

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

**КОБИЛЕЦЬКИЙ ОЛЕГ ЯРОСЛАВОВИЧ**

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

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

**14.01.05 – нейрохірургія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

Київ – 2018

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор мед. наук, професор **Шевага Володимир Миколайович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри неврології стоматологічного факультету.

**Офіційні опоненти:**

доктор мед. наук, професор **Потапов Олександр Олександрович**, Сумський державний університет МОН України, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії;

доктор мед. наук, доцент **Муравський Андрій Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, доцент кафедри нейрохірургії.

Захист відбудеться «03» липня 2018 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.557.01ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» за адресою: 04050, м.Київ, вул. П.Майбороди, 32.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П.Майбороди, 32)

Автореферат розісланий «01» червня 2018 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д.мед.н., с.н.с.**

**О.Є. Скобська**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 (Педаченко Є.Г. та співавт., 2007; Задорожна Б.В., 2012; Кошарний В.В. та співавт., 2014; Поліщук М.Є. та співавт., 2015).

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% (Поліщук Н. Е. та співавт., 2000; Шевага В. М. та співавт., 2009; Заваденко Н.Н. та співавт., 2010; Полторацький В.Г., 2013; Morgalla M.H. et al., 2014).

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 (Мінов С.В. та співавт., 2009; Трофимов А.О. та співавт., 2013; Cruse D. et al., 2014; Рибакіна Е.Г. та співавт., 2014; De Tommaso M. et al., 2015).

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 (Czeiter E. et al., 2012; Lo T.M. et al., 2012).

Проте, згідно з думкою багатьох дослідників, сучасні методи прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема такі як шкала коми Глазго (ШКТ) або калькулятори прогнозу ІМРАСТ 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 (Czeiter E. Et al., 2012; Nelson D.W. et al., 2012; Yokobori Sh. Et al., 2013).

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 (ДНКаз), рибонуклеаза (РНКаз), 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 нітрокису в сечі (НО), 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 ІМРАСТ.

#### **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 Шевагою В.М. 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 та 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 227 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 24 рисунками, містить 21 таблицю. Список використаних літературних джерел містить 229 посилань, з них 63 — кирилицею, 166 — латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 72 пацієнта, 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, які отримали тяжку черепно-мозкову травму і проходили лікування у відділенні реанімації і нейрохірургії КМКЛШМД м. Львів протягом 2004-2008 років. Об'єм вибірки був аргументований, виходячи з необхідної статистичної наповненості, величини статистичної значимості ( $p < 0,05$ ) та стандартизованої різниці, що розраховувалася окремо для кожного етапу дослідження.

До дослідження включалися пацієнти, які відповідали таким критеріям:

- 1) мали клінічні ознаки ізольованої ТЧМТ, які при поступленні були на рівні сопора та коми (ШКГ  $\leq 9$  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, до давало змогу взяти кров на молекулярно-біологічне дослідження (визначення концентрацій біомаркерів ТЧМТ, а саме білків UCH-L1 та S100B сироватки крові методом імуноферментного аналізу) в 1-у добу після травми;

3) відсутність поєднаної травми, зокрема супутніх ушкоджень м'яких тканин (крім м'яких покривів 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 невиключення були:

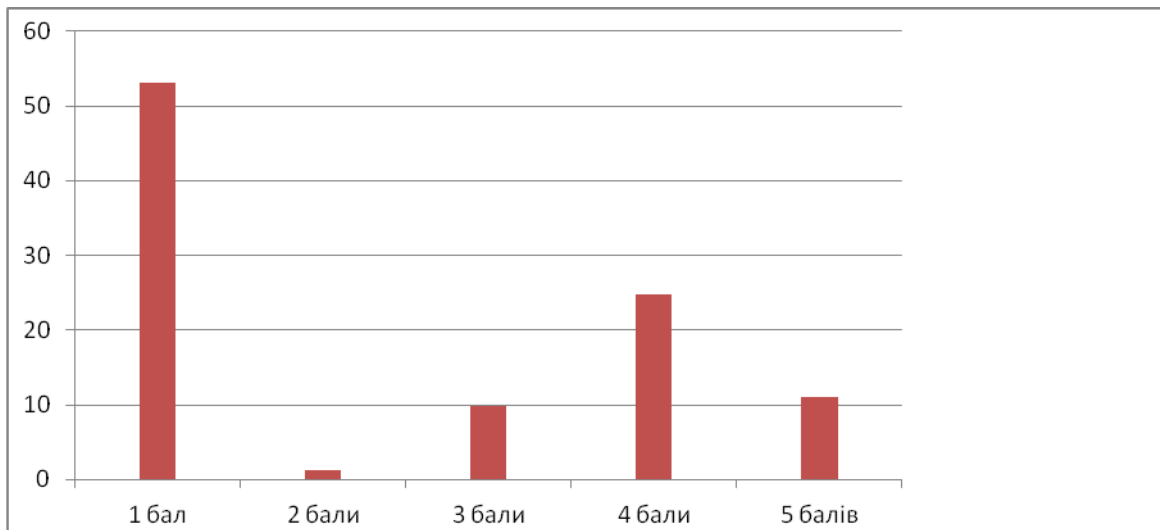
- 1) відмова законного представника пацієнта брати участь у дослідженні;
- 2) наявність травматичних екстракраніальних ушкоджень, крім травм м'яких покривів голови;
- 3) виражена супутня патологія (захворювання серцево-судинної системи, нирок, печінки в стадії декомпенсації);
- 4) неможливість взяти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

