

**НАО «ЗАПАДНО – КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени МАРАТА ОСПАНОВА»**

**Аннотация на диссертационную работу
на соискание степени доктора философии (PhD)**

«Прогнозирование и профилактика вторичных повреждений головного мозга у
больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями»

6М 110100 - Медицина

ТОКШИЛЫКОВА АЙНУР БИСЕНБАЕВНА

Научный консультант:
д. м. н., профессор Саркулова Ж. Н.

Зарубежный научный консультант:
MD., PhD. Tomas Tamošaitis.

Республика Казахстан
Актобе, 2021

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Токшилыковой Айнур Бисенбаевны на тему:

«Мидың жедел тамырлық және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда екіншілік зақымдануларды болжау және алдын алу», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – Медицина

Научный консультант: д. м. н., профессор Саркулова Ж. Н.

Зарубежный научный консультант: MD., PhD. Tomas Tamošaitis

Актуальность проблемы. В настоящее время в структуре острой церебральной патологии, острые сосудистые и травматические поражения головного мозга являются самыми распространенными, занимая первое место в мире как причина смертности и инвалидности в одном ряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями (Ng, Si Yun, Alan Yiu Wah Lee, 2019).

Как известно, при ишемическом и геморрагическом инсультах, а также при тяжелых травматических поражениях головного мозга (ушибы мозга), страдает сосудистый церебральный кровоток.

При этом все три патологии, безусловно, имеют самостоятельный патогенез первичного поражения мозга. Однако, независимо от первичных механизмов повреждения, ведущим триггерным моментом во всех случаях указанных патологии являются гипоксические-ишемические повреждения головного мозга с метаболическим стрессом (K.V. Lukashov, A.Z. Valiakhmedov et.al., 2017).

Ишемический инсульт характеризуется резким снижением скорости кровотока, либо выключением кровотока в церебральных сосудах с развитием целого каскада патобиохимических процессов в мозговой ткани с развитием апоптоза нервных клеток, что является первичным повреждением мозга, а также лежит в основе запуска ключевых проявлений вторичного повреждения мозга в виде отека, церебральной и гемодинамической дисфункции, системной гипоксии (Robertson C.S., 2019).

При геморрагическом инсульте также страдает церебральный кровоток с формированием локального ангиоспазма, приводящего к гипоксии – ишемии мозговой ткани с развитием метаболического стресса (Ng Si, Lee AYW, 2019; Рахимбаева Г.С., Арифджанов Ш. Х., 2018).

Тяжелые черепно – мозговые травмы сопровождаются первичным повреждением мозга, приводящим к нарушениям в сосудистом русле со срывом ауторегуляции мозгового кровотока. Срыв регуляции церебрального кровотока при данных патологических процессах приводит к вторичному повреждению головного мозга (Lazaridis C., Rusin C.G., 2017).

Современная концепция повреждения мозга существенно изменяет взгляды на патогенез и клинику церебральных поражений. Патологические процессы в виде активации стрессовых нейронспецифических белков с повреждением целостности гематоэнцефалического барьера с воспалительными реакциями и вазоспазмом, прогрессирования церебральной ишемии с нарушениями оксигенации и метаболизма, которые определяют и усиливают вторичное поражение головного мозга (Busch DR, Balu R, et.al. 2019). Любой из этих перечисленных механизмов вторичного повреждения головного мозга следует расценивать как потенциальный фактор расширения зоны поражения ЦНС и прогнозирования исхода заболевания.

Прогнозирование и профилактика перечисленных закономерностей течения вторичных повреждений головного мозга в настоящее время является нерешенной актуальной проблемой.

Нет единых точек зрения на диагностику вторичного поражения головного мозга. Регистрирующие маркеры повреждения мозга с нейромониторингом эпизодов гипоксии и ишемии, должны быть как высокоспецифичными, так и чувствительными и представлять собой новую концепцию оценки и прогнозирования исхода данной патологии. Исходя из

этой концепции, проблема вторичных поражений головного мозга требует дальнейшего комплексного исследования.

Решение этой научно-практической проблемы с изучением прогноза и профилактики вторичного поражения головного мозга у пациентов с острой нейропатологией легло в основу нашей работы.

Целью нашей работы явилось изучение нейробиомаркеров, газообмена, метаболизма мозга и гемодинамики для прогнозирования и профилактики вторичных повреждений головного мозга у больных с острыми сосудистыми и травматическими нейропатологиями.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Определить нейронспецифические маркеры повреждения головного мозга у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями (NSE, S100 β) и оценить их прогностическую значимость.

