	5,00±4,87	2	7,14±4,87	1	16,67±15,21	0	0,00±0,00	5	5,56±2,70
	ч	1	7,14±6,88	2	7,14±4,87	1	16,67±15,21	0	0,00±0,00	5	6,15±2,98
	ж	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00
20-29	всього	8	40,00±10,95	2	7,14±4,87	0	0,00±0,00	3	16,67±8,78	13	18,06±4,53
	ч	5	35,71±12,81	2	7,14±4,87	0	0,00±0,00	2	11,76±7,81	9	13,85±4,28
	ж	3	50,00±20,41	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	1	100,00±0,00	4	57,14±18,70
30-39	всього	2	10,00±6,71	7	25,00±8,18	2	33,33±19,25	6	33,33±11,11	16	23,61±5,01
	ч	1	7,14±6,88	7	25,00±8,18	2	33,33±19,25	6	35,29±11,59	15	24,62±5,34
	ж	1	16,67±15,21	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	1	14,29±13,23
40-49	всього	5	25,00±9,68	7	25,00±8,18	2	33,33±19,25	5	27,78±10,56	20	26,39±5,19
	ч	4	28,57±12,07	7	25,00±8,18	2	33,33±19,25	5	29,41±11,05	19	27,69±5,55
	ж	1	16,67±15,21	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	1	14,29±13,23
50-59	всього	2	10,00±6,71	6	21,43±7,75	0	0,00±0,00	2	11,11±7,41	13	13,89±4,08
	ч	1	7,14±6,88	6	21,43±7,75	0	0,00±0,00	2	11,76±7,81	11	13,85±4,28
	ж	1	16,67±15,21	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	2	14,29±13,23
60 і старші	всього	2	10,00±6,71	4	14,29±6,61	1	16,67±15,21	2	11,11±7,41	14	12,50±3,90
	ч	2	14,29±9,35	4	14,29±6,61	1	16,67±15,21	2	11,76±7,81	12	13,85±4,28
	ж	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	2	0,00±0,00
Разом	всього	20	100,00±0,00	28	100,00±0,00	6	100,00±0,00	18	100,00±0,00	81	100,00±0,00
	ч	14	70,00±10,25	28	100,00±0,00	6	100,00±0,00	17	94,44±5,40	71	90,28±3,49
	ж	6	30,00±10,25	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	1	5,56±5,40	10	9,72±3,49

ДОДАТОК Б

Розподіл пацієнтів із ЧМТ за статтю, віком, тривалістю госпіталізації та наслідками в залежності від механізму травм

Наслідки травм через шість місяців		Смерть (n=36)		Значна інвалідизація (n=8)		Помірна інвалідизація (n=18)		Відновлення (одужання) (n=10)	
Середня тривалість госпіталізації, дні		15,83±3,89		60,00±20,32*		43,17±5,34**		24,22±8,33	
Середній вік, роки		45,33±15,37		42,13±14,50		40,17±14,58		35,10±13,88*	
Коефіцієнт кореляції з віком пацієнтів		0,88 ^e		-0,21		0,03		-0,26	
Показники		абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %	абс. дані	P±m _p , %
Стать	Жінки (n=7)	4	11,11±5,24	1щ9	12,50±11,69	2	11,11±7,41	0	0,00±0,00*
	Чоловіки(n=65)	32	88,89±5,24	7	87,50±11,69	16	88,89±7,41	10	100,00±0,00*
Механізм травм	ДТП (n=20)	13	36,11±8,01	0	0,00±0,00**	4	22,22±9,80 [#]	3	30,00±14,49
	Падіння (n=28)	13	36,11±8,01	4	50,00±17,68	6	33,33±11,11	5	50,00±15,81
	Жертва агресії (нападу) (n=6)	1	2,78±2,74	1	12,50±11,69	3	16,67±8,78	1	10,00±9,49
	Інше невідомо) (n=18)	9	25,00±7,22	3	37,50±17,12	5	27,78±10,56	1	10,00±9,49

Примітка. * — p<0,05 при порівнянні вірогідності різниці даних інших груп із групою «Смерть» (за критерієм Стьюдента);

** — p<0,01 при порівнянні з групою «Смерть»;

[#] — p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»;

^e — p<0,05 при кореляційному зв'язку залежності наслідків травми від віку пацієнтів.