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.

Пацієнтам з ЧМТ при госпіталізації проводили оцінку стану за шкалою коми Глазго. Більшість пацієнтів перебували в глибокій коми-II –  $29,17 \pm 5,36$  % з числа всіх пацієнтів із ТЧМТ. 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 ( $11,11 \pm 3,70$  %). В групі пацієнтів, які померли від отриманих травм бачимо, що більше третини всіх пацієнтів були доставлені в стані глибокої коми-II ( $33,33 \pm 7,86$  %).

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 група – «Смерть» (1 бал за ШНГ) - увійшли 36 пацієнтів, яким не вдалося врятувати життя і які внаслідок отриманих травм померли; II група – «Значна інвалідизація» (3 бали за ШНГ) - 8 пацієнтів, які залишились зі значними неврологічними ушкодженнями; III група – «Помірна інвалідизація» (4 бали за ШНГ) - 18 пацієнтів, які повністю не відновили своєї працездатності; IV група – «Відновлення» (5 балів за ШНГ) – увійшло 10 пацієнтів, які в результаті проведеного лікування стали працездатними і повернулися до повноцінного життя. Результати лікування та наслідки для здоров'я через шість місяців для кожної групи пацієнтів наведено на рис. 1. Для порівняння, відповідно до прийнятої практики, групи об'єднували, вважаючи наслідки сприятливими (ШНГ 4-5) і несприятливими (ШНГ 1-3); і летальними (смерть – ШНГ 1) і нелетальними (виживання – ШНГ 2-5).





**Рис. 1. Віддалені результати лікування хворих з ТЧМТ за шкалою наслідків Глазго через 6 місяців після травми**

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». 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).

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.

Всім пацієнтам з ТЧМТ визначали біохімічні показники у день поступлення, на 3, 5, 7, 9, 14, 30 добу перебування у стаціонарі: рівень нуклеїнових кислот, активність нуклеаз, перекисне окислення ліпідів, вміст L-аргініну, середніх молекул у сироватці венозної крові, кількість нітратів у сечі хворих у науковій кафедральній лабораторії КМК ЛШМД м. Львів. Імуноферментним методом у 1 добу в крові визначали вміст білка S100B та білка UCH-L1 сироватки крові у нейроімунологічному відділенні ДУ «Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Досліджували кореляцію біохімічних показників з наслідками ТЧМТ.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмних пакетів «Statistica», «IBM SPSS Statistics» та Microsoft Excel. При виконанні

статистичної обробки отриманих даних було застосовано наступні методи: розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ( $M \pm m$ ); проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стюдента, Манна-Уїтні та Крускала-Уоліса; кореляційного аналізу – розрахунок парних коефіцієнтів кореляції (методами Пірсона та Спірмена); ROC-аналіз, чутливість, специфічність і точність при визначення порогових значень показників сироватки крові в пацієнтів з тяжкою ЧМТ; логістичну регресію. Цифрові результати подавались у вигляді таблиць та графіків.

Вважались статистично значущими за умови  $p < 0,05$ . Для статистичної обробки даних і аналізу результатів дослідження було створено «Індивідуальну карту пацієнта для внесення результатів обстежень», куди вносилися всі дані дослідження. На основі карт було створено комп'ютерну базу даних.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Середня тривалість стаціонарного лікування пацієнтів із ТЧМТ була  $28,64 \pm 4,27$  дні, тоді як у пацієнтів I групи вона значно різнилась і становила у більшості пацієнтів ( $80,56 \pm 6,60$  %) до 20 днів (в середньому  $15,83 \pm 3,89$  днів), що підтверджено t-критерієм Стюдента з ступенем вірогідності більше 95,5% ( $p < 0,05$ ).

