

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 612.015:577.152:616.831-001-036.17-06

Оцінка сироваткової концентрації убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 як предиктора наслідків тяжкої черепно-мозкової травмиКобилецький О.Я.¹, Бельська Л.М.², Шевага В.М.¹, Білошицький В.В.³¹ Кафедра невропатології і нейрохірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів² Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ³ Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ

Надійшла до редакції 12.01.17.

Прийнята до публікації 17.01.17.

Адреса для листування:

Білошицький В.В. Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

Мета дослідження — вивчення можливостей визначення вмісту в сироватці крові біомаркера ушкодження нейронів білка убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 (UCH-L1) в прогнозуванні наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ).**Матеріали і методи.** Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років з тяжкою ЧМТ різного походження з оцінкою її наслідків. Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білка UCH-L1 у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва "Sigma-Aldrich", USA у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) порівнювали з відповідними даними у 10 умовно здорових донорів. Наслідки ЧМТ оцінювали за шкалою наслідків Глазго (ШНГ) через 6 міс після травми. Встановлено кореляцію наслідків ЧМТ з концентрацією UCH-L1 у сироватці крові у 1-шу добу після травми.**Результати.** За тяжкої ізольованої ЧМТ, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану, перевищення рівня UCH-L1 у сироватці крові порогового значення 29,5 нг/мл дозволяло з високою вірогідністю прогнозувати смерть хворого (чутливість моделі 91,2%, специфічність — 94,7%). Перевищення концентрації білка UCH-L1 у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ порогового значення 15,2 нг/мл з високою вірогідністю свідчило про появу через 6 міс після травми несприятливих наслідків, в тому числі смерті та тяжкої інвалідизації (чутливість моделі 100%, специфічність — 86,7%).**Висновок.** Визначення концентрації біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати несприятливі наслідки травми, що виникають через 6 міс після ушкодження.**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; прогноз; біомаркери; UCH-L1.

Український нейрохірургічний журнал. — 2017. — №1. — С.24-32.

Evaluation of serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a predictor of severe traumatic brain injury outcomesOleg Y. Kobyletsky ¹, Lyudmyla M. Bielska ², Volodymyr M. Shevaha ¹, Vadym V. Biloshytsky ³¹ Department of Neurology and Neurosurgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv² Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received, January 12, 2017.

Accepted, January 17, 2017.

Address for correspondence:

Vadym V. Biloshytsky, Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

The purpose of the study was to investigate the potential of determining the serum concentration of neuronal damage biomarker ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) for predicting the outcomes of traumatic brain injury (TBI).**Methods.** We analyzed the results of diagnostic tests and therapeutic interventions in 72 patients aged 16 to 76 years with severe traumatic brain injury of different origin with the assessment of its outcomes. The results of the molecular biological study (determining the UCH-L1 serum concentration by solid phase enzyme immunoassay — ELISA using sets of reagents Sigma-Aldrich, USA, on the 1st day after severe TBI) were compared with the analyzes of 10 healthy donors. The TBI outcomes were assessed by Glasgow Outcome Scale (GOS) in 6 months after injury. A correlation of severe TBI outcomes with UCH-L1 serum levels obtained on the 1st day after injury was evaluated.**Results.** In patients with isolated severe TBI, after exclusion of concomitant extracranial injuries, intoxication and other causes for unconsciousness, serum levels of UCH-L1 exceeding the cut-off value of 29.5 ng/ml indicated a high probability of patient's death (sensitivity of the model was 91.2 %, specificity — 94.7 %). The levels of serum UCH-L1 exceeding the cut-off value of 15.2 ng/ml on the 1st day after severe TBI was a marker of a high probability of unfavorable outcomes in 6 months after the trauma, which include death and severe disability (sensitivity of the model was 100 %, specificity — 86.7 %).**Conclusion.** The estimation of serum concentration of neuronal damage biomarker UCH-L1 in patients with severe TBI on the 1st day after injury demonstrated a high effectiveness for predicting the TBI outcomes in 6 months after injury.**Keywords:** traumatic brain injury; prognosis; biomarkers; UCH-L1.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(1):24-32.

Оценка сывороточной концентрации убиквитин-С-концевой гидролазы L1 как предиктора последствий тяжелой черепно-мозговой травмы

Кобылецкий О.Я.¹, Бельская Л.Н.², Шевага В.Н.¹, Белошицкий В.В.³

¹ Кафедра невропатологии и нейрохирургии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов

² Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев

³ Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев

Поступила в редакцию 12.01.17.
Принята к публикации 17.01.17.

Адрес для переписки:

Белошицкий В.В. Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

Цель исследования — изучение возможностей определения содержания в сыворотке крови биомаркера повреждения нейронов белка убиквитин-С-концевой гидролазы L1 (UCH-L1) в прогнозировании последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты диагностических исследований и лечебных манипуляций у 72 пострадавших в возрасте от 16 до 76 лет с тяжелой ЧМТ различного происхождения с оценкой ее последствий. Результаты молекулярно-биологического исследования (определение концентрации белка UCH-L1 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА с использованием наборов производства "Sigma-Aldrich", США в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ) сравнивали с соответствующими данными у 10 условно здоровых доноров. Последствия ЧМТ оценивали с помощью шкалы исходов Глазго (ШИГ) через 6 мес после травмы. Установлена корреляция исхода ЧМТ с концентрацией UCH-L1 в сыворотке крови в 1-е сутки после травмы.

Результаты. У пострадавших с тяжелой изолированной ЧМТ, при исключении сопутствующих повреждений, интоксикации и других причин потери сознания, превышение уровня UCH-L1 в сыворотке крови порогового значения 29,5 нг/мл позволяло с высокой вероятностью прогнозировать смерть больного (чувствительность модели 91,2%, специфичность — 94,7%). Превышение концентрации белка UCH-L1 в сыворотке крови в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ порогового значения 15,2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствовало о возникновении через 6 мес после травмы неблагоприятных последствий, в том числе, смерти и тяжелой инвалидизации (чувствительность модели 100%, специфичность — 86,7%).

Вывод. Определение концентрации биомаркера повреждения нейронов белка UCH-L1 в сыворотке крови пострадавших с тяжелой ЧМТ в 1-е сутки после травмы позволяет с высокой вероятностью прогнозировать неблагоприятные последствия травмы, которые возникают через 6 мес после повреждения.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; прогноз; биомаркеры; UCH-L1.

Украинский нейрохирургический журнал. — 2017. — №1. — С.24-32.

Вступ. Черепно-мозгова травма (ЧМТ) є важливою й актуальною проблемою суспільства і системи охорони здоров'я, що потребує розв'язання. За даними статистики, щороку в Україні ЧМТ виявляють майже у 100 тис. потерпілих. Частота внутрішньочерепної травми у 2008 р. становила 19,6 на 10 тис. населення [1]. Ці дані переконливо свідчать, що ЧМТ посідає провідне місце серед причин летальності й інвалідизації працездатного населення як у розвинутих державах, так і в країнах, що розвиваються й переживають період урбанізації та індустріалізації [2, 3]. Важким тягарем для систем охорони здоров'я, бюджету різного рівня та сімей потерпілих є наслідки ЧМТ [4].