2. Провести исследование церебрального газообмена, метаболизма и гемодинамики с определением насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от головного мозга венозной крови, соотношения доставка/ потребление кислорода в коре головного мозга (SvjO₂, AVDO₂, rSO₂), лактата, глюкозы, ЛДГ и САД в зависимости от течения заболевания и оценить их прогностическую значимость.

3. Разработать математическую модель для персонализированного прогнозирования исхода и профилактики вторичных повреждений головного мозга у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга.

Научная новизна:

1. Впервые разработана и внедрена модель прогнозирования исхода заболевания у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга. (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №10456).

2. Критериями прогнозирования вторичных церебральных повреждений являются высокие уровни чувствительности и специфичности нейромаркеров (S100 β и NSE), показателей церебрального газообмена и метаболизма с соотношением «доставка/ потребление» кислорода в коре головного мозга, системной гемодинамики (SvjO₂, AVDO₂, rSO₂, САД, LDH, лактата и глюкозы) у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга. (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №10487).

3. Методами персонализированной ранней профилактики вторичного повреждения головного мозга являются системный и специфический нейромониторинг с мультимодальными предикторами нарушений церебрального газообмена, метаболизма, гемодинамики с корреляцией GCS. (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №22285).

Практическая значимость:

1. Церебральные маркеры (S100 β , NSE) могут быть рекомендованы для ранней диагностической оценки повреждения головного мозга у больных с острыми нейропатологиями.

2. Повышенная активность маркеров гипоксии – нарушение церебрального газообмена (rSO₂) с повышением AVDO₂, церебрального метаболизма (лактата, глюкозы и ЛДГ) свидетельствуют о гипоксическом повреждении мозговой ткани с риском смерти 85,3% у больных с острыми мозговыми инсультами и ЧМТ.

3. Персонализированная математическая модель с коэффициентами факторов риска, ассоциированные с вторичным повреждением головного мозга позволит прогнозировать исход заболевания у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нейроспецифические маркеры позволяют прогнозировать вторичные повреждения головного мозга и исход заболевания у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями.

2. Нарушения церебрального газообмена и метаболизма, системной гемодинамики свидетельствуют о гипоксическом и ишемическом поражении мозговой ткани и являются критериями ранней профилактики вторичного повреждения головного мозга.

3. Персонализированная модель с коэффициентами факторов риска позволяет с высокой вероятностью прогнозировать вторичные повреждения головного мозга и исход заболевания.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на расширенных заседаниях Ученого совета и научно-проблемной комиссии НАО «ЗКМУ им. М.Оспанова». Результаты проведенного исследования доложены на научных форумах:

- II съезд анестезиологов и реаниматологов Республики Казахстан, г. Алматы. 2018г.
- III Международная научно-образовательная конференция «Интернационализация непрерывного медицинского образования. Взгляд в будущее. «April'S Science Week». г.Актобе. 2019г.
- Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины. г.Баку. 2019г.
- Международная научно-практическая конференция. The first International scientific practical online conference human genetics and genetic diseases: problems and development perspectives". Baku, Azerbaijan. 2020г.
- IV Конгресс анестезиологов-реаниматологов - Международный Каспийский форум анестезиологов. г.Актау. 2021г.
- Международная научно-практическая конференция. The fifth international scientific – practical virtual conference in modern medicine "on medicine and health: prognosis, achievement and challenges." Estonia, Tallinn. 2021г.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных печатных работ, из них 3 статьи – в изданиях индексируемых в информационных базах Web of Science, Scopus, 1 статья - в Crossref, 3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК; 5 тезиса в сборниках международных конференций (в том числе индексируемых в базе Scopus – 1 и зарубежных – 3); получены Свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом – 3, акты на внедрения результатов научно-исследовательской работы в образовательный процесс и клиническую практику – 3.

Все публикации написаны докторантом лично под руководством научного руководителя, который консультировал и производил корректировку. Непосредственно докторантом производился поиск и обзор литературных источников, выбор больных и их распределение в группы исследования. Докторант непосредственно лично участвовал в процессе диагностики, лечения исследуемых больных, проводила статистическую обработку и анализ полученных результатов.

1. Establishing prognostic significance of hypoxia predictors in patients with acute cerebral pathology. Journal Neurological Research ISSN:0161-6412E-ISSN:1743-1328, Epub 2021 Nov 10. 44(4):362-370; CiteScore 2020-4.1., SJR 2020-0.737; процентиль-59; <https://DOI:10.1080/01616412.2021.1996981>. PMID: 34758699.