Середній вік пацієнтів у IV групі був наймолодший і складав  $35,10 \pm 13,88$  років (від 19 до 65 років), у III групі -  $40,17 \pm 14,58$  років (від 18 до 75 років), у II групі -  $42,13 \pm 14,50$  роки (від 20 до 69 років) та в I групі -  $45,33 \pm 15,37$  років (від 18 до 76 років). 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 несприятливих наслідків чи смерті (прямий сильний кореляційний зв'язок 0,88 при  $p < 0,05$ ).

Загальний середній бал ШКГ серед усіх чотирьох груп наслідків травм був  $5,76 \pm 0,18$  балів. Не перевищував шести балів середній бал за ШКГ у двох групах: II групи - «Значної інвалідизації» ( $5,88 \pm 0,35$ ) та I групи - «Смерті» ( $5,11 \pm 0,25$ ). Значно вищим середній бал ШКГ був у III групі «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»).

Практично у половини усіх пацієнтів, наслідком травми яких у подальшому була смерть, при поступленні моторна реакція була відсутня ( $58,33 \pm 8,22$  %,  $n=21$  %). 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». Більша частина ( $73,33 \pm 11,42$  %) пацієнтів, у яких при поступленні до стаціонару не було жодних реакцій зіниць, у подальшому померла, у двох ( $13,33 \pm 8,78$  %) розвинулась 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 була 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 ( $n=15$ ).

Вагома частина пацієнтів ( $72,22 \pm 5,28$  %,  $n=52$ ) із ТЧМТ мала 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. 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 ( $75,00 \pm 21,65$  %).

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 ( $p < 0,05$ ). Так, найбільше пацієнтів ( $69,39 \pm 6,58$  %) із критичними значеннями 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.

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 -  $66,67 \pm 7,86$  %.

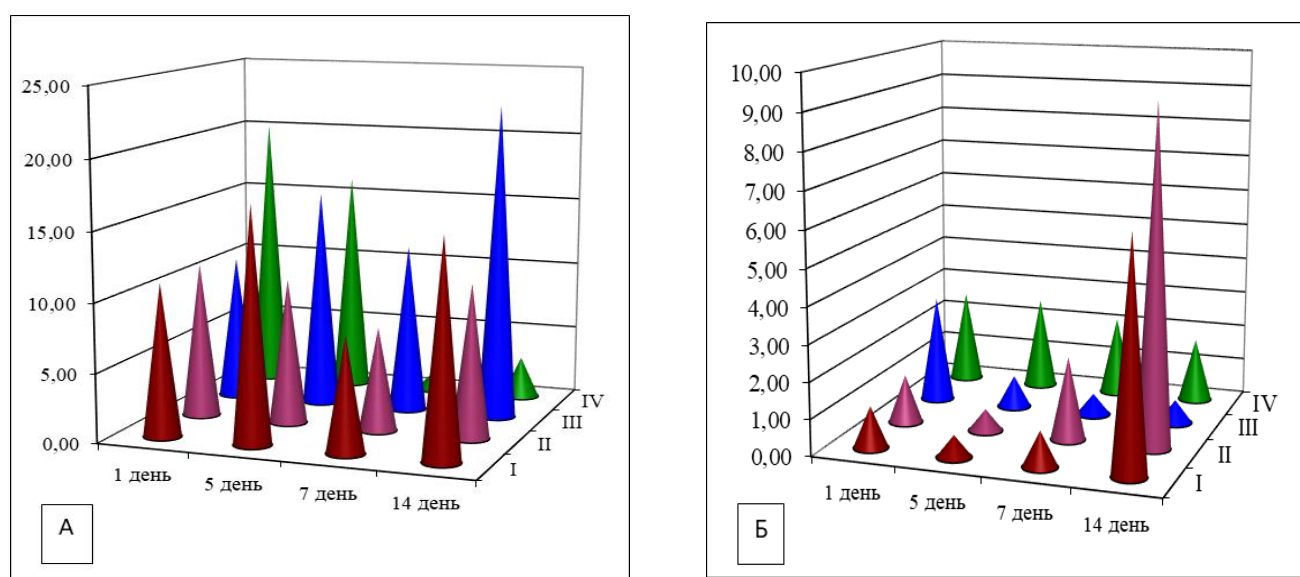
Із 72 обстежених пацієнтів лише у 8 ( $11,11$  %) рівень ПОЛ був у межах норми на першу добу, із них троє – з групи «Смерть», троє – із групи «Значна інвалідизація» та по одному із груп «Помірної інвалідизації» та «Відновлення». У подальші

дні досліджень тільки у двох із них (III, IV групи) 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  $p < 0,01$ ). 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  $TP=110,35\%$ ,  $p<0,01$ ).