Наслідки ЧМТ різноманітні й часто непередбачувані. Важливим завданням, що набуває все більшого наукового й практичного значення, є розробка методів їх прогнозування. Точний прогноз наслідків травми дасть змогу лікареві спілкуватися з родичами потерпілого на науково обґрунтованих засадах, а рідним потерпілого — бути готовими до майбутнього та давати згоду на застосування нових, ризикованих методів лікування, що можуть спричинити побічні реакції [5, 6]. Настання ери персоналізованої медицини потребує ідентифікації хворих, стан яких, завдяки вчасно ви-

явленому ризику несприятливих наслідків, потребує застосування індивідуалізованої, більш інтенсивної, в тому числі ранньої, реабілітації [7]. Ефективні методи прогнозування наслідків ЧМТ корисні для організаторів охорони здоров'я, оскільки дозволять порівнювати реальні результати лікування з прогнозованими [5]. Так само, у галузі клінічних досліджень прогнозовані результати ЧМТ можна використовувати для порівняння під час випробування нових лікарських засобів і методів лікування [8, 9].

Проте, на думку багатьох дослідників, сучасні методи прогнозування наслідків ЧМТ, зокрема, такі як ШКГ або калькулятори прогнозу IMPACT та CRASH, мають певні недоліки й обмеження [5, 6, 8–12]. Це свідчить про необхідність подальшого пошуку інших, більш точних і надійних, інструментів прогнозування перебігу травматичного ушкодження головного мозку. Сьогодні більшість фахівців у галузі нейропатології вважають, що наступним кроком щодо поліпшення ефективності прогнозування стане впровадження й оцінка ефективності визначення біохімічних біомаркерів ЧМТ, зокрема, маркера ушкодження нейронів убиквітин-С-кінцевої гідролази L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1, UCH-L1). За даними літератури,

рання поява UCH-L1 у периферійній крові при ЧМТ супроводжує такі процеси гострої фази ушкодження, як кровотеча, механічний розрив клітин, активація протеази кальпаїну, відображає об'єм ушкодження популяції нервових клітин і ступінь порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [13].

Визначення біохімічних біомаркерів ЧМТ дозволяє не тільки більш точно прогнозувати наслідки ушкодження, а й одержувати додаткову інформацію про особливості його патогенезу, визначати показання до проведення нейровізуалізації за легкої або сумнівної ЧМТ, діагностувати внутрішньочерепну травму за умови, коли нейровізуалізація неможлива, зокрема, у віддалених місцевостях, в екстремальних умовах, під час бойових дій [5, 7]. Більш докладно можливості застосування біохімічних біомаркерів, зокрема, білка UCH-L1, в прогнозуванні наслідків ЧМТ наведені нами раніше [14].

Все зазначене зумовлює своєчасність та актуальність дослідження, спрямованого на вивчення можливостей визначення вмісту біомаркера UCH-L1 у прогнозуванні перебігу й наслідків ушкодження у потерпілих за тяжкої ЧМТ.

Мета дослідження — вивчити можливості визначення вмісту в сироватці крові біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 та білка S100B в прогнозуванні наслідків тяжкої ЧМТ.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років, у середньому (40,73±14,62) року, з тяжкою ЧМТ різного походження з оцінкою її наслідків. Жінок було 7 (7,2%), чоловіків — 65 (92,8%). Хворих лікували в нейрохірургічному відділенні Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Обстеження пацієнтів, встановлення клінічного діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показань до хірургічного втручання здійснювали за Протоколами надання медичної допомоги при ЧМТ, затвердженими Наказом МОЗ України № 380 від 25.04.06 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «нейрохірургія». Також принципи лікувально-діагностичного процесу в цілому відповідали міжнародно визначним «Рекомендаціям з ведення пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою» (Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, The Congress of Neurological Surgeons, 2007). Дослідження схвалене комісіями з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

У дослідження включені пацієнти з клінічними ознаками тяжкої ізольованої ЧМТ (8 балів і менше за ШКГ), госпіталізовані впродовж 1-ї доби після травми, що давало змогу взяти кров для визначення концентрації біомаркера ЧМТ білка UCH-L1 у сироватці в 1-шу добу після травми; без поєднаної травми, зокрема, супутніх ушкоджень м'яких тканин (крім м'яких тканин голови); за можливості фіксації в 1-шу добу клінічних, комп'ютерногографічних і лабораторних показників, що застосовують в калькуляторі прогнозу IMPACT, тобто, даних, що використовують в дослідженнях з прогнозування наслідків ЧМТ і мають найбільшу прогностичну значущість (вік, руховий компонент ШКГ, реакція зіниць на світло, наявність ознак гіпоксії, артеріальна гіпотензія, можливість безсумнівно діагностувати дифузне або вогнищеве ушкодження головного мозку

відповідно до критеріїв класифікації ЧМТ Маршала; наявність субарахноїдального крововиливу за даними КТ; наявність епідурального об'ємного утворення (гематоми) за даними КТ; концентрація глюкози в крові; концентрація гемоглобіну в крові).

У дослідження не включали пацієнтів, законні представники яких відмовилися брати участь у дослідженні; за наявності травматичних екстракраніальних ушкоджень, крім травми м'яких тканин голови; виражених супутніх захворювань (серцево-судинної системи, нирок, печінки в стадії декомпенсації); за неможливості взяти кров для молекулярно-біологічного дослідження протягом 1-ї доби після травми.

Пацієнти залежно від результатів лікування та наслідків для здоров'я, через 6 міс розподілені на 4 групи за ШНГ: I — «смерть» (1 бал за ШНГ) — 36 потерпілих, яким не вдалося врятувати життя і які померли внаслідок травми; II — «значна інвалідизація» (3 бали за ШНГ) — 8 потерпілих, у яких залишились значні неврологічні ушкодження; III — «помірна інвалідизація» (4 бали за ШНГ) — 18 пацієнтів, у яких неповністю відновлена працездатність; IV — «відновлення» (5 балів за ШНГ) — 10 пацієнтів, які після проведеного лікування повернулися до повноцінного життя.

Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білка UCH-L1 у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва "Sigma-Aldrich", США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) порівнювали з відповідними даними у 10 умовно здорових донорів, віком від 27 до 51 років, жінок — 3 (30%), чоловіків — 7 (70%). Білок UCH-L1 у сироватці крові донорів не виявлений, що підтверджує інформацію в літературі про високу специфічність цього маркера ушкодження нейронів. Це дало змогу не проводити статистичних порівнянь з контрольною групою (умовно здоровими донорами).

Оцінювали кореляцію наслідків ЧМТ з отриманими в 1-шу добу значеннями сироваткової концентрації UCH-L1.

