

УДК 616:831-001.31.-037-07  
DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75821

Дзяк Л.А., Зозуля О.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## ПОЭТАПНАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ИСХОДОВ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Резюме.** Для оптимизации прогнозирования тяжести течения и исходов тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) обследовано 280 пострадавших мужского пола в возрасте от 20 до 60 лет с исходным уровнем нарушения сознания не более 8 баллов по шкале комы Глазго. Оценивали 208 клинических и лабораторно-биохимических признаков. Были выявлены статистически значимые параметры, выступающие в роли биохимических маркеров исхода ТЧМТ: прогестерон и серотонин — в 1-е сутки после ТЧМТ, метгемоглобин — на 3-и сутки, оксигемоглобин — на 5-е, базис-эксцесс, лактат, гистамин и серотонин — на 7-е, окси- и метгемоглобин — на 10-е, лактат, ДОФА — на 14-е. Прогнозирование исходов ТЧМТ проводилось методом математического моделирования на 1-е, 3-и, 5, 7, 10 и 14-е сутки после травмы. В модель прогноза вошли возраст, тяжесть структурного и функционального повреждения головного мозга и наиболее прогностически значимые биохимические маркеры. Модель имела вид линейной дискриминантной функции (ЛДФ), которая рассчитывалась отдельно для каждой группы больных (выживших — ЛДФ<sub>1</sub> и умерших — ЛДФ<sub>2</sub>). Модель была высокодостоверна на всех этапах наблюдения.

**Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, маркеры прогноза, исход.

Количественный рост нейротравмы в мире приобретает характер «скрытой эпидемии» [1]. Наибольшая частота получения ЧМТ приходится на лиц молодого и среднего возраста, а коэффициент смертности увеличивается параллельно возрасту пострадавших [2]. При этом среди мужчин смертность от ЧМТ в 2 раза больше, чем среди женщин. Степень структурного повреждения головного мозга при ЧМТ также выступает общепризнанным критерием прогноза тяжести течения и исхода травматической болезни головного мозга [3]. Социальная значимость ЧМТ определяется и высоким уровнем инвалидизации пострадавших [4]. Так, у двух из трех больных, перенесших ЧМТ (50–80 % наблюдений), проявляются последствия ЧМТ, протекающие с частыми состояниями декомпенсации, временной нетрудоспособности, последующей инвалидности. Поскольку по долгосрочным прогнозам ожидается дальнейшее увеличение ЧМТ — как по частоте, так и по тяжести, вопросы улучшения качества медицинской помощи приобретают первостепенное значение. По мнению многих авторов, одной из важнейших задач, которые приходится решать при организации и проведении лечения пострадавших с ЧМТ, является прогнозирование течения и исходов травматической болезни головного мозга. То есть прогноз при

ТЧМТ оказывает влияние на коррекцию и адекватное динамическое управление лечебно-диагностическим процессом.

**Цель** данного исследования — на основании общепринятых прогностических критериев и выявленных биохимических маркеров построить прогностическую поэтапную модель тяжести течения и исхода ТЧМТ.

### Материалы и методы

Основой работы послужили материалы комплексного клинического обследования, КТ-оценка структурных характеристик головного мозга и ликворосодержащих пространств, а также данные лабораторно-биохимических исследований, которые характеризуют состояние нейрогуморально-гормональных взаимоотношений и обмен  $O_2$  в организме, что позволяет оценить патогенетические особенности ТЧМТ и построить прогностическую модель ее исходов. Для этого обследовано 280 пострадавших мужского

Адрес для переписки с авторами:

Дзяк Людмила Антоновна

E-mail: redact@i.ua

© Дзяк Л.А., Зозуля О.А., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

пола с ТЧМТ, средний возраст которых составлял  $38,2 \pm 4,1$  года.