ДОДАТОК В

Розподіл пацієнтів із ТЧМТ за групами наслідків лікування залежно від оцінки за шкалою коми Глазго

	Наслідки лікування через 6 місяців							
	Смерть (n=36)		Значна інвалідизація (n=8)		Помірна інвалідизація (n=18)		Відновлення (одужання) (n=10)	
ШКГ, середні бали	5,11±0,25		5,88±0,35		6,39±0,36*		6,90±0,35***#	
Стани за ШКГ	абс.дані	P±m _p , %	абс.дані	P±m _p , %	абс.дані	P±m _p , %	абс.дані	P±m _p , %
Кома-III (n=6)	6	16,67±6,21	0	0,00±0,00*	0	0,00±0,00*	0	0,00±0,00*
Кома-II-III (n=8)	6	16,67±6,21	0	0,00±0,00*	2	11,11±7,41 [#]	0	0,00±0,00*
Кома-II (n=21)	12	33,33±7,86	3	37,50±17,12	5	27,78± 10,56	1	10,00±9,49
Кома-I (n=20)	8	22,22±6,93	4	50,00±17,68	3	16,67±6,71	5	50,00±15,81
Сопор (n=17)	4	11,11±5,24	1	12,50±11,69	8	44,44±11,71*	4	40,00±15,49

Примітка. * — p<0,05 при порівнянні вірогідності різниці даних інших груп із групою «Смерть» (за критерієм Стьюдента);

** — p<0,01 при порівнянні з групою «Смерть»;

— p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація».

ДОДАТОК Г

Розподіл пацієнтів із ТЧМТ за групами наслідків лікування залежно від результатів комп'ютерної томографії за класифікацією Маршала (%)

Дані КТ за класифікацією Маршала	Наслідки лікування через 6 місяців							
	Смерть (n=36)		Значна інвалідизація (n=8)		Помірна інвалідизація (n=18)		Відновлення (одужання) (n=10)	
	абс. дані	P±m _p , %	абс.дані	P±m _p , %	абс.дані	P±m _p , %	абс.дані	P±m _p , %
Дифузне ушкодження I (n=4)	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	1	11,11±7,41	3	30,00±14,49
Дифузне ушкодження II (n=5)	1	2,78±2,74	1	12,50±11,69	2	11,11±7,41	1	10,00±9,49
Дифузне ушкодження III (n=5)	3	8,33±4,61	0	0,00±0,00	2	11,11±7,41	0	0,00±0,00
Дифузне ушкодження IV (n=4)	4	11,11±5,24	0	0,00±0,00*	0	0,00±0,00*	0	0,00±0,00*
Невакуйоване об'ємне ушкодження (n=2)	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00*	0	0,00±0,00*	2	30,00±14,49*#
Евакуйоване об'ємне ушкодження (n=52)	28	77,78±6,93	7	87,50±11,69	13	72,22±10,56	4	40,00±15,49*#

Примітка. * — p<0,05 при порівнянні вірогідності різниці даних інших груп із групою «Смерть»;

— p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація».

ДОДАТОК Д

Дані динаміки показника ПОЛ (ум.од.) у пацієнтів з ЧМТ різних станів наслідків лікування та контрольної групи

Дні дослід-жень	Всього (n=72)		Наслідки лікування через 6 місяців							
			Смерть (n=36)		Значна інвалідизація (n=8)		Помірна інвалідизація (n=18)		Відновлення (n=10)	
	К О	M±m, ум.од.	К О	M±m, ум.од.	К О	M±m, ум.од.	КО	M±m, ум.од.	К О	M±m, ум.од.
1 день	72	0,202±0,017 ⁺⁺	36	0,203±0,021 ⁺⁺	8	0,126±0,023 ^{*+}	18	0,224±0,042 ^{#++}	10	0,221±0,054 ⁺
3 день	28	0,199±0,024 ⁺⁺	15	0,236±0,028 ⁺⁺	4	0,086±0,045 [*]	5	0,227±0,084	4	0,141±0,040
5 день	11	0,188±0,037 ⁺⁺	2	0,179±0,019 ⁺⁺	3	0,170±0,068	3	0,155±0,034 ⁺	3	0,246±0,128
7 день	13	0,182±0,031 ⁺⁺	7	0,219±0,038 ⁺⁺	2	0,073±0,029 [*]	3	0,219±0,068 ⁺	1	0,038
9 день	8	0,208±0,023 ⁺⁺	3	0,248±0,033 ⁺⁺	3	0,204±0,031 ⁺⁺	1	0,205	1	0,102
14 день	8	0,200±0,053 ⁺	2	0,224±0,011 ⁺⁺	4	0,127±0,039 [*]	1	0,533	1	0,110
30 день	2	0,150±0,055			1	0,205			1	0,095
Контр-ольна група	22	0,065±0,006								

Примітка. КО — кількість обстежених відповідної групи (абс.дані);

* — p<0,05 при порівнянні з групою «Смерть»;

— p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»;

+ — p<0,05 при порівнянні з контрольною групою;

++ — p<0,01 при порівнянні з контрольною групою.