Як референтний метод прогнозування наслідків ЧМТ застосовували калькулятор прогнозу IMPACT, що працює онлайн за інтернет-адресою <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc#calcreults>. Порівняння ефективності прогнозу за допомогою калькулятора IMPACT та визначення вмісту UCH-L1 не входило в завдання цієї публікації.

Електронну базу первинних даних створено за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Аналіз даних проведений з використанням ліцензійного пакета статистичного аналізу Stata 12.

Результати дослідження. UCH-L1 у сироватці крові виявлений у 1-шу добу в усіх потерпілих за ізольованою тяжкою ЧМТ. Концентрація UCH-L1 становила від 0,8 нг/мл у пацієнта, у якого досягнуте відновлення через 6 міс після травми (5 балів за ШНГ) до 63,0 нг/мл — у хворого, який помер (1 бал за ШНГ). У середньому (**табл. 1**), рівень UCH-L1 у сироватці крові становив (40,28±8,96) нг/мл у хворих, які померли (1 бал за ШНГ), (21,74±3,92) нг/мл — у потерпілих за значної інвалідизації через 6 міс після травми (3 бали за ШНГ), (12,47±2,6) нг/мл — у пацієнтів за помірної інвалідизації через 6 міс після травми (4 бали за ШНГ), (1,48±0,62) нг/мл — у пацієнтів, у яких досягнуте відновлення у ті самі строки (5 балів за ШНГ). Встановлена суттєва (статистично значуща, $p < 0,0001$) різниця між групами залежно від наслідків травми, зокрема, значне підви-

щення рівня у сироватці крові UCH-L1 у пацієнтів за несприятливих наслідків травми.

При аналізі одержаних даних також відзначена різниця рівня показника UCH-L1 у сироватці крові в 1-шу добу після травми між пацієнтами за дифузною та вогнищевою ушкодження за критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала в межах кожної групи хворих. Зокрема, у хворих, які померли, (1 бал за ШНГ) концентрація UCH-L1 становила у середньому $(37,21 \pm 5,94)$ нг/мл — за вогнищевої травми та $(51,03 \pm 9,82)$ нг/мл — за дифузною ушкодження головного мозку ($p=0,0001$); у потерпілих за значної інвалідації (3 бали за ШНГ) — відповідно $(21,0 \pm 3,59)$ та $(26,9 \pm 0)$ нг/мл ($p=0,0001$); за помірної інвалідації через 6 міс після травми (4 бали за ШНГ) — $(11,52 \pm 2,12)$ та $(14,92 \pm 2,22)$ нг/мл ($p=0,0001$); при відновленні через 6 міс після травми (5 балів за ШНГ) — $(1,12 \pm 0,23)$ та $(2,03 \pm 0,65)$ нг/мл ($p=0,0001$).

Таким чином, результати дослідження свідчили про достовірне підвищення рівня білка UCH-L1 в крові хворих за тяжкої ЧМТ, вираженість якого залежала від виду ушкодження (вогнищеве або дифузне). Така різниця є статистично значущою як за параметричним (ANOVA), так і непараметричним (Kruskal-Wallis test) критерієм, що дозволило зробити висновок про наявність зв'язку між типом ушкодження, і, відповідно, особливостями його патогенезу та ступенем підвищення у сироватці рівня UCH-L1 у 1-шу добу після ЧМТ. Ці результати відповідають даним літератури. Біомаркери ушкодження нейронів, до яких належить UCH-L1, є показниками переважно дифузної травми головного мозку. Це зумовлене тим, що дифузне ушкодження внаслідок травми прискорення-уповільнення характеризуються первинним порушенням мембран нейронів, змінами іонного гомеостазу і швидкою деградацією цитоскелету нейронів і клітинних органел. Ці зміни супроводжуються порушеннями проникності

ГЕБ і швидкою появою в крові нейрональних маркерів, зокрема, UCH-L1 [15–17].

Для подальшого аналізу прогностичних можливостей показника UCH-L1 ми застосували підхід, що найчастіше використовують в подібних дослідженнях. За даними ШНГ, пацієнти розподілені на дві групи: ті, які померли (1 бал за ШНГ), і ті, які вижили (2–5 балів за ШНГ). Порівняння концентрації біохімічних біомаркерів ЧМТ у цих пацієнтів дозволяє оцінити ефективність показників як інструментів прогнозування смерті або виживання хворого. Іншим варіантом розподілу пацієнтів є виділення таких груп — з несприятливими наслідками — смерть, вегетативний стан, тяжка інвалідація (1–3 бала за ШНГ), та з сприятливими наслідками — помірної інвалідація, відновлення (4–5 балів за ШНГ). При цьому оцінювали прогностичну ефективність показника щодо ймовірності виникнення несприятливих або сприятливих наслідків ЧМТ у конкретного хворого.

При дослідженні рівня UCH-L1 у сироватці крові хворих, які померли, і тих, які вижили (**табл. 2**), встановлено, що у потерпілих, які померли, цей показник перевищував такий у тих, які вижили, втричі і становив у середньому відповідно $(40,24 \pm 9,82)$ та $(13,03 \pm 9,53)$ нг/мл ($p=0,0001$). Ця різниця статистично значуща як при оцінці з використанням параметричного (t-test), так і непараметричного (Mann-Whitney test) критерію. Ці результати в цілому відповідають даним, одержаним іншими дослідниками.

У **табл. 3** показано середню концентрацію UCH-L1 в 1-шу добу після травми у сироватці крові пацієнтів за несприятливих або сприятливих наслідків ЧМТ. У хворих за несприятливих наслідків травми цей показник перевищував такий за сприятливих наслідків у 3,3 рази і становив у середньому відповідно $(36,53 \pm 11,86)$ та $(10,96 \pm 9,52)$ нг/мл ($p=0,0001$). Як і при оцінці за критерієм смерті/виживання, одержана різниця ста-

Таблиця 1. Вміст UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми за даними ШНГ

Групи за ШНГ	Смерть		Значна інвалідація		Помірна інвалідація		Відновлення	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Вогнищеве ушкодження	28	$37,21 \pm 5,94$	7	$21 \pm 3,59$	13	$11,52 \pm 2,12$	6	$1,12 \pm 0,23$
Дифузне ушкодження	8	$51,03 \pm 9,82$	1	$26,9 \pm 0$	5	$14,92 \pm 2,22$	4	$2,03 \pm 0,65$
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	$40,28 \pm 8,96$	8	$21,74 \pm 3,92$	18	$12,47 \pm 2,6$	10	$1,48 \pm 0,62$
Оцінка p (ANOVA) ²	F=125,12, p<0,0001							

Примітка. Різниця показників статистично значуща у порівнянні з такою: ¹ — за вогнищевого та дифузною ушкодження; ² — за різних наслідків травми; А — кількість хворих; Б — вміст білка, нг/мл ($M \pm m$).