При построении модели прогноза были введены понятия критериев и маркеров тяжести течения и исходов ТЧМТ. К критериям тяжести течения и исходов ТЧМТ относили степень структурного повреждения головного мозга, исходную тяжесть расстройств сознания и витальных функций, а также возраст больных. В роли маркеров выступали показатели, характеризующие нейрогуморально-гормональные системы и обмен  $O_2$  в организме, уровни АКТГ, кортизола, альдостерона, тиреотропного гормона (ТТГ),  $T_3$ ,  $T_4$ , прогестерона (ПГР), тестостерона, эстрадиола в крови, которые определялись радиоиммунными методами; адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДФМ), ДОФА, серотонина (С), гистамина (Г) в суточной моче. Динамическое содержание отдельных видов гемоглобина (метНб, сульфНб, оксиНб) изучали в одной пробе крови, уровни общего гемоглобина (HbO) и гематокрит (Ht) — по унифицированным методикам. Об уровнях лактата (Л) и пирувата (ПВ) в притекающей и оттекающей от мозга крови судили, определяя их энзимным методом. Кислотно-щелочное состояние,  $pO_2$ ,  $pCO_2$  в притекающей и оттекающей от мозга крови определяли на аппарате ABL-620 («Radiometer», Дания). Полученные данные сравнивали с показателями 30 здоровых добровольцев. Математическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 в среде Windows XP.

О каждом больном были собраны данные, включающие 208 признаков, а именно: возраст, исходные тяжесть состояния и степень расстройств сознания, характер структурного повреждения головного мозга, биохимические показатели на 1-е, 3-и, 5, 7, 10 и 14-е посттравматические сутки и исходы лечения. Эти признаки оценивались как по количественной, так и по интервальной шкале. Число градаций признаков варьировало от 2 до 4. Увеличение градации признака соответствовало росту тяжести состояния пострадавшего. Первичное сжатие информации проводилось при помощи изучения оценки связи предиктных признаков с признаком, характеризующим исход ТЧМТ, при помощи методов параметрического (Пирсона) и непараметрического (Спирмена) корреляционного анализа. В матрице исходных данных оставляли только те признаки, у которых выявляли сильную ( $r > 0,7$ ) или умеренную ( $0,7 > r > 0,3$ ) и статистически значимую ( $p < 0,05$ ) связь с результирующим признаком — исходом. Построение моделей поэтапного (1-е, 3-и, 5, 7, 10 и 14-е сутки) прогноза проводили методом дискриминантного анализа, который полностью соответствует решению за-

дачи классификации больных с ТЧМТ по вариантам исходов (выжил, умер) в зависимости от совокупности ряда предиктных факторов. Для каждой группы больных (умерших и выживших) отдельно определялась линейная дискриминантная функция (ЛДФ), которая объединяла все включенные в модель признаки. Для уменьшения количества расчетов использовали ЛДФ (ЛДФ<sub>1</sub>–ЛДФ<sub>2</sub>). Каждого конкретного больного относили к группе выживших (ЛДФ<sub>1</sub>) при положительном исходе и к группе умерших (ЛДФ<sub>2</sub>) — при отрицательном. Если ЛДФ  $\approx 0$ , прогноз был неопределенным.

## Результаты и их обсуждение

Для выявления прогностических биохимических маркеров исхода и тяжести течения ТЧМТ мы разделили всю совокупность обследованных больных на группу выживших (143 человека) и группу умерших на этапах лечения (137 больных). Средняя летальность составила 48,9 %. Анализ подтвердил наличие независимой от исхода ТЧМТ повышенной потребности организма в  $O_2$ . Об этом свидетельствовал высокий уровень кортизола в крови, который превышал норму от 436,3 до 1039,7 %. При этом у впоследствии умерших, в отличие от выживших, доставка  $O_2$  к мозгу была снижена на всех этапах наблюдения с дефицитом  $pO_2$  16,4; 31,4; 29,2 % на 3-и, 10-е, 14-е сутки. Одновременно мы отмечали независимое от исхода снижение потребления  $O_2$  клетками мозга, поскольку уровень  $pO_2$  в оттекающей от мозга крови на отдельных этапах наблюдения превышал норму на 45 %. Дефицит доставки и потребления  $O_2$ , более выраженный при неблагоприятном исходе ТЧМТ, мог увеличивать степень деструкции мозговой ткани за счет усиления патологического метаболического каскада. И действительно, у впоследствии умерших уровень Л в оттекающей от мозга крови был ниже уровня его в притекающей крови на 1, 7 и 14-е сутки наблюдения, свидетельствуя об активном потреблении Л клетками мозга для уменьшения повреждающего действия гипоксии. Последняя могла поддерживаться нарушением мозгового кровотока (МК) из-за изменения содержания таких медиаторов, как НА, С, Г.