ДОДАТОК Е

Дані динаміки показників аргініну (мкг/мл) та оксиду азоту (мкмоль/л) у пацієнтів з ТЧМТ

Дні досліджень	Показники крові	Всього (n=72)			Наслідки лікування через 6 місяців											
					Смерть (n=36)			Значна інвалідизація (n=8)			Помірна інвалідизація (n=18)			Відновлення (одужання) (n=10)		
		КО	M±m	r	КО	M±m	r	КО	M±m	r	КО	M±m	r	КО	M±m	r
1 день	аргінін	72	12,22±1,24 ⁺⁺	0,01	36	11,07±0,97 ⁺⁺	0,08	8	11,28±2,14 ⁺⁺	-0,80 ^{ee}	18	10,58±1,50 ⁺⁺	0,29	10	20,09±7,43	-
	NO		1,81±0,36 ⁺⁺			1,14±0,26 ⁺			1,33±0,29 ⁺			2,95±1,26			2,56±0,62 [*]	0,49 ^e
3 день	аргінін	28	11,94±1,24 ⁺⁺	-0,18	15	12,71±1,55 ⁺⁺	0,05	4	13,40±3,71	-0,57	5	11,40±4,16	0,02	4	8,28±2,52 ⁺⁺	-0,26
	NO		1,90±0,46 ⁺			0,70±0,11			3,41±1,60			3,16±1,66			3,29±1,51	
5 день	аргінін	11	14,71±2,01 ⁺	-0,16	2	17,00±4,80	-	3	10,54±5,39	-	3	15,90±1,27 ⁺	-	3	16,17±4,85	-
	NO		1,20±0,33			0,60±0,24			0,60±0,20			0,88±0,48			2,54±0,71 ^{*##}	
7 день	аргінін	13	8,58±1,42 ⁺⁺	-0,39 ^e	7	8,31±1,58 ⁺⁺	-	2	7,50±4,70 ⁺	-	3	12,27±3,51	-	1	1,50±0,00	-
	NO		1,17±0,25 ⁺			0,97±0,34			2,27±0,17 ^{*##}			0,59±0,27 ^{##}			2,18±0,00	
9 день	аргінін	8	11,00±2,47 ⁺⁺	-0,24	3	12,63±4,59	-	3	11,18±4,67	-	1	13,80±0,00	-	1	2,76±0,00	-
	NO		0,71±0,25			0,50±0,14			1,18±0,59			0,56±0,00			0,08±0,00	
14 день	аргінін	8	38,48±27,30	-0,27 ^e	2	15,65±1,15 ⁺	-	4	11,13±3,59 ⁺	-0,06	1	22,90±0,00	-	1	3,00±0,00	-
	NO		6,50±2,92 ⁺			6,31±5,42			9,24±5,25			0,64±0,00			1,75±0,00	
30 день	аргінін	2	15,63±3,38	-				1	19,00±0,00	-				1	12,25±0,00	-
	NO		0,52±0,12						0,64±0,00						0,40±0,00	
Кон тр. група	аргінін	22	19,15±0,52													
	NO		0,595±0,049													
r аргінін		0,30			0,31			0,74 ^{ee}			0,86 ^{ee}			-0,14		
r NO		-0,01			0,75 ^{ee}			0,03			-0,77 ^{ee}			-0,70 ^{ee}		

Примітка. КО — кількість обстежених відповідної групи;

r — коефіцієнт кореляції між аргініном та оксидом азоту (° — p<0,05; ee — p<0,01);

r аргінін/ r NO — коефіцієнт кореляції для аргініну /оксиду азоту залежно від днів лікування (° — p<0,05; ee — p<0,01);

* — p<0,05 при порівнянні з групою «Смерть»; ** — p<0,01 при порівнянні з групою «Смерть»;

- p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»; ## — p<0,01 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»;

+ — p<0,05 при порівнянні з контрольною групою; ++ — p<0,01 при порівнянні з контрольною групою.

ДОДАТОК Є
Дані динаміки показників ДНКази I та II й РНКази I та II у пацієнтів з ЧМТ різних станів наслідків лікування та контрольної групи (Контр.гр.)