Таблиця 2. Вміст UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від її наслідків (за критерієм смерті/виживання)

Пацієнти	Кількість пацієнтів	UCH-L1, нг/мл ($M \pm m$)
Які померли	34	$40,24 \pm 9,82$
Які вижили	38	$13,03 \pm 9,53$
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

Таблиця 3. Вміст UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів	UCH-L1, нг/мл ($M \pm m$)
За несприятливих наслідків	42	$10,96 \pm 9,52$
За сприятливих наслідків	30	$36,53 \pm 11,86$
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

тистично значуща як за параметричним (t-test), так і непараметричним (Mann-Whitney test) критерієм. Слід зазначити, що виявлені закономірності, як і при розподілі пацієнтів за критерієм смерть/виживання, цілком відповідали тенденціям, описаним у літературі.

У подальшому нами створено індивідуальну прогностичну модель наслідків тяжкої ЧМТ. Її метою було прогнозування ймовірного перебігу травми на основі аналізу індивідуальних показників біохімічних біомаркерів крові потерпілого. Для оцінки дискримінаційної спроможності моделі, тобто, її здатності стратифікувати пацієнтів за прогностичними критеріями смерть/виживання та несприятливих/сприятливих наслідків ЧМТ, застосований метод ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic), що передбачав аналіз ROC-кривих або *кривих помилок* з обчисленням площі під кривою (Area Under the Curve — AUC) та визначенням *оптимальної точки відсічення* (optimal cut-off value), у вітчизняній літературі — *граничного, або порогового, значення*. Цей показник характеризує таке значення біохімічного біомаркера в 1-шу добу після травми, перевищення якого в конкретного пацієнта дозволяє прогнозувати з найбільшою прогностичною точністю (чутливістю та специфічністю) його перехід до групи з гіршим наслідком через 6 міс після травми (групи тих, які померли — при стратифікації хворих за критерієм смерть/виживання або несприятливих наслідків — при аналізі за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків ЧМТ).

Суть методу ROC-аналізу з адаптацією до особливостей нашого дослідження можна пояснити на основі його характеристики [18]. Автори розробили прогностичну модель оцінки летальності та функціонального відновлення після важкого і вкрай важкого інсульту. Метод передбачає побудову графіка чутливості-специфічності, де кожній точці відповідає одне з можливих значень предиктора (концентрації біомаркера). Практичним завданням є визначення рівня біомаркера у сироватці крові в 1-шу добу після травми, що свідчить про потенційно несприятливий наслідок ЧМТ. Під час обрання порогового значення слід знайти оптимальний баланс між чутливістю (спроможність виявляти пацієнтів з потенційно несприятливим наслідком без хибно-негативних результатів) та специфічністю (відсутність хибно-позитивних результатів) предиктора. Якщо взяти високе порогове значення, наприклад, максимальний рівень UCH-L1 у сироватці крові, у нашому дослідженні — 63 нг/мл, чутливість буде наближатися до 100%, проте, специфічність буде низькою, оскільки при концентрації UCH-L1 менше 63 нг/мл у багатьох хворих прогноз також буде несприятливим. Зворотну ситуацію спостерігатимемо за низького рівня UCH-L1, наприклад, за мінімального показника, у нашому дослідженні 0,9 нг/мл. Оптимальним пороговим значенням буде 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 здатність предиктора. Максимальним значенням AUC

є 1. Для оцінки значень AUC застосовують експертну шкалу, за якою інтервал AUC 0,9–1,0 вважають відмінним, 0,8–0,9 — дуже хорошим, 0,7–0,8 — хорошим, 0,6–0,7 — середнім, 0,5–0,6 — незадовільним.

Результати оцінки прогностичної значущості рівня UCH-L1 у сироватці крові за критерієм смерть/виживання представлені на **рис. 1** і в **табл. 4**.

Результати ROC-аналізу свідчать, що визначення концентрації у сироватці білка UCH-L1 є чутливим і специфічним методом прогнозування смерті потерпілих за тяжкої ЧМТ. Порогове значення цього показника (cut-off value), при перевищенні якого спостерігають достовірне збільшення летальних наслідків, становило 29,5 нг/мл. Площа під ROC-кривою 0,979, чутливість моделі — 91,2%, специфічність — 94,7%.

Результати оцінки прогностичної значущості рівня UCH-L1 у сироватці крові за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків представлені на **рис. 2** і в **табл. 5**. Як і при прогнозуванні смерті або виживання потерпілих після тяжкої ЧМТ, дослідження рівня у сироватці білка UCH-L1 в 1-шу добу після травми виявилось чутливим і специфічним методом прогнозування несприятливих (1–3 бали за ШНГ) або сприятливих (4–5 балів за ШНГ) наслідків у потерпілих за тяжкої ЧМТ. Порогове значення цього показника (cut-off value), при перевищенні якого спостерігають достовірне збільшення частоти несприятливих наслідків, становило 15,2 нг/мл. Площа під ROC-кривою 0,958, чутливість моделі — 100%, специфічність — 86,7%.

Слід зазначити, що в деяких спостереженнях (за високого й низького рівня UCH-L1 у сироватці крові)

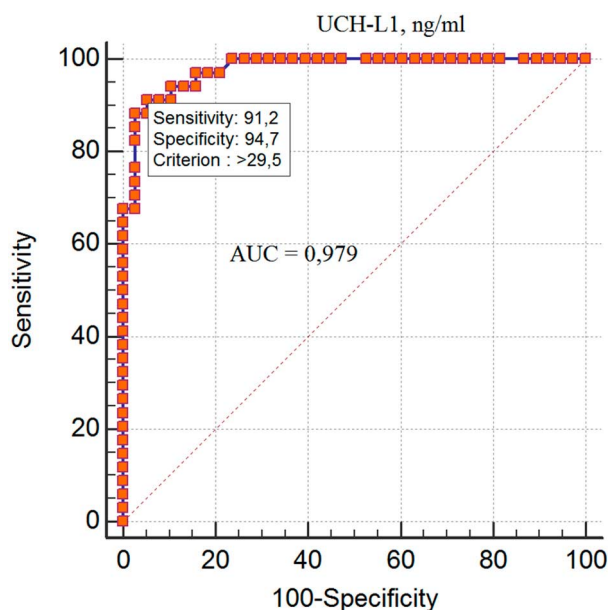


Рис. 1. Чутливість і специфічність визначення вмісту UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми у прогнозі наслідків травми за критерієм смерть/виживання (порогове значення понад 29,5 нг/мл).

Таблиця 4. Порогове значення вмісту UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм смерть/виживання)

Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	Діагностична точність, % (95% ДІ)	Оцінка адекватності моделі
UCH-L1, нг/мл	Понад 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

біохімічні показники точно відображали наслідки травми, у той час як прогноз, обчислений за даними клінічних, інструментальних та лабораторних показників, не повною мірою відповідав результатам ШНГ через 6 міс після травми.

Наводимо клінічне спостереження пацієнтки за високого рівня UCH-L1 у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ.