Анализ показал независимый от исхода рост Г, который усиливает отек головного мозга посредством расширения сосудов и повышения проницаемости клеточных мембран. При неблагоприятном исходе наибольшие отклонения Г от нормы (на 594,7–689,8 %) соответствовали 3-м и 7-м суткам, а на 1-е и 7-е сутки уровень его достоверно превышал таковой у выживших. Параллельно на фоне значительного и независимого от исхода роста уровня А мы отмечали достоверный, более выраженный у впоследствии умерших рост

НА на протяжении всего срока наблюдения. При неблагоприятном исходе максимальные подъемы НА (на 444,0–556,3–439,0 % сверх нормы) соответствовали 3, 7 и 14-м суткам наблюдения. Это не только подтверждало вазоспазм и первичную ишемию мозга на 3-и сутки после ТЧМТ, но и указывало на формирование вторичной ишемии к 7-м. Для умерших характерным было истощение резервов САС к 14-м суткам наблюдения. Анализ не выявил роста АКТГ ни в одной из групп больных. Вместе с тем мы отмечали достоверный дефицит ТТГ у впоследствии умерших, который сочетался с низкими уровнями  $T_3$  и  $T_4$  при неблагоприятном исходе ТЧМТ. Одновременно в ответ на ТЧМТ усиливались нейропротективные реакции. Так, параллельно росту Г мы отмечали увеличение экскреторного С, более выраженное у впоследствии умерших. Рост ПГР достоверно превышал норму в обеих группах больных, но у выживших пациентов его уровень был достоверно выше, чем у умерших на этапах лечения. Так, в 1-е сутки после ТЧМТ уровень ПГР у них превышал норму на 2737,6 % против 1204,3 % у умерших.

В целом выявлено 18 достоверных биохимических маркеров исхода ТЧМТ.

Поэтому, выявив достоверные биохимические маркеры тяжести течения и исхода ТЧМТ (табл. 1), мы перешли к построению прогностической модели с учетом совокупности основных

критериев исхода ТЧМТ: степени структурного повреждения головного мозга, исходной тяжести расстройств сознания и витальных функций, а также возраста больных.

В первый этап прогноза (1-е посттравматические сутки) вошло 3 наиболее значимых из совокупности определяемых признаков:

$$\Delta \text{ЛДФ} = 6,165628 - 1,14941 \times C_1 + 0,142438 \times \text{ПГР}_1 - 2,12041 \times \text{КЛГР},$$

где  $\Delta \text{ЛДФ} = \text{ЛДФ}_1 - \text{ЛДФ}_2$ ; 6,165628 — константа; –1,14941; 0,142438 и –2,12041 — коэффициенты для значений  $C_1$ , ПГР и клинической группы в 1-е сутки.

Прогноз 2-го этапа по данным, полученным на 3-и посттравматические сутки, строился на основании четырех прогностических признаков:

$$\Delta \text{ЛДФ} = 22,17134 - 1,70357 \times \text{КЛГР} - 5,80305 \times \text{ТЯЖ} - 1,4114 \times \text{МТНб}_3 - 3,06384 \times \text{ВОЗ},$$

где 22,17134 — константа, –1,70357; –5,80305; –1,4114 и –3,06384 — коэффициенты.

Прогноз исхода ТЧМТ на 5-е сутки после травмы — это 3-й этап прогноза. Он строился на основании четырех наиболее значимых признаков:

$$\Delta \text{ЛДФ} = 11,46343 + 0,025891 \times \text{ОКНб}_5 - 1,38803 \times \text{КЛГР} - 3,86661 \times \text{ТЯЖ} - 2,02893 \times \text{ВОЗ},$$

**Таблица 1. Биохимические маркеры исхода травматической болезни головного мозга**

Вещество	Среда определения	Сутки от момента ЧМТ					
		1-е	3-и	5-е	7-е	10-е	14-е
$pO_2a$	Кровь	–	+	–	–	–	–
$pCO_2a$	Кровь	–	–	–	+	–	–
$pCO_2в$	Кровь	–	–	–	+	–	–
ВЕа	Кровь	–	+	–	–	–	–
ВЕв	Кровь	–	–	–	+	–	–
ОксиНб	Кровь	–	–	+	–	+	–
MetНб	Кровь	–	+	–	–	+	–
Ла	Кровь	–	+	–	–	–	–
Лв	Кровь	+	–	–	+	–	+
ПВа	Кровь	–	–	+	–	–	–
ПВв	Кровь	–	+	+	–	–	–
ТТГ	Кровь	–	–	–	–	–	+
$T_4$	Кровь	–	–	–	–	–	+
Прогестерон	Кровь	+	–	–	–	–	–
Тирозин	Моча	+	–	–	–	–	–
ДОФА	Моча	–	–	–	–	–	+
Г	Моча	+	–	–	+	–	–
С	Моча	+	–	–	+	–	–