Рівень аргініну у крові пацієнтів із ТЧМТ був значно нижчим ( $p<0,01$ ) показника здорових людей ( $19,15 \pm 0,52$  мкг/мл). Із часом лікування він мав загальну тенденцію до зростання. 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  $p>0,05$  ( $TP=127,91\%$ ). У перші дев'ять днів лікування показники рівня аргініну у крові пацієнтів були вірогідно вищими ( $p<0,01$ ), ніж у осіб контрольної групи. Динаміку показників рівня аргініну наведено на рис. 2(А).



**Рис. 2. Динаміка показників аргініну (мкг/мл) (А) та оксиду азоту (мкмоль/л) (Б) у пацієнтів з ТЧМТ різних груп наслідків протягом 14 днів лікування (I – група «Смерть»; II – група «Значна інвалідизація»; III – група «Помірна інвалідизація»; IV – група «Відновлення»)**

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  $p<0,01$  ( $TP=28,73\%$ ).

У пацієнтів групи I спостерігалась незначно виражена динаміка показників аргініну і практично відсутня (окрім 14 дня) – показників оксиду азоту, що наведено на рисунку 2 (Б). При дослідженні взаємозв'язку між рівнем аргініну та рівнем оксиду азоту методом Пірсона, він був вірогідно підтверджений у групі «Помірної інвалідизації» для аргініну - прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,74$ ,  $p<0,01$ ), у групі «Значної інвалідизації» - для оксиду азоту ( $r=0,75$ ,  $p<0,01$ ) та у групі «Відновлення» - для обох показників ( $r_{\text{аргінін}}=0,86$ ,  $p<0,01$ ;  $r_{\text{NO}}=-0,77$ ,  $p<0,01$ ).

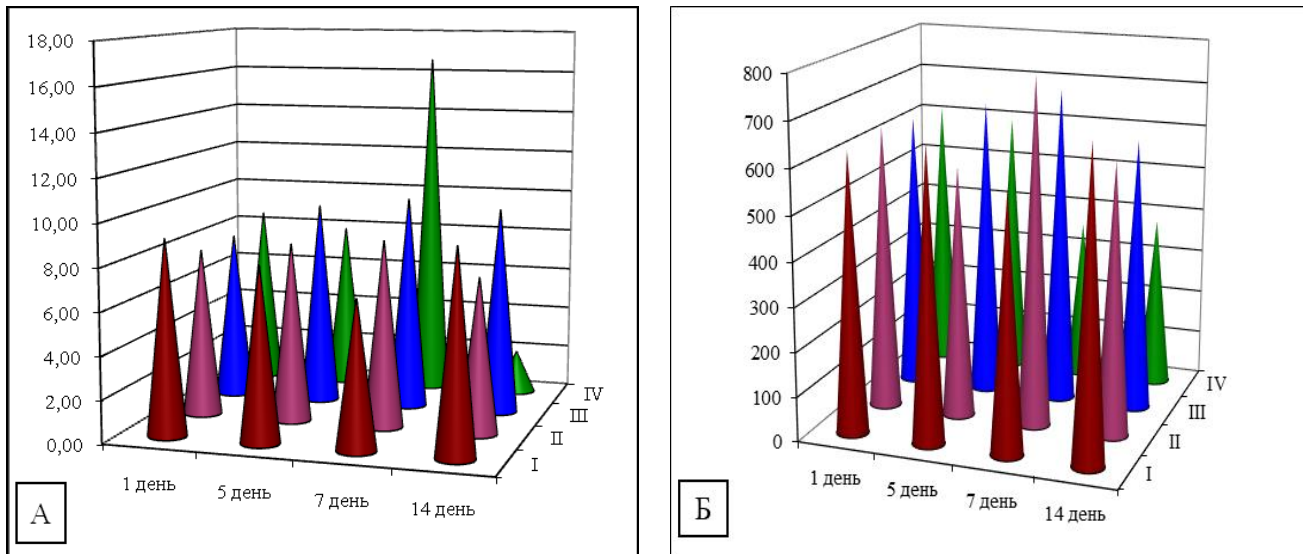
У всіх пацієнтів із ТЧМТ є перевищення норм ДНКази та РНКази залежно від стану та тривалості лікування, а саме: ДНКази I – у 1,71-2,20 рази, ДНКази II – у 1,86-2,43 рази, РНКази I – у 1,68-2,33 рази та РНКази II – у 1,29-1,81 рази. У

жодного пацієнта із ТЧМТ не було показника нуклеаз на рівні із групою порівняння протягом періоду лікування. Підвищення показників нуклеаз було статистично значущим у всі терміни лікування в усіх групах пацієнтів ( $p < 0,01$ ). У цілому рівні ДНКаз