Дні	Показники крові	Всього		Наслідки лікування через 6 місяців							
				Смерть		Значна інвалідизація		Помірна інвалідизація		Відновлення (одужання)	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1	ДНКаза	26,30±0,33	24,99±0,32	26,15±0,42	24,90±0,42	27,08±1,42	25,49±1,32	26,16±0,64	24,86±0,61	26,45±1,04	25,15±0,90
	РНКаза	24,19±0,30	23,29±0,34	24,09±0,43	23,16±0,50	24,78±1,18	23,61±1,30	23,87±0,51	22,97±0,58	24,61±0,88	24,08±0,87
3	ДНКаза	27,97±0,57	26,34±0,50	27,27±0,72	25,77±0,63	30,00±1,24	27,70±1,33	27,56±1,87	26,08±1,58	29,08±1,34	27,40±1,28
	РНКаза	25,11±0,47	24,12±0,50	24,74±0,62	23,89±0,71	25,95±1,57	24,68±1,65	24,98±1,18	24,02±1,07	25,80±1,27	24,58±1,37
5	ДНКаза	29,38±1,44	26,61±0,83	25,15±1,25	24,25±1,65	32,60±1,36*	27,83±1,84	29,80±4,60	26,20±1,86	28,57±1,74	27,37±1,37
	РНКаза	25,43±0,80	24,46±0,76	23,40±1,40	22,70±1,30	26,47±2,24	25,23±2,23	24,70±1,33	23,80±1,32	26,47±1,29	25,53±1,16
7	ДНКаза	27,00±1,02	25,68±0,93	25,50±1,53	24,41±1,44	29,85±0,25*	28,20±0,80*	26,90±0,95##	25,53±0,68#	32,10±0,0**	30,00±0,0**
	РНКаза	24,66±0,87	23,51±0,87	23,80±1,42	22,70±1,45	26,10±0,70	24,95±1,15	24,53±1,28	23,47±1,27	28,20±0,0**	26,40±0,0*
9	ДНКаза	27,05±1,03	25,81±0,85	24,50±0,50	23,90±0,64	28,53±2,11	27,20±1,81	28,20±0,00**	27,00±0,00**	29,10±0,0**	26,20±0,0**
	РНКаза	24,59±0,75	23,60±0,71	23,20±0,79	22,33±0,72	25,57±1,73	24,30±1,70	25,10±0,00*	24,80±0,00**	25,30±0,0*	24,10±0,0*
14	ДНКаза	26,26±0,56	25,68±0,44	26,15±0,85	26,55±0,35	25,73±0,86	25,18±0,81	26,20±0,00	25,60±0,00*	28,70±0,0**	26,00±0,00
	РНКаза	25,61±0,78	24,41±0,79	25,15±0,05	24,65±0,25	26,18±1,62	24,45±1,69	24,90±0,00**	24,20±0,00	25,00±0,0**	24,00±0,0*
30	ДНКаза	27,30±3,60	28,80±0,20			23,70±0,00	29,00±0,00			30,90±0,00	28,60±0,00
	РНКаза	25,30±4,10	22,45±3,65			21,20±0,00	18,80±0,00			29,40±0,00	26,10±0,00
Контр.гр.	ДНКаза	14,81±0,84	13,19±0,71								
	РНКаза	12,59±0,96	14,60±0,81								
r ₁		0,37		0,77 ^{ee}		0,16		0,69 ^e		0,93 ^{ee}	
r ₂		0,39		0,98 ^{ee}		0,99 ^{ee}		0,93 ^{ee}		0,93 ^{ee}	
r ₃		0,40		0,83 ^{ee}		0,75 ^{ee}		0,40		0,84 ^{ee}	
r ₄		-0,50		0,998 ^{ee}		-0,40		0,88 ^{ee}		0,93 ^{ee}	

Примітка. I та II — фактичні дані показників ДНКаза I, II / РНКаза I, II в середньому серед пацієнтів відповідної групи (МО/мл);

* — $p < 0,05$ у порівнянні з групою «Смерть»; ** — $p < 0,01$ у порівнянні з групою «Смерть»;

— $p < 0,05$ у порівнянні із групою «Значна інвалідизація»; ## — $p < 0,01$ у порівнянні із групою «Значна інвалідизація»;

r₁ — коефіцієнт кореляції між ДНКаза I та ДНКаза II (^e — $p < 0,05$; ^{ee} — $p < 0,01$);

r₂ — коефіцієнт кореляції між РНКаза I та РНКаза II (^e — $p < 0,05$; ^{ee} — $p < 0,01$);

r₃ — коефіцієнт кореляції між ДНКаза I та РНКаза I (^e — $p < 0,05$; ^{ee} — $p < 0,01$);

r₄ — коефіцієнт кореляції між ДНКаза II та РНКаза II (^e — $p < 0,05$; ^{ee} — $p < 0,01$).