2. The level of S100 β in blood serum as a prognostic factor of outcome in secondary brain lesions. Journal Georgian Medical News, 2021. ISSN 1512-0112; Epub 2021 Dec;(321):162-168. CiteScore 2020-0.3; SJR 2020-0.137; процентиль-20; PMID: 35000928

3. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. ISSN:0895-8696E-ISSN:1559-1166; Journal of molecular Neuroscience, 2020. CiteScore 2020-4.6; SJR 2020-0.936; процентиль-31; <https://DOI.org/10.1007/s12031-020-01536-5>.

4. Инсультпен ауратын науқастарда пневмония дамуының қауіп факторлары. Астана медицина журналы №2/2019. – С.349-355. ККСОН МОН РК.
 5. Оценка эффективности интенсивной нутриционной терапии по динамике показателей кислотно-щелочного состояния крови у больных с геморрагическими инсультами Нейрохирургия и неврология Казахстана №2. 2019. - С. 80-84. ККСОН МОН РК.
 6. Геморрагиялық инсульттің этиопатогенезінің, диагностикасының және емдеудің заманауи аспектілері. Астана медициналық журналы. № 3(105). 2020 ж., 46-53 бет. ISSN 1562-2940. ККСОН МОН РК.
 7. Проблема артериальной гипертензии у больных с острыми мозговыми инсультами. Анестезиология и реаниматология Казахстана. №1(16)2018г, стр.75-78.
 8. Нейронспецифические биомаркеры: от диагностики до прогноза острых нейропатологий. Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины. Баку. 2019г.
 9. The value of neuron-specific markers in predicting severity and treatment outcomes in patients with acute Traumatic and Vascular Lesions of the Brain. TheE III International scientific and educational conference «The internationalization of continuing medical education. Prospection». Panminerva Medica. Vol.110. Suppl. I. No. 2. 2019. Abstracted in: Current contents/ Clinical Medline, индексиремый EMBASE, PubMed/MEDLINE, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Scopus (Impact Factor 2,102).
 10. The role of hypoxia in the development of secondary brain damage in patients with brain strokes» Abstracts of “The first International scientific practical online conference human genetics and genetic diseases: problems and development perspectives”. Baku, Azerbaijan. 2020г.
 11. «Жіті нейропатологиясы бар науқастарда қарқынды емінде тромбоэластограмма мониторингі». Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Политравма. Современные подходы к диагностике и комплексному лечению». г.Семей. 2020г.
 12. Prognostic meaning of serum NSE as the factor of bad outcome in secondary brain damage. The fifth International scientific – practical virtual conference in modern medicine «On medicine and health: prognosis, achievement and challenges». ESTONIA, Tallinn. 2021г.
 13. The level of S100β in blood serum as a prognostic factor of outcome in secondary brain lesions. The fifth International scientific – practical virtual conference in modern medicine «On medicine and health: prognosis, achievement and challenges». ESTONIA, Tallinn. 2021ж.
- Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом и заявка на полезную модель:
1. Заявка на полезную модель: «Мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда екіншілік церебральді зақымдану нәтижесін болжау әдістері». Регистрационный номер №2021/0523.2. Дата подачи 28.05.2021г.
 1. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №10456 от 02.06.2020г.
 2. Факторы риска пневмонии у инсультных больных. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №10487 от 02.06.2020г.
 3. Оценка эффективности интенсивной нутриционной терапии по динамике показателей кислотно-щелочного состояния крови у больных с геморрагическими инсультами. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №6726 от 28.11.2019г.
- Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы:
1. Мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда екіншілік церебральді зақымдану нәтижесін болжаудағы NSE нейронспецификалық ақуызының болжамды мәні №197 от 20.06.2021г

2. Мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда қайталамалы церебральді зақымдану нәтижесін болжаудағы S100 β нейронспецификалық ақуызының болжамды мәні №196 от 20.06.2021г.

3. Бас миының жарақаттық және тамырлық зақымдануы кезінде екінші қайтамалы зақымдануын болжауға негізделген модель № 198 от 20.06.2021г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

В проспективное сплошное когортное исследование были включены 219 взрослых пациентов. Из них перенесшие геморрагический инсульт (ГИ) – 146 больных (66,6%), ишемический инсульт (ИИ) – 43(19,6%) и с острыми закрытыми черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести - 30 (13,6%), находившиеся на лечении в Больнице скорой медицинской помощи и Aktobe Medical Center с апреля 2018 года по январь 2020 года. В группе обследованных –132 (60,20%) мужчин и 87 (39,80%) женщин ($p=0,8922$). средний возраст выборки составил 60 лет (95%ДИ: 52,00 - 69,00); различия возрастов по группам заболевания ($p<0,0001$, $p=0,1981$). По исходу заболеваний ($p=0,3904$), и по возрасту ($p=0,4287$) и по полу пациенты были не сопоставимы ($p=0,8921$).