Таблица 2. Поэтапная модель прогноза исхода ТЧМТ, основанная на биохимических маркерах, степени структурного повреждения головного мозга, тяжести расстройств сознания и возрасте пострадавших

Этап (сутки)	Формула расчета	Информационная способность (%)		
		Общая	Выжившие	Умершие
1 (1-е)	$\Delta\text{ЛДФ} = 6,165628 - 1,14941 \times \text{C}_1 + 0,142438 \times \text{ПГР}_1 - 2,12041 \times \text{КЛ ГР}$	93,75	98,00	90,89
2 (3-и)	$\Delta\text{ЛДФ} = 22,17134 - 1,70357 \times \text{КЛ ГР} - 5,80305 \times \text{ТЯЖ} - 1,4114 \times \text{МТНб}_3 - 3,06384 \times \text{ВОЗ}$	95,24	91,89	97,00
3 (5-е)	$\Delta\text{ЛДФ} = 11,46343 + 0,025891 \times \text{ОКНб}_5 - 1,38803 \times \text{КЛ ГР} - 3,86661 \times \text{ТЯЖ} - 2,02893 \times \text{ВОЗ}$	87,50	92,31	81,82
4 (7-е)	$\Delta\text{ЛДФ} = 68,237 + 4,193785 \times \text{ВЕв}_7 - 3,2264 \times \text{Г}_7 - 18,5241 \times \text{КЛ ГР} + 16,575 \times \text{Лв}_7 + 1,073721 \times \text{С}_7$	97,56	98,67	96,45
5 (10-е)	$\Delta\text{ЛДФ} = -17,828 + 0,19608 \times \text{ОКНб}_{10} - 1,7796 \times \text{МТНб}_{10}$	92,31	89,49	98,01
6 (14-е)	$\Delta\text{ЛДФ} = 24,86644 - 0,00829 \times \text{ДОФА}_{14} - 4,2665 \times \text{Лв}_{14} - 2,88013 \times \text{КЛ ГР}$	96,31	99,49	93,01

где 11,46343 — константа, 0,025891; –1,38803; –3,86661 и –2,02893 — коэффициенты.

Построение модели 4-го этапа прогноза исхода ТЧМТ осуществлялось на основании клинических и лабораторных данных, полученных на 7-е сутки после травмы. В модель вошло 5 наиболее прогностически значимых признаков. Значения ЛДФ вычислялись по формуле:

$$\Delta\text{ЛДФ} = 68,237 + 4,193785 \times \text{ВЕв}_7 - 3,2264 \times \text{Г}_7 - 18,5241 \times \text{КЛ ГР} + 16,575 \times \text{Лв}_7 + 1,073721 \times \text{С}_7,$$

где 68,237 — константа, 4,193785; –3,2264; –18,5241; 16,575 и 1,073721 — коэффициенты.

Разработка модели 5-го этапа прогноза проводилась на основании клинических и лабораторных данных, полученных на 10-е сутки после травмы. В модель вошло 2 наиболее прогностически значимых признака.

$$\Delta\text{ЛДФ} = -17,828 + 0,19608 \times \text{ОКНб}_{10} - 1,7796 \times \text{МТНб}_{10},$$

где –17,828 — константа, 0,19608; –1,7796 — коэффициенты.

Построение модели 6-го этапа прогноза производилось на основании клинических и лабораторных данных, полученных на 14-е сутки после травмы. В модель вошло 3 наиболее прогностически значимых признака. Значения ЛДФ вычислялись по формуле:

$$\Delta\text{ЛДФ} = 24,86644 - 0,00829 \times \text{ДОФА}_{14} - 4,2665 \times \text{Лв}_{14} - 2,88013 \times \text{КЛ ГР},$$

где 24,86644 — константа, –0,00829; –4,2665; –2,88013 — коэффициенты.

В целом на всех этапах наблюдения (табл. 2) информационная способность этой модели была высокой, составляя от 87,5 до 97,6 %.