ДОДАТОК Ж

Дані динаміки показників ДНК та РНК (мкг/мл) у пацієнтів з ЧМТ різних станів наслідків лікування та контрольної групи

Дні	Показники	Всього			Наслідки лікування через 6 місяців											
					Смерть			Значна інвалідизація			Помірна інвалідизація			Відновлення (одужання)		
		М±m, мкг/мл	К	r ₂	М±m, мкг/мл	К	r ₂	М±m, мкг/мл	К	r ₂	М±m, мкг/мл	К	r ₂	М±m, мкг/мл	К	r ₂
1 день	ДНК	8,60±0,35 ⁺⁺	72,87	0,57 ^с	9,11±0,45 ⁺⁺	68,9	0,54 ^с	7,89±0,98 ⁺⁺	81,36	0,31	7,94±0,71 ⁺⁺	78,70	0,74 ^{сс}	8,53±1,24 ⁺⁺	71,84	0,57 ^с
	РНК	626,82±13,27 ⁺⁺			628,19±18,34 ⁺⁺	7	641,75±25,82 ⁺⁺	620,50±132,89	625,22±25,75 ⁺⁺	612,80±50,82 ⁺⁺						
3 день	ДНК	9,04±0,67 ⁺⁺	66,67	0,32 ^с	9,41±0,90 ⁺⁺	61,7	0,76 ^с	10,68±1,88 ⁺⁺	58,13	0,47	8,38±1,27 ⁺⁺	73,37	0,99 ^{сс}	6,83±2,16	95,42	-0,68 ^с
	РНК	602,43±34,24 ⁺⁺			580,47±41,92 ⁺⁺	1	620,50±132,89	614,80±42,84 ⁺⁺	651,25±144,23							
5 день	ДНК	8,55±0,66 ⁺⁺	72,56	0,73 ^с	8,10±1,20 ⁺⁺	80,9	-	8,40±2,01 ⁺	67,42	0,98 ^{сс}	9,63±0,24 ⁺⁺	69,65	-0,09	7,90±1,57 ⁺	75,82	0,54
	РНК	620,09±23,88 ⁺⁺			656,00±46,00 ⁺⁺	9	566,33±59,95 ⁺	671,00±19,86 ⁺⁺	599,00±48,66 ⁺⁺							
7 день	ДНК	8,65±1,20 ⁺⁺	71,94	0,06	6,86±1,32 ⁺	83,9	-	8,75±5,45	89,09	-	10,13±0,24 ^{*++}	70,49	0,94 ^{сс}	16,60±0,00 ^{*#++}	21,69	-
	РНК	622,54±40,96 ⁺⁺			575,86±42,36 ⁺	8	779,50±89,5 ^{*++}	714,33±44,05 ^{*++}	360,00±0 ^{*#++}							
9 день	ДНК	7,88±1,30 ⁺⁺	75,32	0,96 ^с	7,77±1,25 ⁺	77,8	0,77 ^с	8,60±2,46 ⁺	70,12	0,99 ^{сс}	11,70±0,00 ^{*#+}	64,19	-	2,20±0,00 ^{*#++}	169,09	-
	РНК	593,13±45,44 ⁺⁺			604,33±40,14 ⁺	1	603,00±72,42 ⁺	751,00±0,00 ^{*#+}	372,00±0 ^{*#++}							
14 день	ДНК	7,46±1,25 ⁺⁺	80,67	0,72 ^с	9,40±0,50 ⁺	73,4	-	7,28±1,93	83,75	0,87 ^{сс}	9,80±0,00 ⁺⁺	62,55	-	2,00±0,00 ^{*#++}	193,00	-
	РНК	602,00±34,89 ⁺⁺			690,00±42,00 ⁺	0	609,25±13,49 ⁺⁺	613,00±0,00 ⁺⁺	386,00±0,0 ^{*#++}							
30 день	ДНК	6,65±2,15	52,18	-				8,80±0,00 ⁺⁺	56,59	-				4,50±0,00 ⁺⁺	43,56	-
	РНК	347,00±151,00						498,00±0,00 ⁺⁺							196,00±0,00 ⁺⁺	
Кон тр. група	ДНК	3,63±0,15	116,69	-												
	РНК	423,6±15,80														
r ₁	ДНК	-0,94 ^{сс}			-0,08			-0,14			0,66 ^с			-0,38		
	РНК	-0,93 ^{сс}			0,49			-0,57 ^с			0,18			-0,86 ^{сс}		