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, принципами Хельсинкской декларации и принципами этической комиссии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова № 12 от 30.01.2018 г.

Критериями включения в исследование были больные с геморрагическим инсультом с объемом внутримозговой гематомы не более 80 см³, больные с ишемическим инсультом - с наличием инфаркта головного мозга, пациенты с закрытыми черепно-мозговыми травмами (ушибы легкой и средней тяжести), подтвержденными клиническими и компьютерными данными, интегральной шкалой GCS. У всех больных было получено письменное информированное согласие перед включением в исследование. *Критериями исключения* из исследования были больные со смертью мозга подтвержденные ЭЭГ методом; больные с GCS ниже 3 (18 больных), пациенты с открытыми черепно-мозговыми травмами; с тяжелыми декомпенсированными соматическими заболеваниями (11 больных), доброкачественными и злокачественными новообразованиями головного мозга, кожи и легких (2 пациента).

По исходу заболевания, независимо от диагноза, больные были разделены на группы: выжившие - 59,3 % ($n=130$) и умершие - 40,6% ($n=89$).

Генеральная совокупность была 587544. Р-распространенность -13,7%, объем выборки составила 219 человек.

Методы исследования:

а) нейроиммунологические маркеры повреждения головного мозга: нейроспецифические белки: S100 β - кальций связывающий белок, NSE - эндолаза;

б) углубленный мониторинг газообмена мозга – ягулярная оксиметрия с определением насыщения гемоглобина кислородом в оттекающей от головного мозга венозной крови в ягулярной (яремной) вене (SvjO₂), КОС и газов крови (рН, рО₂, рСО₂) определяли анализатором EPOC, Канада, с уникальной технологией SmartCard (измерительные карты со встроенным чипом биосенсоров), соотношение доставка/потребление кислорода в коре головного мозга (rSO₂ (dext., sin.), AVDO₂ (dext., sin.)) - на аппарате INVOS -5100, SOMANETICS, США;

в) биохимические анализы крови (ЛДГ, электролиты);

г) мониторинг метаболизма мозга (лактат и глюкоза), являющихся одними из ранних маркёров нарушения перфузии головного мозга с развитием вторичных повреждений головного мозга на клиническом анализаторе EPOC BGEM;

д) мониторинг гемодинамики, ЦВД мониторными системами NIHONKONDEN (Япония) и IMEC15S (Mindray, Китай).

е) оценка неврологического статуса больных, участвующих в исследовании, оценивалась по Шкале Комы Глазго (GCS).

Статистические методы. Статистическую обработку проводили с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2010, SPSS Statistics-25. В связи с тем, что данные не соответствовали закону о нормальном распределении, использовали методы непараметрической статистики. Показатели количественных признаков представлены в виде медианы (Me), 25 (Q1) и 75 (Q3) квартилей, минимального (мин) и максимального (макс) значений. Для оценки статистической значимости различий частот применяли метод Пирсона с указанием коэффициента согласия χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического метода Спирмена с указанием коэффициента R. Диагностическая значимость признаков оценена с помощью бинарной классификации с применением операционных характеристических кривых (ROC-анализ). Количественная интерпретация выполнялась посредством расчета площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) и диагональю, отражающей долю ложноположительных результатов. Параметрические результаты ROC-анализа отражали с указанием стандартной ошибки, уровня значимости, 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Для статистически значимых моделей с AUC более 0,6 устанавливали критическое значение (точку отсечения – cut-off). Для получения математического выражения сочетанного влияния нескольких переменных на вероятность выявления зависимого переменного применяли множественный логистический регрессионный анализ. В результате математической обработки данных представлены константы с указанием уровня значимости, коэффициента Вальда и относительного риска (OR) с 95%ДИ. Представлены конечные уравнения с указанием точности предсказания, чувствительности, специфичности и уровня значимости модели по критерию хи-квадрат (χ^2). Для оценки качества математической модели вычисляли коэффициент детерминации Найджелкерка (R²), показывающий долю влияния всех переменных, включенных в модель на дисперсию зависимой переменной, а так же критерий согласия Хосмера-Лемешова, позволяющий установить, насколько модель согласуется с исходными данными. Оценка дискриминирующей способности математической модели выполнялась на основе анализа таблицы классификаций. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых, с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемый AUC (Area Under Curve). Для полученных моделей, мы рассчитывали следующие характеристики: Se (чувствительность) – процентное выражение частоты истинно положительных результатов; Sp (специфичность) – процентное соотношение истинно отрицательных результатов; PPV (прогностическая ценность положительного теста) – вероятность наличия положительного результата при положительном результате теста. NPV (прогностическая ценность отрицательного теста) - вероятность наличия отрицательного результата при отрицательном результате теста. В процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень статистической значимости (p) и число степеней свободы (df). Критическое значение уровня статистической значимости в исследовании составляло $p < 0.05$.