Потерпіла Д., 56 років, доставлена машиною швидкої допомоги з роботи (виробнича травма), де виникло ушкодження голови внаслідок падіння з драбини висотою близько 2 м. Під час госпіталізації в прийнятному відділенні відзначено, що потерпіла 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 у диханні, неболісний при пальпації. За даними огляду чергових хірурга й анестезіолога, ознаки травми органів грудної та черевної порожнини не виявлені. У потиличній ділянці забійна рана м'яких тканин. Черговий нейрохірург встановив діагноз: відкрита ЧМТ, забій головного мозку, забійна рана потиличної ділянки. Здійснено первинну хірургічну обробку рани. Потерпіла госпіталізована до реанімаційно-анестезіологічного відділення. Слід зазначити, що під час оцінки прогнозу в перші години після госпіталізації за допомогою калькулятора ІМПАСТ дані не можна вважати поганими за відносно задовільних клінічних, комп'ютернотомографічних і лабораторних показників стану пацієнтки (виконання інструкцій, реакція обох зіниць на світло, відсутність гіпоксії, дифузне ушкодження IV типу, субарахноїдальний крововилив за даними КТ, відсутність епідурального крововиливу, вміст глюкози в крові 7,0 ммоль/л, гемоглобін — 120 г/л). Прогноз калькулятора ІМПАСТ відносно ймовірності смерті й несприятливого наслідку відповідно 23 і 37% — при використанні центральної моделі калькулятора, 37 і 50% — розширеної моделі (клінічні дані + КТ), 21 і 40% — лабораторної моделі калькулятора ІМПАСТ (клінічні дані + КТ + деякі дані лабораторних досліджень).

Через 6 год після госпіталізації під час огляду черговий терапевт відзначив, що за формальних ознак свідомості з'явилася неадекватність поведінки. У подальшому стан пацієнтки стрімко погіршувався. Нейрохірург констатував тяжкий стан, кому II. Зіниці D=S, помірно розширені, фотореакції та корнеальні рефлекси пригнічені. На больові подразники не реагує. Рухова активність у кінцівках відсутня. Позитивний симптом Бабінського ліворуч. Гемодинаміка нестабільна з тенденцією до зниження артеріального тиску (АТ). За даними КТ головного мозку виявлені множинні дрібні контузійні крововиливи переважно в правих лобовій, тім'яній та скроневій частках, набряк головного мозку. Через відсутність локальної гематоми з вираженим мас-ефектом показання до виконання нейрохірургічного втручання не встановлені. Проведене біохімічне дослідження біомаркерів ЧМТ. Концентрація UCH-L1 у сироватці крові становила 60,5 нг/мл (одне з найбільших значень у нашому дослідженні). Такий рівень

UCH-L1 суттєво перевищував встановлені нами порогові значення як щодо прогнозу смерті хворого (29,5 нг/мл), так і несприятливих наслідків (15,2 нг/мл).

У подальшому (13 год після госпіталізації) стан хворої був вкрай тяжким, кома II-III. Відзначені апноія, арефлексія. Проведена штучна вентиляція легень. Пульс 120 за 1 хв. Нестабільність гемодинаміки: АТ 70–100/40 мм рт. ст. підтримували шляхом внутрішньовенної інфузії вазопресорів (дофамін). Заходи інтенсивної терапії та реанімації виявилися неефективними, стан хворої погіршувався, через 57 год після госпіталізації вона померла.

Аналізуючи наведене клінічне спостереження, зупинимось на кількох моментах. Високий рівень UCH-L1 відображував тяжкість ушкодження головного мозку, стану хворої, перебіг хвороби, що характеризувався стрімким погіршенням, і, зрештою, наслідок травми — смерть. Такий високий рівень UCH-L1 є показником негативного прогнозу за даними усіх досліджень при ЧМТ, так само як і за результатами нашого статистичного аналізу. З іншого боку, за клінічними даними пацієнтка належала до категорії потерпілих, яких в нейроtraumatологічній літературі називають «хворі, які говорять і погіршуються (patients who talk and deteriorate)» або «хворі, які говорять і вмирають (patients who talk and die)». За повідомленнями інших авторів [14], така висока концентрація UCH-L1 виникає в найгострішому періоді тяжкої ЧМТ, зокрема, вже протягом першої години. Вважаємо, що вдосконалення визначення вмісту біомаркерів ЧМТ в периферійній

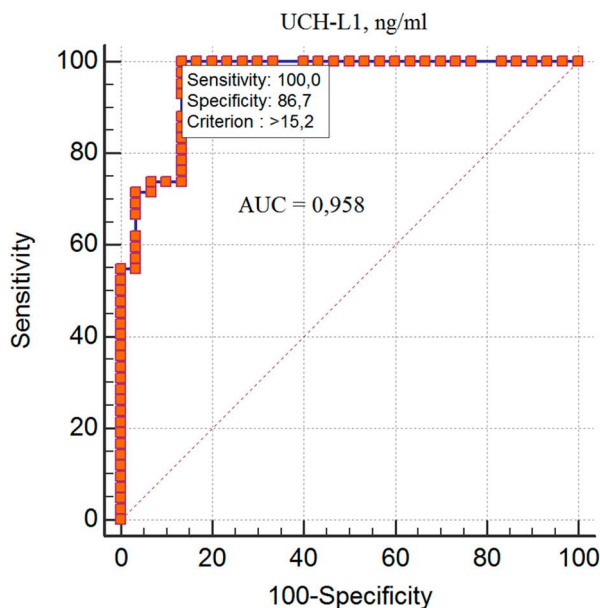


Рис. 2. Чутливість і специфічність визначення вмісту UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми щодо прогнозу наслідків травми за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків (порогове значення понад 15,2 нг/мл).

Таблиця 5. Порогове значення вмісту UCH-L1 у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Показник	Порогове значення	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	Діагностична точність, % (95% ДІ)	Оцінка адекватності моделі
UCH-L1, нг/мл	Понад 15,2	100 (91,6–100)	86,7 (70,3–94,7)	94,4 (86,6–97,8)	AUC=0,958 P<0,0001

крові, зокрема експрес-методів їх діагностики допоможе своєчасно діагностувати тяжке ушкодження головного мозку, приділити таким хворим більшу увагу та застосувати більш інтенсивні персоналізовані лікувальні підходи.

В іншому клінічному спостереженні у пацієнта відзначений низький рівень UCH-L1 у 1-шу добу після ЧМТ.

Хворий А., 29 років, травма голови виникла при падінні з висоти власного зросту, перед тим вживав алкоголь. Перебував вдома, був контактний. Приблизно через 14 год стан погіршився, втратив свідомість, доставлений у стаціонар машиною швидкої допомоги. Під час госпіталізації алкоголь в крові не виявлений. Огляд нейрохірурга: стан тяжкий. 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 у диханні, неболісний при пальпації. Неврологічно: кома, на больові подразники реагує нецілеспрямованими рухами (патологічне згинання). Періодично виникає психомоторне збудження. Зіниці D=S, фотореакції пригнічені, розбіжна косоокість. Обличчя симетричне. Сухожилльні й періостальні рефлекси D=S, пожвавлені. Симптом Бабінського сумнівний ліворуч. Менінгеальні симптоми негативні.