Примітка. К — коефіцієнт співвідношення між рівнями РНК та ДНК;

r₁ — коефіцієнт кореляції зміни значення ДНК/РНК від тривалості госпіталізації (° — p<0,05; сс — p<0,01);

r₂ - коефіцієнт кореляції між ДНК та РНК (° — p<0,05; сс — p<0,01);

* — p<0,05 при порівнянні з групою «Смерть»; ** — p<0,01 при порівнянні з групою «Смерть»;

— p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»; ## — p<0,01 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»;

° — p<0,05 при порівнянні з групою «Помірна інвалідизація»; °° — p<0,01 при порівнянні з групою «Помірна інвалідизація»

+ — p<0,05 при порівнянні з контрольною групою; ++ — p<0,01 при порівнянні з контрольною групою.

ДОДАТОК 3

Дані динаміки показника СМ (ум.од.) у пацієнтів з ЧМТ різних станів наслідків лікування та контрольної групи

Дні досліджень	Всього (n=72) M±m, ум.од.	Наслідки лікування через 6 місяців			
		Смерть (n=36) M±m, ум.од.	Значна інвалідизація (n=8) M±m, ум.од.	Помірна інвалідизація (n=18) M±m, ум.од.	Відновлення (одужання) (n=10) M±m, ум.од.
		1 день	0,72±0,05 ⁺⁺	0,75±0,07 ⁺⁺	0,46±0,09*
3 день	0,88±0,09 ⁺⁺	1,04±0,15 ⁺⁺	0,85±0,24 ⁺	0,59±0,13 ^{*+}	0,69±0,12 ⁺⁺
5 день	0,64±0,09 ⁺⁺	0,71±0,13 ⁺⁺	0,63±0,19	0,75±0,15 ⁺⁺	0,49±0,28
7 день	0,69±0,05 ⁺⁺	0,7±0,07 ⁺⁺	0,60±0,21	0,72±0,14 ⁺⁺	0,80±0,00 ⁺⁺
9 день	0,77±0,15 ⁺⁺	0,73±0,11 ⁺⁺	0,73±0,38	1,29±0,00 ^{***++}	0,49±0,00 ^{***++}
14 день	0,59±0,14 ⁺	1,05±0,38 ⁺	0,41±0,14	0,54±0,00 ⁺⁺	0,47±0,00 ⁺⁺
30 день	0,30±0,01		0,29±0,00		0,31±0,00
Контрольна група	0,281±0,031				