Результаты исследования. Для оценки прогностических значений нейронспецифических белков нами проведены исследования сывороточных маркеров повреждения головного мозга - NSE и S100 β , а также их чувствительности, специфичности и коррелятивных связей с интегральной неврологической шкалой GCS, как независимых предикторов функционального исхода у пациентов при благоприятном и неблагоприятном исходах заболевания. Их исследования проводили при поступлении и в динамике на 3-и, 5-е и 7-е сутки нахождения больного в отделении.

Как показали результаты исследования, пиковые значения концентрации NSE отмечаются у пациентов с травматическими поражениями мозга и ИИ уже в 1-е сутки заболевания с последующим снижением на 11,51% и 12,90% соответственно. У больных с ГИ увеличение концентрации NSE было менее выражено. Аналогичные изменения происходили и с концентрацией S100 β . Максимальное его повышение наблюдалось в группе больных с ИИ. Так, в 1-е сутки его уровень значительно превышал допустимые колебания и достигал ($0,78 \pm 2,48$ мкг/л), на 3-и сутки - повышение до $0,82 \pm 2,68$ (4,37%) и оно было

максимальным по сравнению с пациентами других групп. Однако, в динамике к 7-м суткам наблюдения отмечалось значимое снижение у всех больных: с ИИ - на 63,54%, ГИ - 72,22% и ЧМТ на 72,45%. Повреждение мозга, которое вызывает высокий уровень S100β, особенно у больных с ишемическим инсультом, может быть сильно связано с церебральными вазоспазмом и ишемией.

Определение корреляционной зависимости концентрации нейромаркеров с неврологической шкалой показало определенные уровни их взаимосвязи с различными исходами заболевания. Уровни S100β во всех группах пациентов отрицательно коррелировали со значениями GCS ($r = -0,5, -0,48$ и $-0,47$; $p=0,0053, p<0,0001$ и $p=0,0033$) соответственно. Отмечено, что у пациентов с более низким GCS (<7) были значительно более высокие уровни S100β. Между маркерами S100β и NSE обнаружили значимые связи. Уровни S100β статистически значимо и положительно коррелировали со значениями NSE во всех группах больных, с ЧМТ - ($r=0,39^*$; $p=0,0320$); с ГИ - ($r=0,42^{**}$; $p<0,0001$) и ИИ - ($r=0,49^{**}$; $p=0,0022$).

При сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным исходами заболевания установлено, что в обеих группах концентрация белка NSE в первые сутки увеличивалась в 2 раза (14,76(95%ДИ:12,98-16,54) и в 3 раза (20,75(95%ДИ:16,10-25,39); $p=0,0010$), но статистически значимое нарастание отмечалось на 3-и сутки лечения в группе умерших больных. Аналогичные изменения были выявлены и при исследовании концентрации S100β. Наибольшее его повышение также наблюдалось в группе умерших больных, где сохранялся статистически достоверный повышенный уровень 0,94 (95%ДИ:0,45-1,42); $p<0,0001$ на фоне проводимого лечения, что предполагало о раннем возникновении неблагоприятного течения заболевания.

Таким образом, наши исследования показали, что неблагоприятный исход наблюдался у больных, имевших более высокие уровни S100β и NSE по сравнению с группой выживших.

Анализ чувствительности и специфичности отличий исследуемых бионейромаркеров в диагностике и прогнозировании тяжести поражения мозговой ткани у исследуемых больных показал, что по сравнению с NSE белок S100β демонстрирует более высокую специфичность к тканям головного мозга и лучше соответствует требованиям для определения сывороточного маркера при повреждениях мозга по типу ГИ. Его чувствительность очень высока с точки зрения клеточного повреждения мозга. В наших исследованиях мы отмечали, что у некоторых больных, даже с незначительной травмой уровни S100β в сыворотке были повышены.