Клінічний діагноз: закрита ЧМТ, забій головного мозку, двобічна субдуральна гематома, перелом склепіння черепа, садна, забої м'яких тканин обличчя. Розпочато підготовку до операції видалення гематоми. Взята кров для визначення біохімічних біомаркерів ЧМТ. Концентрація UCH-L1 у сироватці крові становила 0,8 нг/мл (найнижче значення у нашому дослідженні). Такий рівень UCH-L1 був значно меншим за встановлені нами порогові значення як щодо прогнозу смерті хворого (29,5 нг/мл), так і несприятливих наслідків (15,2 нг/мл), що свідчило про високу вірогідність сприятливих наслідків.

Прогноз калькулятора IMPACT щодо ймовірності смерті та несприятливого наслідку у пацієнта становив 48 і 72% — при використанні центральної моделі калькулятора, 38 і 65% — розширеної моделі (клінічні дані + КТ), 24 і 49% — лабораторної моделі IMPACT (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані). Цей прогноз обчислений на підставі аналізу таких клінічних, комп'ютерногомографічних 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 за даними КТ, вміст глюкози в крові 7,5 ммоль/л, гемоглобін 162 г/л. Одержані дані свідчили про високу вірогідність несприятливого наслідку ЧМТ у цього пацієнта.

Виконано операцію — двобічну краніектомію, видалення двобічних субдуральних гематом. Під час операції евакуйовано по 35 см³ згортків крові в обох скроневих ділянках. Після видалення гематом відзначено пульсацію мозку. Після операції спостерігали позитивну динаміку. На тлі психомоторного збудження порушення свідомості регресувало до ступеня приглушення, пацієнт почав виконувати прості інструкції, вимовляти прості фрази. Вогнищеві симптоми відсутні, менінгеальні — помірно виражені. У подальшому стан пацієнта поступово покращувався. Через 3 тиж після травми пацієнт активний в межах палати й відділення («самостійно сідає, встає»). Свідомість ясна, доступний контакту. Зіниці D=S, спонтанний

горизонтальний ністагм — поодинокі поштовхи, слабкість конвергенції. Обличчя симетричне. Сухожилльні й періостальні рефлекси D=S, патологічні неврологічні знаки відсутні. Сумнівний двобічний симптом Керніга. Пацієнт виписаний у відносно задовільному стані для продовження лікування у невролога за місцем проживання. Наслідок травми, визначений за ШНГ через 6 міс після госпіталізації, відповідав відновленню.

Отже, результат дослідження біохімічного біомаркера ЧМТ білка UCH-L1 виявився в цьому спостереженні більш точним предиктором наслідку ушкодження головного мозку, ніж загальноприйняті, насамперед, клінічні, критерії. Загрозливий клінічний стан пацієнта був спричинений гострим стисненням головного мозку двобічною субдуральною гематомою. Проте, відносно великий об'єм крововиливів з обох боків, їх швидке повне видалення, відсутність важкого забою з ушкодженням речовини головного мозку зумовили позитивний клінічний перебіг травми. Відсутність значного дифузного та вогнищового ушкодження головного мозку підтверджена як значеннями біомаркерів ЧМТ у периферійній крові, так і наявністю «світлого проміжку», упродовж якого пацієнт перебував у ясній свідомості.

Обговорення результатів. Прогнозування наслідків ЧМТ можливе шляхом визначення концентрації біохімічних біомаркерів, зокрема, UCH-L1, у сироватці крові в 1-шу добу після тяжкої ЧМТ. Цей білок з'являвся в периферійній крові всіх потерпілих за тяжкої ЧМТ у нашому дослідженні, ступінь підвищення його рівня відображав наслідки травми, визначені за ШНГ через 6 міс після госпіталізації. Це підтверджує висловлене багатьма дослідниками припущення, що UCH-L1 є раннім предиктором клінічних наслідків ЧМТ. При цьому такий аналіз застосовували шляхом звичайного взяття крові у тяжко хворих, що дозволяє при розробці відповідних експрес-тестів визначати тяжкість травми і прогноз на місці пригоди або за неможливості проведення нейровізуалізації (віддалена від лікувальних закладів місцевість, надзвичайні ситуації, бойові дії). За подібних обставин сортування пацієнтів і визначення індивідуальної лікувальної тактики набуває суттєвого значення.

Оскільки за даними літератури, UCH-L1 є високоспецифічним маркером ушкодження нейронів, дані нашого дослідження свідчать, що у пацієнтів з високими його значеннями в сироватці крові нейрональне ушкодження було суттєвим і робило значний внесок у тяжкість їх клінічного стану та наслідки травми. У той же час, при стратифікації пацієнтів за КТ-класифікацією ЧМТ Маршала, у більшості з них (54 з 72) виявлені вогнищеві ушкодження. Це свідчило про те, що біохімічні біомаркери можуть більш точно відображати патофізіологічні особливості ЧМТ порівняно з існуючими сьогодні шкалами та засобами прогнозування.

Результати нашого дослідження в цілому підтверджують дані інших авторів щодо діагностичних і прогностичних можливостей визначення біомаркера UCH-L1 за тяжкої ЧМТ.

Зокрема, J.Y. Lee і співавтори [19] показали, що концентрація у сироватці цього білка за тяжкої ЧМТ (3–5 балів за ШКГ), визначена під час госпіталізації, достовірно перевищувала цей показник у потерпілих за легкої травми (13–15 балів за ШКГ) у 439,1 разу і становила у середньому відповідно 35,13 і 0,08 нг/мл. При аналізі наслідків травми автори відзначали, що рівень UCH-L1 становив у середньому 92,91 нг/мл — у пацієнтів, які померли, та 1,47 нг/мл — у тих, які

вижили. Порогове значення UCH-L1 за несприятливих наслідків ЧМТ становило 0,96 нг/мл (чутливість 78%, специфічність — 96%). L. Pora і співавтори [20] відзначили, що за тяжкої ЧМТ (ШКГ 8 балів і менше) концентрація білка UCH-L1 була ще більшою у спинномозковій рідині шлуночків мозку, перевищуючи у середньому 150 нг/мл — у хворих, які померли, у тих, які вижили, вона не перевищувала 100 нг/мл.

У потерпілих з ЧМТ, які перебували в комі, E. Czeiter і співавтори [5] відзначали, що рівень UCH-L1 у сироватці крові після госпіталізації становив від 0,026 до 19,773 нг/мл, у середньому 2,551 нг/мл. До кінця 1-ї доби після травми цей показник зменшувався і становив від 0,025 до 11,370 нг/мл, у середньому 1,698 нг/мл. При цьому порогове значення в прогнозуванні летальності через 6 міс після травми становило 1,279 нг/мл (чутливість 61,9%, специфічність — 87,5%). Автори дійшли висновку, що їх попередні дані підкреслюють значні можливості визначення біохімічних біомаркерів у прогнозуванні наслідків ЧМТ, такі дослідження, поряд з загальноприйнятими методами (калькуляторами прогнозу ЧМТ), значно підвищують ефективність комплексного прогнозування. Ми спробуємо пояснити одержані нами більш високі середні значення рівня UCH-L1 і порогові значення для прогнозування летальності й несприятливих наслідків ЧМТ.