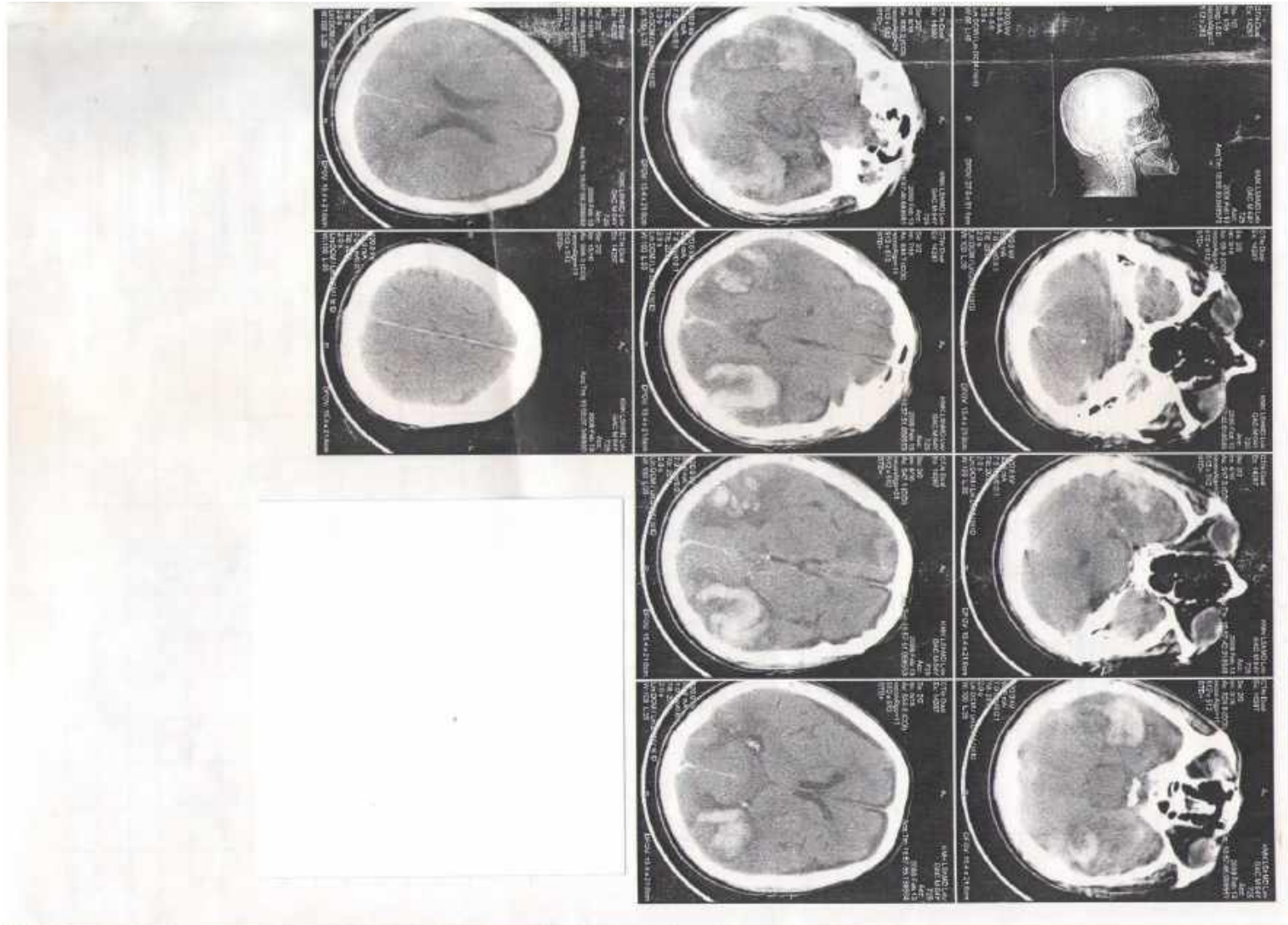
Примітка. * — p<0,05 при порівнянні з групою «Смерть»; ** — p<0,01 при порівнянні з групою «Смерть»;

— p<0,05 при порівнянні з групою «Значна інвалідизація»;

+ — p<0,05 при порівнянні з контрольною групою; ++ — p<0,01 при порівнянні з контрольною групою.

ДОДАТОК К

КТ головного мозга



ДОДАТОК Л

Акти впровадження

«Затверджую»

Головний лікар К8МКЛ м. Львова
Обаранець В.Р. _____

“ _____ ” _____ 20__ року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Спосіб диференційної діагностики дифузних і вогнищевих ушкоджень головного мозку за допомогою визначення біомаркерів черепно-мозкової травми білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові

2. Заявник: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України», 04050, Київ-50, вул. П. Майбороди, 32, тел.: (044) 483-95-73.

3. Автори-розробники: Білошицький В.В., Кобилецький О.Я., Бельська Л.М.

4. Джерела інформації: Білошицький В.В. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми / В.В.Білошицький, О.Я.Кобилецький // Український нейрохірургічний журнал. – 2015 - № - с. 4-15.

5. Впроваджено: Комунальна 8-ма міська клінічна лікарня м. Львова, нейрохірургічне відділення

6. Термін впровадження: грудень 2016 року

7. Загальна кількість спостережень: 38

8. Ефективність впровадження

Показник	Організації, що впроваджує
Загальна летальність в групі хворих з тяжкою ЧМТ	Зменшення на 3,4 %

9. Зауваження та пропозиції Використання пропонованого методу є можливим в клінічній практиці і сприяє ранньому виявленню хворих з вогнищевим ураженням головного мозку, що дозволяє своєчасно застосувати діагностичні та лікувальні заходи

Відповідальний за впровадження

Завідувач нейрохірургічного
відділення К8МКЛ
м. Львова

к.мед.н. О.І.Гришук

«Затверджую»

В.о. головного лікаря КМК ЛШМД м. Львова
 Воробель О.М.

“___” _____ 20__ року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Спосіб диференційної діагностики дифузних і вогнищевих ушкоджень головного мозку за допомогою визначення біомаркерів черепно-мозкової травми білків UCH-L1 та S100B у сироватці крові

2. **Заявник:** ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України», 04050, Київ-50, вул. П. Майбороди, 32, тел.: (044) 483-95-73.

3. **Автори-розробники:** Білошицький В.В., Кобилецький О.Я., Бельська Л.М.