Для сравнения исследуемых предикторов вторичных повреждений головного мозга и определения значения точки их отсечения (cut – off points) нами были проведены анализ численных показателей площади под ROC кривой и оценены специфичность и чувствительность при благоприятной и неблагоприятной динамике заболевания.

По исследованию ROC-анализа, уровни S100β были значительно выше и имели наибольшую площадь под кривой ROC (0,828) с точкой отсечения ($>0,2, p<0,0001$) в сравнении с NSE площадь под кривой ROC (0,712) и точкой отсечения ($>12,5, p<0,0001$), с чувствительностью (Se) 47,46% и специфичностью (Sp) 91,43%. Напротив, NSE даёт чувствительность выше 74,16% и специфичность – 47,69%. Повышенное содержание нейроспецифических белков со статистически значимыми чувствительностью, специфичностью и корреляцией GCS можно рассматривать как критерии неблагоприятного исхода заболевания. При постоянном совершенствовании диагностических методов эти церебральные маркеры могут быть рекомендованы для диагностической оценки повреждения головного мозга у больных.

Метаболический обмен в человеческом мозгу изучен не полностью, даже в нормальном неповрежденном состоянии. Вызванные травматические и сосудистые патологии развиваются в течение нескольких часов и дней и, несмотря на лечение, могут привести к ряду клинических исходов от хорошего выздоровления до различной степени

инвалидности или даже смерти. С целью изучения состояния метаболизма головного мозга мы исследовали активность маркеров ЛДГ, лактат и глюкозы крови.

Результаты исследований показали, что у всех поступивших больных с острыми церебральными поражениями имели место высокие уровни ЛДГ, лактата и глюкозы крови на фоне исходного снижения pO_2 , отражающие наличие исходной гипоксии или митохондриальную дисфункцию. Полученные данные о динамике ЛДГ в группах больных с ИИ, ГИ и ЧМТ статистической значимости не имели. В группах больных по исходу заболевания (благоприятный и неблагоприятный) как при их поступлении, так и в динамике их лечения средний уровень этого показателя оставался достоверно высоким на всем периоде наблюдения ($p < 0,0001$), что отражает у больных острый период повреждения мозга с сохранением гипоксии. Сохранялась тенденция к снижению исходно высоких уровней лактата и глюкозы крови статистически достоверные с $p < 0,0001$. Между двумя группами по исходу заболевания наблюдаются значительные различия в начальном уровне лактата, в группе умерших больных в 1,3 раза выше (2,88 (95%ДИ: 2,54-3,23); $p = 0,0094$) по сравнению с выжившими 2,20 (95%ДИ: 1,97-2,42). В дальнейшем сохранялись достоверно повышенные уровни лактата у больных с неблагоприятным исходом: на 3 сутки, $p = 0,0024$; 5-е сутки, $p = 0,0012$ и 7-е сутки, $p = 0,0013$. Серийное измерение лактата может быть полезным предиктором исхода у критического пациента.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в динамике показателей глюкозы крови, где на 7-е сутки заболевания его средние значения в 1,3 раза оставались выше в группе с неблагоприятным исходом (5,8(95%ДИ: 4,1-11,1) против 6,8(95%ДИ: 6,5-18,9); $p = 0,0001$). Выраженность гипергликемии коррелирует с тяжестью травмы и существенно может отягощать течение острой ишемии головного мозга.

Уровни ЛДГ, глюкозы и лактат во всех группах пациентов отрицательно коррелировали со значениями GCS ($r = -0,41, -0,57$ и $-0,36$; $p < 0,0001, p < 0,0001$ и $p = 0,002$) соответственно. По исследованию ROC-анализа было выявлено, что ЛДГ, лактат и глюкоза крови имели точки отсечения ($\geq 527, p < 0,0001^*$), ($\geq 1,7, p < 0,0001^*$) и ($< 8,9, p < 0,0001^*$) соответственно, и позволяют прогнозировать неблагоприятный неврологический исход.