У 2015 р. J. Li і співавтори [21] опублікували систематичний огляд і мета-аналіз робіт з вивчення концентрації у сироватці UCH-L1 як біомаркера ЧМТ. Для опрацювання було відібрано 11 обсерваційних досліджень, у тому числі 9 випадок-контроль і 2 випадок-перехресних досліджень, що включали 1138 потерпілих з ЧМТ і 1373 пацієнтів контрольної групи. Мета-аналіз проведений у 5 дослідженнях випадок-контроль, що включали 673 потерпілих з ЧМТ, і 1004 контрольні аналізи. Автори дійшли висновку, що рівень UCH-L1 у сироватці крові значно підвищувався у потерпілих при ЧМТ, що підтвердило роль цього білка як біомаркера травматичного ушкодження головного мозку. Проаналізовані дослідження, проведені у потерпілих за тяжкої та легкої ЧМТ, вміст UCH-L1 у сироватці крові у 1-шу добу після травми становив від 0,7–2,0 до 44,5 нг/мл.

Вважаємо за потрібне окремо пояснити високу достовірність виявлених нами змін рівня UCH-L1 залежно від наслідків травми, а також високу чутливість і достовірність порогових значень показника щодо прогнозування летальних і несприятливих наслідків. На нашу думку, причиною цього є встановлені нами суворі критерії включення у дослідження. По-перше, ми включали у дослідження потерпілих з ізольованою ЧМТ і не включали потерпілих з поєднаною травмою, навіть за супутнього ушкодження м'яких тканин (крім м'яких тканин голови). По-друге, у дослідження включали потерпілих, у яких були наявні всі клінічні, комп'ютернотомографічні і лабораторні показники, що застосовують в калькуляторі прогнозу IMPACT. По-третє, у дослідження включали потерпілих, у яких можна було безсумнівно діагностувати дифузне або вогнищеве ушкодження головного мозку відповідно до критеріїв КТ-класифікації ЧМТ Маршала. Все це підвищувало результативність діагностики, сприяло ретельному відбору хворих з діагнозом тяжкої ізольованої ЧМТ і унеможливило включення пацієнтів з неуточненими або сумнівними даними, наприклад, порушенням свідомості нетравматичного ґенезу. Впевнені, що подальші дослідження дозволять розробити методики з

застосуванням біохімічних біомаркерів, що забезпечать диференціювання ЧМТ і прогнозування її наслідків на тлі супутніх ушкоджень і захворювань.

Результати дослідження впроваджені в роботу нейрохірургічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова та відділення нейротравми Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України м. Києва.

Висновок. Визначення концентрації біомаркера ушкодження нейронів білка UCH-L1 в сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ в 1-шу добу після травми дозволяє з високою ефективністю прогнозувати наслідки травми через 6 міс після неї. У потерпілих за тяжкої ізольованої ЧМТ, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану, перевищення рівня UCH-L1 у сироватці крові порогового значення 29,5 нг/мл дозволяло з високою вірогідністю прогнозувати смерть хворого (чутливість моделі 91,2%, специфічність — 94,7%). Перевищення концентрації білка UCH-L1 у сироватці крові в 1-шу добу після тяжкої ЧМТ порогового значення 15,2 нг/мл з високою вірогідністю свідчило про виникнення через 6 міс після травми несприятливих наслідків, зокрема, смерті та тяжкої інвалідизації (чутливість моделі 100%, специфічність — 86,7%).

Список літератури

1. Лехан В.М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В.М. Лехан, А.П. Гук // Україна. Здоров'я нації. — 2010. — №2. — С.7–14.
2. Glucocorticoids aggravate retrograde memory deficiency associated with traumatic brain injury in rats / X. Chen, K.L. Zhang, S.Y. Yang, J.F. Dong, J.N. Zhang // J. Neurotrauma. — 2009. — V.26, N2. — P.253–260.
3. Langlois I. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths / I. Langlois, W. Rutland-Brown, K. Thomas. — Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention, and Control, 2005.
4. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury / S.T. Fujimoto, L. Longhi, K.E. Saatman, V. Conte, N. Stocchetti, T.K. McIntosh // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2004. — V.28, N4. — P.365–378.
5. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator / E. Czeiter, S. Mondello, N. Kovacs [et al.] // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29. — P. 1770–1778.
6. Multivariate outcome prediction in traumatic brain injury with focus on laboratory values / D.W. Nelson, A. Rudehill, R.M. MacCallum, A. Holst, M. Wanecek, E. Weitzberg, B.M. Bellander // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N17. — P.2613–2624.
7. Lo T.M. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma / T.M. Lo, P.A. Jones, R.A. Minns // J. Neurotrauma. — 2012. — V.29, N12. — P.2139–2145.
8. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients / P. Perel, M. Arango, T. Clayton, P. Edwards, E. Komolafe, S. Pocock, I. Roberts, H. Shakur, E. Steyerberg, S. Yutthakasemsunt // Br. Med. J. — 2008. — V.336, N7641. — P.425–429.
9. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics / E. W. Steyerberg, N. Mushkudiani, P. Perel, I. Butcher, J. Lu, G.S. McHugh, G.D. Murray, A. Marmarou, I. Roberts, J.D. Habbema, A.I. Maas // PLoS Med. — 2008. — V.5, N8. — Article e165.
10. Rowley G. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users / G. Rowley, K. Fielding // Lancet. — 1991. — V.337, N8740. — P.535–538.
11. The predictive value of field versus arrival Glasgow Coma Scale score and TRISS calculations in moderate to severe traumatic brain injury / D.P. Davis, J.A. Serrano, G.M. Vilke, M.J. Sise, F. Kennedy, A.B. Eastman, T. Velky, D.B. Hoyt // J. Trauma. — 2006. — V.60, N5. — P.985–990.
12. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies /

- K.E. Saatman, A.C. Duhaime, R. Bullock, A. Maas, A. Valadka, G. Manley // *J. Neurotrauma*. — 2008. — V.25, N7. — P.719–738.
13. Biomarkers track damage after graded injury severity in a rat model of penetrating brain injury / J.S. Zoltewicz, S. Mondello, B. Yang, K.J. Newsom, F. Kobeissy, C. Yao, X.C. Lu, J.R. Dave, D.A. Shear, K. Schmid, V. Rivera, T. Cram, J. Seaney, Z. Zhang, K.K. Wang, R.L. Hayes, F.C. Tortella // *J. Neurotrauma*. — 2013. — V.30, N13. — P.1161–1169.
 14. Білошицький В.В. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування при черепно-мозковій травмі / В.В. Білошицький, О.Я. Кобилецький // *Укр. нейрохірург. журн.* — 2015. — №1. — С.4–15.
 15. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children / R.P. Berger, M.C. Pierce, S.R. Wisniewski, P.D. Adelson, R.S. Clark, R.A. Ruppel, P.M. Kochanek // *Pediatrics*. — 2002. — V.109, N2. — Article E31.
 16. Bramlett H.M. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2004. — V.24, N2. — P.133–150.
 17. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury / S. Mondello, A. Jeromin, A. Buki, R. Bullock, E. Czeiter, N. Kovacs, P. Barzo, K. Schmid, F. Tortella, K.K. Wang, R.L. Hayes // *J. Neurotrauma*. — 2012. — V.29, N6. — P.1096–1104.
 18. Прогностическая модель оценки летальности и функционального восстановления после тяжелого и крайне тяжелого инсульта / И.В. Сидякина, С.В. Царенко, О.Р. Добрушина, И.В. Каледина, А.П. Маневский, Т.В. Шаповаленко, К.В. Лядов // *Неврол. журн.* — 2016. — Т.17, №2. — С.10–14.
 19. A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury / J.Y. Lee, C.Y. Lee, H.R. Kim, C.H. Lee, H.W. Kim, J.H. Kim // *J. Korean Neurosurg. Soc.* — 2015. — V.58, N2. — P.93–100.
 20. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury / L. Papa, C.S. Robertson, K. K. Wang, G.M. Brophy, H.J. Hannay, S. Heaton, I. Schmalfuss, A. Gabrielli, R.L. Hayes, S.A. Robicsek // *Neurocrit. Care*. — 2015. — V.22, N1. — P.52–64.
 21. Serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a biomarker for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis injury / J. Li, C. Yu, Y. Sun, Y. Li // *Am. J. Emerg. Med.* — 2015. — V.33, N9. — P.1191–1196.
 - neu.2012.2468. PMID:22994879.
 7. Lo TY, Jones PA, Minns RA. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma. *J Neurotrauma*. 2010;27(12):2139-45. doi:10.1089/neu.2010.1387. PMID:20858121.
 8. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Pocock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yutthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008;336(7641):425-29. doi:10.1136/bmj.39461.643438.25. PMID:18270239.
 9. Steyerberg E, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD, Maas AI. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *Plos Med*. 2008;5(8):e165. doi:10.1371/journal.pmed.0050165. PMID:18684008.
 10. Rowley G, Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*. 1991;337(8740):535-8. PMID:1671900.
 11. 11 Davis DP, Serrano JA, Vilke GM, Sise MJ, Kennedy F, Eastman AB, Velky T, Hoyt DB. The predictive value of field versus arrival Glasgow Coma Scale score and TRISS calculations in moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2006;60(5):985-90. doi:10.1097/01.ta.0000205860.96209.1c PMID:16688059.
 12. Saatman K, Duhaime A, Bullock R, Maas A, Valadka A, Manley G. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *Journal of Neurotrauma*. 2008;25(7):719-38. doi:10.1089/neu.2008.0586. PMID:18627252.
 13. Zoltewicz JS, Mondello S, Yang B, Newsom KJ, Kobeissy F, Yao C, Lu XC, Dave JR, Shear DA, Schmid K, Rivera V, Cram T, Seaney J, Zhang Z, Wang KK, Hayes RL, Tortella FC. Biomarkers track damage after graded injury severity in a rat model of penetrating brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30(13):1161-9. doi:10.1089/neu.2012.2762. PMID:23409698.
 14. Biloshytsky V, Kobyletsky O. [Possibilities of biochemical biomarkers in prognosis of traumatic brain injury course]. *Ukr Neyrokhir Zh*. 2015;1:4-15. <http://theunj.org/article/view/40970>.
 15. Berger RP, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RS, Ruppel RA, Kochanek PM. Neuron-specific enolase and S100B in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatrics*. 2002;109(2):E31. PMID:11826241.
 16. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):133-50. doi:10.1097/01.WCB.0000111614.19196.04 PMID:14747740.
 17. Mondello S, Jeromin A, Buki A, Bullock R, Czeiter E, Kovacs N, Barzo P, Schmid K, Tortella F, Wang KK, Hayes RL. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012;29(6):1096-104. doi:10.1089/neu.2011.2092. PMID:22165978PMCID: PMC3325554.
 18. Sidyakina IV, Tsarenko SV, Dobrushina OR, Kaledina IV, Manevskiy AP, Shapovalenko TV, Lyadov KV. Prognosticheskaya model otsenki letalnosti i funktsionalnogo vosstanovleniya posle tyazhelogo i krayne tyazhelogo insulta. [The predictive model for estimating mortality and functional recovery after a severe stroke]. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2016; 17(2):10-4. Russian. doi:10.18821/1560-9545-2012-17-2-10-14.
 19. 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;58(2):93-100. doi:10.3340/jkns.2015.58.2.93. PMID:26361523PMCID: PMC4564754.
 20. Papa L, Robertson CS, Wang KK, Brophy GM, Hannay HJ, Heaton S, Schmalfuss I, Gabrielli A, Hayes RL, Robicsek SA. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2015;22(1):52-64. doi:10.1007/s12028-014-0028-2. PMID:25052159
 21. 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 Emerg Med*. 2015;33(9):1191-6. doi:10.1016/j.ajem.2015.05.023. PMID:26087705.

References

1. Lekhan VM, Huk AP. Osoblyvosti epidemiolohiyi cherepno-mozkovoyi travmy v Ukraini [Specifics of traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2010;2:7-14. Ukrainian.
2. Chen X, Zhang KL, Yang SY, Dong JF, Zhang JN. Glucocorticoids aggravate retrograde memory deficiency associated with traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2009; 26(2):253-60. doi:10.1089/neu.2007.0504. PMID:19236166.
3. Langlois JA, Rutland-Brown W. Traumatic Brain Injury in the United States: The Future of Registries and Data Systems. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2005. Available at: https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/future_of_registries-a.pdf
4. Fujimoto ST, Longhi L, Saatman KE, Conte V, Stocchetti N, McIntosh TK. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(4):365-78. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.06.002. PMID:15341032.
5. Czeiter E, Mondello S, Kovacs N, Sandor J, Gabrielli A, Schmid K, Tortella F, Wang KK, Hayes RL, Barzo P, Ezer E, Doczi T, Buki A. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. *J Neurotrauma*. 2012; 29(9):1770-8. doi: 10.1089/neu.2011.2127. PMID:22435839PMCID: PMC3409455.
6. Nelson DW, Rudehill A, MacCallum RM, Holst A, Wanecek M, Weitzberg E, Bellander BM. Multivariate outcome prediction in traumatic brain injury with focus on laboratory values. *J Neurotrauma*. 2012;29(17):2613-24. doi:10.1089/