Выводы

Высокодостоверная поэтапная модель прогноза тяжести течения и исхода ТЧМТ должна включать такие общепризнанные прогностические критерии, как степень структурного повреждения головного мозга, исходная тяжесть расстройств сознания и витальных функций, возраст пострадавшего, в сочетании с биохимическими маркерами: С и ПГР в 1-е сутки; метНб — в 3-и; оксиНб — в 5-е; С, Г, Лв, ВЕв — в 7-е; метНб, оксиНб — в 10-е; ДОФА, Лв — в 14-е.

Список литературы

1. Педаченко Є.Г. Сучасні підходи та інноваційні технології в лікуванні черепно-мозкової травми // Мат-ли V з'їзду нейрохірургів України, 25–28 червня 2013. — Ужгород, 2013. — С. 52-53.

2. Полищук Н.Е., Рассказов С.Ю. Унификация объема диагностики и медицинской помощи больным с черепно-мозговой травмой // Український нейрохірургічний журнал. — 2000. — № 1 (9). — С. 73-77.

3. Тяжелая черепно-мозговая травма: структура осложнений и летальности / Орлов В.К., Фархат Ф.А., Аверочкин А.И., Миронов С.Н., Голачев С.В., Евстифеев С.В., Кадыхов А.В., Левин Д.В. // Мат-лы III съезда нейрохирургов России, 4–8 июня, 2002. — СПб., 2002. — С. 54-55.

4. Гук А.П. Епідеміологія черепно-мозкової травми в Україні // Мат-ли V з'їзду нейрохірургів України, 25–28 червня, 2013. — Ужгород, 2013. — С. 38.

Получено 05.02.16 ■

Дзяк Л.А., Зозуля О.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### ПОЕТАПНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

**Резюме.** Для оптимізації прогнозування тяжкості перебігу та виходів тяжкої черепно-мозкової травми (ТЧМТ) з метою оптимізації лікування обстежено 280 потерпілих чоловічої статі віком від 20 до 60 років з вихідним рівнем порушення свідомості не більше 8 балів за шкалою коми Глазго. Оцінювали 208 клінічних і лабораторно-біохімічних ознак. Було виявлено статистично значимі параметри, що виступали у ролі біохімічних маркерів результату ТЧМТ: прогестерон та серотонін — в 1-шу добу після ТЧМТ, метгемоглобін — в 3-тю добу, оксигемоглобін — на 5-ту добу, базис-ексцес, лактат, гістамін і серотонін — на 7-му, оксі- і метгемоглобін — на 10-ту, лактат, ДОФА — на 14-ту.

Прогнозування результатів ТЧМТ проводилося методом математичного моделювання на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту і 14-ту добу після травми. У модель прогнозу увійшли вік, тяжкість структурного і функціонального ушкодження головного мозку і найбільш прогностично значимі біохімічні маркери. Модель мала вид лінійної дискримінантної функції (ЛДФ), що розраховувалася для кожної групи хворих (тих, що вижили — ЛДФ<sub>1</sub> і тих, що померли — ЛДФ<sub>2</sub>). Модель мала високу прогностичну якість на всіх етапах спостереження.

**Ключові слова:** тяжка черепно-мозкова травма, маркери прогнозу, результат.

Dziak L.A., Zozulia O.O.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

### PHASED MODEL FOR PREDICTING OUTCOMES OF SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

**Summary.** To optimize the prediction of the severity of the course and outcomes of severe traumatic brain injury (STBI), there were examined 280 male patients aged 20 to 60 years with baseline impairment of consciousness not more than 8 points on the Glasgow coma scale. We have evaluated 208 clinical and laboratory-biochemical characteristics. Statistically significant parameters that act as biochemical markers of STBI outcome have been identified: progesterone and serotonin — on day 1 after STBI, methemoglobin — on day 3, oxyhemoglobin — on day 5, base-excess, lactate, histamine and serotonin — on day 7, oxy- and methemoglobin — on day 10, lactate, DOPA —

on day 14. Prediction of STBI outcomes was performed using mathematical modeling on days 1, 3, 5, 7 and 14 after the injury. The prediction model included age, the severity of the structural and functional brain damage and the most prognostically significant biochemical markers. The model has the form of a linear discriminant function (LDF), which was calculated separately for each group of patients (survivors — LDF<sub>1</sub> and dead — LDF<sub>2</sub>). The model was highly significant in all stages of observation.

**Key words:** severe traumatic brain injury, prediction markers, outcome.