При исследовании состояния церебрального газообмена в зависимости от течения заболевания и оценки их прогностической значимости, показатели КОС и газового состава крови у пациентов с неблагоприятным исходом претерпевали более значительные изменения и на 3-е сутки у больных сохранялся декомпенсированный ацидоз 7,428 (95%ДИ: 7,31-7,48); $p = 0,00048$. Уровни pO_2 начиная с 3-х суток дают статистические значимые различия гипоксии 65,07 (95%ДИ: 56,59-62,58) против 53,04 (95%ДИ: 49,36-6,71); $p = 0,0095$ соответственно группам. Такие же изменения показывает и pCO_2 41,81 (95%ДИ: 39,14- 44,48) против 46,24 (95%ДИ: 44,53-47,95); $p = 0,0041$, что свидетельствует о гипоксическо-ишемическом процессе и начале механизма вторичных повреждений головного мозга. Анализируя полученные данные можно отметить, что гипоксия очень быстро нарушает нормальное функционирование клеток мозга, иногда с необратимыми функциональными повреждениями и неблагоприятным исходом заболевания.

Полученные нами результаты и изучение этих предикторов гипоксии позволяют расширить имеющиеся представления о патогенетических процессах гипоксического повреждения мозга в остром периоде при острых сосудистых и травматических повреждениях, что, несомненно, несет определенную научную ценность и могут быть использованы в качестве маркеров церебрального повреждения.

Наши данные совпадают с мнениями многих исследователей, в том числе (Lauritzen M, Strong A.J. 2017), которые утверждают о том, что для больных гипоксия является агрессивным и повреждающим фактором, приводящим к функциональным нарушениям и повреждению клеток головного мозга. В будущем это состояние может усугубиться добавлением вторичного ишемического повреждения головного мозга.

При дальнейшем исследовании церебрального газообмена, отмечено, что динамика результатов соотношения доставки/потребления кислорода головного мозга (rSO_2) по

сравнению с исходными значениями во всех исследуемых группах больных были незначительны. Показатели церебральной оксиметрии rSO_2 имели одинаковую направленность изменений в зависимости от степени нарушения сознания (корреляционный анализ с GCS) и динамики его развития, поэтому мы сочли возможным обобщить данные групп больных с ГИ и ИИ. В этих группах отмечалось снижение средней величины rSO_2 : с ГИ - на 0,23%; ИИ - (8,60%), но эти результаты были статистически недостоверны. Следует отметить, что показатели rSO_2 у большинства больных с ЧМТ были нестабильны, имели большую амплитуду колебаний, изменяясь в течение наблюдения на 2,14% - 5,93 % также статистически не были достоверны.

На фоне снижения соотношения доставки/потребления кислорода головного мозга динамика артериовенозной разницы концентрации кислорода ($AVDO_2$) показывала прямую отрицательную связь. На 3-и сутки заболевания $AVDO_2$ у больных с ГИ увеличилась на 2,44 % (95% ДИ: 49,42-52,23); с ИИ – на 2,07% (95% ДИ: 44,19-49,16). Развившаяся гипоксемия приводит к снижению транспорта кислорода и связанных с ним угнетения гипоксической вазоконстрикции, гипоксии, как факторов вторичных повреждений головного мозга.

В группе больных с ЧМТ таких изменений не отмечалось, показатели исходных значений не снижались, а наоборот, повышались. Это возможно объясняется тем, что пациенты поступают в тяжелом состоянии и в первые часы госпитализации начинается ИВЛ в режиме гипервентиляции. Для определения взаимосвязи между показателями газообмена и состояния неврологического статуса по GCS, проведенным корреляционным анализом была обнаружена положительная связь GCS и rSO_2 ($R=0,45$, $p<0,0001$) и отрицательная взаимосвязь между GCS и $AVDO_2$ ($R= -0,45$, $p<0,0001$) для всех групп больных. Аналогичные изменения отмечены в группах больных по исходу заболевания rSO_2 (42,72 (95% ДИ: 41,18-44,26), $p<0,0001$) и $AVDO_2$ (54,75 (95% ДИ: 53,24-56,26), $p<0,0001$). Для оценки эффективности показателей церебрального газообмена как критериев прогноза динамики заболевания были оценены специфичность и чувствительность rSO_2 и $AVDO_2$. По исследованию ROC-анализа было выявлено, что rSO_2 и $AVDO_2$ имели наибольшую площадь под кривой ROC (0,91) и (0,88) с точками отсечения ($<45-48$, $p<0,0001$) и ($>54-52$, $p<0,0001$) с чувствительностью 93,9% - 95,12% и специфичностью 86,05% - 86,82% соответственно. Учитывая общепринятые представления о том, что показатели высоких значений чувствительности и специфичности колеблются от 80 до 100%, можно отметить, что, в целом, во всей выборке обследованных пациентов, церебральная оксиметрия обладала высокой специфичностью и низкой чувствительностью 67,42% ($\chi^2 - 73,2528$) только в 1-3 сутки наблюдения. Возможное объяснение невысокой чувствительности в первые трое суток заключается в том, что преимущественно в эти сроки возможно наступление неблагоприятного исхода у наиболее тяжелых больных. Очевидно, что нарушение оксигенации мозга - чаще всего не причина, а результат ухудшения церебрального метаболизма вследствие влияния многих факторов. Другим возможным объяснением низкой чувствительности является следующее: церебральная оксиметрия отражает локальную церебральную оксигенацию преимущественно корковых отделов мозга, и не отражает характер оксигенации стволовых структур.