I та ДНКаз II протягом лікування змінювались незначно – темп росту склав 103,80 % та 115,25 % відповідно. Подібна ситуація до незначного зростання ( $p > 0,05$ ) є й у лужного фермента РНКаз I (ТР=104,59 %) – від  $24,19 \pm 0,30$  у перший добу, до  $25,3 \pm 4,1$  мО/мл в останній добу 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 ( $p > 0,05$ ). При порівнянні змін рівня ДНКаз групи I 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». У порівнянні із аналогічними показниками інших груп, рівень РНКаз у групі I є найнижчим із першого до дев'ятого дня лікування із достовірною різницею на 7-й та 9-й дні ( $p < 0,05$ ).

У результаті оцінки взаємозв'язку рівнів лужних та кислих ферментів по відношенню один до одного встановлено достовірну ( $p < 0,01$ ) сильну пряму залежність рівня ДНКаз I від рівня ДНКаз II у пацієнтів з ТЧМТ у групі I ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,01$ ), групі III ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ) та групі IV ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,01$ ). Між рівнями РНКаз I та РНКаз II 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 групи I ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,01$ ), групи II ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,01$ ), групи IV ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$ ). Поміж кислими нуклеаза у групах «Смерть», «Помірна інвалідизація» та «Відновлення» був доведений прямий сильний зв'язок у межах від 0,88 до 0,998 ( $p < 0,01$ ).

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. При чому вони були значно вищими за показники здорових людей: ДНК - в 1,83-2,54 рази ( $p < 0,01$ ), РНК - в 1,40-1,49 рази ( $p < 0,05$ ). У цілому, серед усіх пацієнтів рівень нуклеїнових кислот мав тенденцією до спаду.  $8,60 \pm 0,35$  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 %) ( $p < 0,05$ ). Показник ДНК у пацієнтів групи I з першої доби лікування у пацієнтів цієї групи є найвищим поміж усіх інших груп наслідків та вірогідно вищим ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з групою IV із 7 до 14 доби й з групою порівняння - у всі дні досліджень ( $p < 0,01$ ). Рівень РНК також мав нерівномірні зміни – при загальній позитивній динаміці (ТР=109,84 %) ( $p > 0,05$ ), на сьомий день відбулось його значне зниження ( $p > 0,05$ ) (Темп приросту (ТПр)=- 12,06 %). Динаміку рівня показників ДНК та РНК показано на рис. 3.



**Рис. 3. Динаміка показників ДНК (А) та РНК (Б) у пацієнтів з ТЧМТ різних груп наслідків лікування протягом 14 днів (мкг/мл) (I – група «Смерть», II – група «Значна інвалідизація», III – група «Помірна інвалідизація», IV – група «Відновлення»)**

Оцінюючи коефіцієнти кореляції, що підтверджують взаємозв'язок між змінами протягом лікування рівнів ДНК та РНК, встановлено доведену зворотну сильну залежність змін ДНК та РНК в цілому ( $r=-0,94$ ,  $r=-0,93$ ,  $p<0,01$  відповідно), РНК у групі IV ( $r=-0,86$ ,  $p<0,01$ ), середньої сили зворотну залежність змін РНК у групі III ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ) та пряму середньої сили залежність змін ДНК в групі II ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ). Поміж тим, практично у всіх групах (крім групи II), 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 II з п'ятого до 14 дня між показниками ДНК та РНК існував вірогідний прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,87-0,99$ , при  $p<0,01$ ).

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,  $TP=41,67\%$ ,  $p<0,01$ . У пацієнтів групи I спостерігалось зростання ( $p>0,05$ ) рівня СМ 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 ( $TPp=+38,67\%$ ).

Таким чином, діагностичними маркерами несприятливого для життя наслідку ТЧМТ були: 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 (ШНГ 4-5) ТЧМТ для життя та здоров'я були: 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., ДНКазиди 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.

Дослідження показника UCH-L1 сироватки крові показало, що на відміну від даних умовно здорових осіб, 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. Сироваткові концентрації UCH-L1 коливалися в діапазоні від 0,8 ng/ml у пацієнта з відновленням через 6 міс після травми до 63,0 ng/ml у хворого, який помер. У середньому, рівень UCH-L1 сироватки крові складав  $40,3 \pm 9,0$  ng/ml у групі I,  $21,7 \pm 3,9$  ng/ml у потерпілих групи III через 6 міс після травми,  $12,5 \pm 2,6$  ng/ml у пацієнтів групи IV через 6 міс після травми і  $1,5 \pm 0,6$  ng/ml у пацієнтів групи V у той же термін. Наявна суттєва ( $p < 0,0001$ ) різниця між групами в залежності від наслідків травми, яка полягає у значному підвищенні сироваткової концентрації UCH-L1 у пацієнтів із несприятливими наслідками травми, що наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

**Значення показника UCH-L1 сироватки 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	$21,0 \pm 3,6$	$\frac{1}{3}$	$11,5 \pm 2,1$	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) <sup>1</sup>		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
	Оцінка p (Kruskal-Wallis test) <sup>1</sup>		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) <sup>2</sup>		F=125,12, p<0,0001							

Примітка. <sup>1</sup> – оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з вогнищевими та дифузними ушкодженнями;

<sup>2</sup> – оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з різними наслідками травми.