4. **Джерела інформації:** Білошицький В.В. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми / В.В.Білошицький, О.Я.Кобилецький // Український нейрохірургічний журнал. – 2015 - № - с. 4-15.

5. **Впроваджено:** Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова, нейрохірургічне відділення

6. **Термін впровадження:** грудень 2016 року

7. **Загальна кількість спостережень:** 38

8. Ефективність впровадження

Показник	Організації, що впроваджує
Загальна летальність в групі хворих з тяжкою ЧМТ	Зменшення на 3,4 %

9. **Зауваження та пропозиції** Використання пропонованого методу є можливим в клінічній практиці і сприяє ранньому виявленню хворих з вогнищевим ураженням головного мозку, що дозволяє своєчасно застосувати діагностичні та лікувальні заходи

Відповідальний за впровадження

Завідувач нейрохірургічного
 відділення КМКЛШМД
 м. Львова

А.Ю.Токарський

ДОДАТОК М

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шевага ВМ, Нетлюх АМ, Білобрин МС, Кульматицький АВ, Кобилецький ОЯ. Гормональні зміни та ендогенна інтоксикація при тяжких ураженнях головного мозку, їх роль в процесах програмованої смерті нейронів та прогнозі перебігу захворювання. Практична медицина. 2011; 17(6):15-24.

(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних).

2. Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми. Український нейрохірургічний журнал. 2015;1:4-15.

(Дисертантом обґрунтовано проблему, здійснено пошук та аналіз літератури, автору належить написання розділів по методах обстеження хворих з ТЧМТ).

3. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Паснок АВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ. Клініко-анамнестичні особливості виявів ураження у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою. Буковинський медичний вісник. 2016;20,4(80):203-207.

(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).

4. Кобылецкий ОЯ. Оценка динамики и взаимосвязи показателей уровня аминокислоты аргинин в крови и оксида азота в моче у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016;6(3):387-394.

5. Кобилецький ОЯ. Кислі та лужні дезоксирибонуклеази та

рибонуклеази у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою різних груп наслідків лікування в динаміці перебігу лікування. *Akta Medica Leopoliensia*. 2016;22(3):4-8.

6. Кобилецький ОЯ. Особливості змін біохімічних показників крові (на прикладі дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот) протягом лікування у пацієнтів із важкою черепно-мозковою травмою. *Вісник ВНМУ*. 2016;2:432-436.

7. Шевага ВМ, Паснок АВ, Білошицький ВВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Кобилецький ОЯ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу чинників ризику на вірогідність несприятливого результату при тяжкій черепно-мозковій травмі. *Вісник наукових досліджень*. 2016;4:46-48.

(Дисертантом запропонована ідея програми та алгоритм подання запитань та відповідей, аналіз та узагальнення результатів, написання статті).

8. Кобилецький ОЯ, Бельська ЛМ, Шевага ВМ, Білошицький ВВ. Оцінка сироваткової концентрації убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 як предиктора наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. *Український нейрохірургічний журнал*. 2017;1:24-32.

(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних).

9. Кобилецький ОЯ, Бельська ЛМ, Шевага ВМ, Білошицький ВВ. Можливості визначення вмісту білка S100B у сироватці крові в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми. *Український нейрохірургічний журнал*. 2017;2:50-56.

(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних).

10. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Роль нейрогенних біомаркерів в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової

травми. В: Матеріали V з'їзду нейрохірургів України; 2013 Черв 25-28; м.Ужгород. Україна. Ужгород; 2013. с. 63.

(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, написання тез).

11. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Білошицький ВВ, Нетлюх АМ. Маркери ендотеліної дисфункції та ушкодження головного мозку в гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку»; 2015 Жовт 16-18; Львів. с. 73.

(Дисертантом розроблено спосіб, проведено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання тез).

12. Шевага ВМ, Кобилецький ОЯ, Нетлюх АМ. Особливості змін біохімічних показників крові у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою протягом гострого періоду. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи»; 2016 Вер 15-16; Кам'янець-Подільський. Програма, Тези доповідей. Україна. Київ: Українська Асоціація Нейрохірургів; 2016. с. 121.

(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, написання тез).

13. Шевага ВМ, Білошицький ВВ, Кобилецький ОЯ, Паєнок АВ, Задорожна БВ, Нетлюх АМ, Гутор ТГ, Щибовик ДВ. Математичне моделювання впливу факторів ризику на результат лікування при тяжкій черепно-мозковій травмі. В: Матеріали VI з'їзду нейрохірургів України; 2017 Черв 14-16; Харків. Київ; 2017. с. 8.

(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка отриманих даних, написання тез).