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 (ReceiverOperatingCharacteristic), що передбачає аналіз ROC-кривих або кривих помилок з розрахунком площі під кривою (AreaUndertheCurve, AUC) та

визначенням оптимальної точки відсікання. 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 або групи несприятливих наслідків ЧМТ). Визначене нами порогове значення UCH-L1, 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%.

Результати дослідження сироваткових концентрацій білка S100B показали, що у пацієнтів з ТЧМТ на 1-у добу після травми концентрації були у діапазоні від 0,3 ng/ml (відновлення) до 5,1 ng/ml (смерть). Середні значення S100B сироватки крові склали в групі померлих  $2,8 \pm 1,1$  ng/ml, у пацієнтів зі значною інвалідизацією через 6 міс після травми -  $1,5 \pm 0,6$  ng/ml. При помірній інвалідизації через 6 міс після травми вміст S100B в сироватці крові склав  $1,0 \pm 0,2$  ng/ml, а в потерпілих з відновленням через 6 міс після травми -  $0,4 \pm 0,1$  ng/ml. 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, що наведена у табл. 2.

Таблиця 2

**Значення показника S100B сироватки крові в пацієнтів з ТЧМТ на 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) <sup>1</sup>		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
	Оцінка p (Kruskal-Wallis test) <sup>1</sup>		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) <sup>2</sup>		F=31,45; p<0,0001							

Примітка. <sup>1</sup> – оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з вогнищевими та дифузними ушкодженнями;



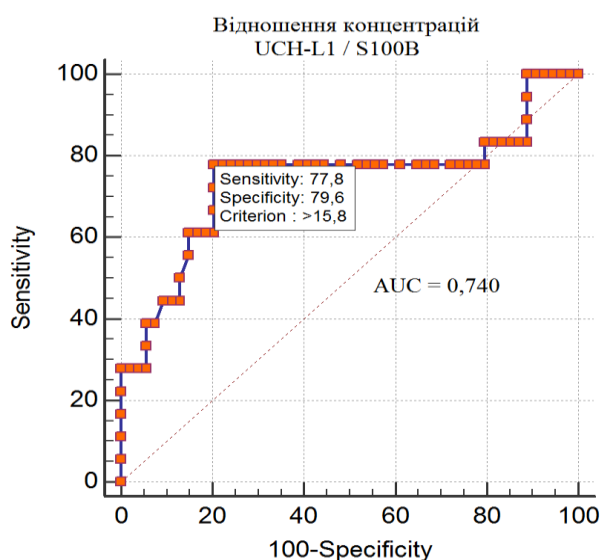
<sup>2</sup> – оцінка статистичної значимості різниці між групами хворих з різними наслідками травми.

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 ( $p=0,0001$ ). У потерпілих, що вижили, через 6 місяців 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 ( $p=0,0001$ ).

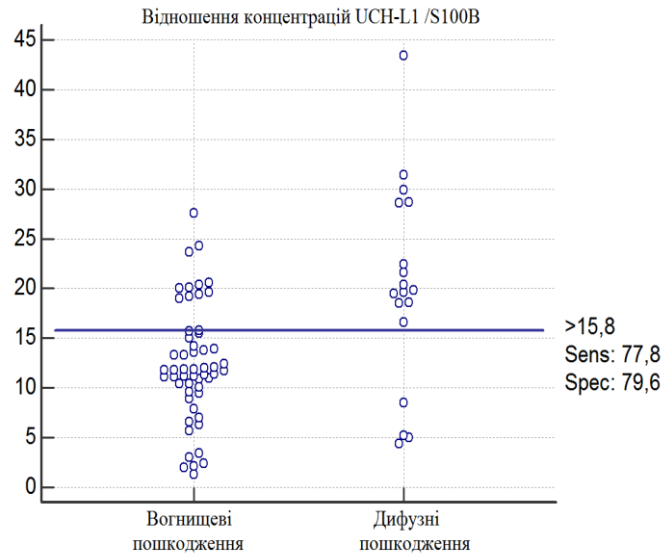
Порогове значення сироваткової концентрації S100B у 1-у добу після тяжкої ЧМТ, перевищення якого свідчило про високу ймовірність смерті хворого, склало 1,35 ng/ml. Площа під кривою становила 0,860 (результат «дуже добрий» за експертною шкалою оцінки AUC). Чутливість моделі становила 97,1%, специфічність – 81,6%, діагностична точність – 88,9%.

Подальший аналіз даних показав, що в найбільшій мірі різниця між вогнищевими й дифузними ушкодженнями головного мозку травматичного генезу, при застосуванні біохімічних маркерів як діагностичних і прогностичних засобів, може бути описана при вивченні показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові». Цей показник у середньому склав  $12,4 \pm 5,9$  для вогнищевих ушкоджень проти  $20,1 \pm 10,2$  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).

Для диференційованої оцінки показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові» застосовано метод ROC-аналізу. Результати оцінки прогностичної значущості показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові» за критерієм вогнищеві/дифузні ушкодження представлені на рис. 4, а діаграму розкиду – на рис. 5.



**Рис. 4. Чутливість і специфічність показника «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові» в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності виду ушкодження (порогове значення >15,8)**



**Рис. 5. Діаграма розкиду показників «відношення концентрацій UCH-L1 / S100B сироватки крові» в пацієнтів з ТЧМТ у 1-у добу після травми в залежності виду ушкодження (порогове значення >15,8)**

Порогове значення цього показника, 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 становив 78,8%. Строгі критерії включення і виключення при наборі пацієнтів, які були використані в нашому науковому дослідженні, дали можливість досягти високої точності значень чутливості і специфічності.

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).

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. До несприятливого результату зараховано смерть, вегетативний стан або значну інвалідизацію. Відтак нами було встановлено, що з дев'яти аналізованих факторів, п'ять мають провокуючу дію на вірогідність смерті та на вірогідність несприятливого результату пацієнтів з ТЧМТ: 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: бал за ШКГ, рівні гемоглобіну, аргініну та оксиду азоту. Тобто, чим більшими будуть значення зазначених чинників, тим меншою буде вірогідність смерті або несприятливого результату.

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% ( $p < 0,001$ ).

Підсумком дослідження стала розробка та впровадження електронної програми математичного прогнозування наслідків ТЧМТ, вигляд якої продемонстровано на рис. 6.

**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. 6. Вигляд програми «Шкала прогнозу виходу пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою»**

Зміст розробки полягає у простому способі розрахунку лікарем ймовірностей настання смерті чи несприятливого результату, шляхом введення необхідної інформації. Програма одразу розрахує ризики та графічно їх представить. Шкала прогнозу наслідків пацієнтів з ТЧМТ – це програмний комплекс, призначений для визначення вірогідності негативного прогнозу для пацієнта (вегетативний стан пацієнта, значна інвалідизація тощо) або його смерті. Для отримання прогнозу необхідно заповнити наступні поля (ввести цифри з клавіатури або роблячи кліки на кнопках «вверх» / «вниз» відповідних полів).

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

Для роботи програми необхідний комп'ютер з програмним забезпеченням Windows XP SP3, Windows Vista або Windows 7. Додаткових системних вимог програма не має.

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.

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. Одержані результати свідчать, що показники біомаркерів ЧМТ, у зв'язку з їхньою високою прогностичною значущістю, у майбутньому можуть стати частиною нових, точніших, або поліпшити якість наявних математичних засобів (калькуляторів) прогнозування наслідків травматичних ушкоджень головного мозку. Подальші дослідження дозволять розробити методики із застосуванням біохімічних маркерів, які будуть спроможні диференціювати ЧМТ і прогнозувати її наслідки на фоні супутніх ушкоджень і захворювань.

## 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 ймовірність 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 тяжкою черепно-мозковою травмою 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 тяжкою черепно-мозковою травмою.

## ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ 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, 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.

*(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 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.

*(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).*

## 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.

Дисертація присвячена проблемі оптимізації діагностики та прогнозування результатів лікування тяжкої черепно-мозкової травми.

Проведено аналіз динаміки біохімічних показників та нейрогенних біомаркерів у 72 пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою і її роль у прогнозуванні наслідків ТЧМТ. Встановлені порогові значення нейрогенних біомаркерів UCH-L1 і білка S100 при прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми за ШНГ.

Отримані числові значення біохімічних показників (дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), рибонуклеїнової кислоти (РНК), дезоксирибонуклеази (ДНКаз), рибонуклеази (РНКаз), оксиду азоту (NO), середніх молекул (СМ), аргініну, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)) використано при розробці калькулятора розрахунку прогнозованих наслідків.

У роботі доведена клініко-патогенетична, діагностична і прогностична значимість нейрогенних біомаркерів у прогнозуванні перебігу та наслідків тяжкої черепно-мозкової травми для оптимізації методів своєчасної та ефективної діагностики даної патології.

Розроблено критерії для побудови прогностичних висновків із врахуванням порушень біохімічних показників, нейрогенних маркерів та даних нейровізуальних досліджень у динаміці гострого періоду тяжкої черепно-мозкової травми.

На основі отриманих результатів розроблений, апробований та впроваджений в практику алгоритм діагностики тяжкої черепно-мозкової травми шляхом використання електронної програми математичного прогнозування.

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

## АННОТАЦИЯ

**Кобылецкий О. Я.** Роль нейрогенных биомаркеров в прогнозировании последствий тяжелой черепно-мозговой травмы. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «нейрохирургия» — Львовский национальный



медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины – ДУ "Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена проблеме оптимизации диагностики и прогнозирования последствий тяжелой черепно-мозговой травмы.

В работе доказана клиничко-патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость нейрогенных биомаркеров в прогнозировании течения и последствий тяжелой черепно-мозговой травмы для оптимизации методов своевременной и эффективной диагностики данной патологии. Разработаны критерии для построения прогностических выводов с учетом нарушений биохимических показателей и нейрогенных маркеров в динамике острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы и данных нейровизуального исследования. Анализ прогностических критериев, оценки их влияния на клиническое течение основного заболевания позволит улучшить результаты лечения и обеспечит эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с ТЧМТ.

Результаты исследований существенно дополняют и расширяют представление о состоянии гомеостаза организма у больных с ТЧМТ. Комплексное изучение состояния гомеостаза организма у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, в частности изучение биохимических показателей, позволит определять выразительность и глубину патологических сдвигов в организме, а значит позволит проводить патогенетически обоснованную коррекцию выявленных нарушений путем воздействия нейропротекторной терапии и своевременно проводить реабилитационные мероприятия.

Использование показателя соотношения UCH-L1 / S100B может служить прогностическим маркером преобладания определенного типа повреждения в результате травмы (очаговые или диффузные) и использоваться как метод экспресс-диагностики черепно-мозговых повреждений, особенно в условиях (например, при военных действиях), когда выполнение методов нейровизуализации (КТ, МРТ) является недоступным, и в ранние сроки после ЧМТ. Кроме того, этот показатель может стать скрининговым методом диагностики типа повреждения головного мозга перед проведением визуализации.

На основании результатов проведенного исследования разработан, апробирован и внедрен в практику новый электронный опросник программы математического прогнозирования, который дает возможность автоматически рассчитать результаты исхода у каждого конкретного пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой. В то же время программа позволяет осуществлять моделирование при всех возможных комбинациях сочетания действия факторов риска на организм конкретного пациента.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, шкала комы Глазго, шкала Маршала, нейрогенные биомаркеры, алгоритм математического прогнозирования.

## SUMMARY

**Kobyletskyy O. Ja.** Role of neurogenic biomarkers in prognostication of consequences after craniocerebral trauma. - Qualifying scientific work copyrighted 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.

Dissertation is devoted to problem of optimization of diagnostics and prognostication of consequences of heavy craniocerebral trauma.

Practical, diagnostic and prognostic meaningfulness of neurogenic biomarkers is in-process well-proven in prognostication of motion and consequences of craniocerebral trauma for optimization of methods of timely and effective diagnostics of this pathology.

Criteria are worked out for the construction of prognostic conclusions with taking into account of violations of biochemical indexes and neurogenic markers in the dynamics of sharp period of heavy craniocerebral trauma and these neurovizual researches.

On the basis of the got results worked out, approved and the algorithm of diagnostics inculcated in practice heavy craniocerebral trauma by the use of the electronic program of mathematical prognostication.

**Keywords:** severe craniocerebral trauma, Glasgow coma scale, Marshall scale, neurogenic biomarkers, algorithm of mathematical prognostication.

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДНКказа	– дезоксирибонуклеаза
РНК	– рибонуклеїнова кислота
РНКказа	– рибонуклеаза
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СМ	– середні молекули
ТР	– темп росту
ТЧМТ	– тяжка черепно-мозкова травма
ум.од.	– умовні одиниці
ЧМТ	– черепно-мозкова травма
ШКГ	– шкала коми Глазго
ШНГ	– шкала наслідків Глазго
ІМПАСТ	– The International Mission for Prognosis and Clinical Trial
NO	– оксид азоту
ROC-аналіз	– ReceiverOperatingCharacteristic
UCH-L1	– ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1