Прогностическая ценность белка S100 β . Для определения возможности использовать белки S100 β и NSE в прогнозировании исхода вторичных повреждений головного мозга были проведены статистические дисперсионный качественный и количественный анализы. Оценивались средние уровни белков для каждой группы исходов. При таком формировании отличие стало еще более статистически значимым ($p<0,0001$). Пороговое значение или точкой отсечения S100 β в сыворотке крови для формального разделения на группу выживших и группу умерших составило 0,2 мкг/л (удвоенная норма). Далее мы построили кривые выживаемости Kaplan-Meier для S100 β $<0,2$ мкг/л и S100 β $>0,2$ мкг/л. Кумулятивный показатель случаев наступления плохого исхода в группе с уровнем S100 β $>0,2$ мкг/л стал расходиться уже в первые дни наблюдения. Достигнутый уровень значимости по критерию log Rank(Mantel Cox); $p<0,0001$, различия в исследуемых группах являются значимыми.

При дальнейшем изучении методом множественного логистического регрессионного анализа (ЛРА), результаты указывают на наличие статистически значимой прямой связи между $S100\beta > 0,2$ мкг/л и $NSE \geq 18,9$ нг/мл по сравнению другими переменными в 12 раз чаще, т.е. ОШ 11,95(95%ДИ: 3,2927-1,6693), $p < 0,0001$; при повышении глюкозы крови выше 7,4 ммоль/л с ОШ 3,82(95%ДИ: 2,1289- 0,5539), $p = 0,0008$; $GCS < 13$ баллов ОШ 3,69(95%ДИ: 2,1316-0,4819), $p = 0,0019$; при повышении $pCO_2 < 43,5$ документировали ОШ 3,15(95%ДИ: 1,8916-0,4062), $p = 0,0024$. Мера определенности полученной модели составила по критерию псевдо R^2 Nagelkerke - 263,5; $\log Likelihood$ - 47,87.

Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-4,051 + 2,481 * NSE \geq 18 + 1,341 * \text{Глюкоза} \geq 7 + 1,307 * GCS < 13 + 1,149 * pCO_2 < 43 + 0,738)))$, где P- вероятность риска повышения $S100\beta > 0,2$ мкг/л; е-основание натурального логарифма ($e = 2,72$); -4,0511-константа. Наилучшую прогностическую ценность модели для $S100\beta$ имела точка отсечения 88,89%, AuROC-0,873; Se - 91,30%; Sp - 72,09%; NPV - 93,94%; PPV - 63,64%.

Для получения количественного показателя зависимой переменной $S100\beta$ методом множественного анализа с независимыми показателями (NSE, GCS, возраст больного, глюкоза, $rSO_2(\text{dext., sin.})$, $AVDO_2(\text{dext., sin.})$, САД, лактат, pH, pCO_2) были выявлены значимые переменные и окончательная формула имеет следующий вид:

$S100\beta = -0,66 + 0,05 * NSE - 0 * \text{ЛДГ} - 0,05 * GCS + 0,01 * \text{Возраст} + 0,04 * \text{Глюкоза}$, где (-0,6610) – константа. Результаты регрессионного анализа показали, что переменными, независимо статистически связанными с $S100\beta$ были NSE, ЛДГ, GCS, возраст больного и глюкоза крови. Качество модели: $R^2 = 33,2\%$; R^2 (скоррект.) = 31,9%; $p < 0,0001$.

Прогностическая ценность белка NSE. Также, дисперсионным качественным и количественными анализами оценивался уровень белка NSE для каждой группы исходов. Различия в среднем значении белка в сыворотке крови у больных с благоприятным исходом и неблагоприятным исходом достоверно отличаются ($p = 0,05$). По кривой выживаемости Kaplan-Meier уровень составил для $NSE > 12,5$ нг/мл. Кумулятивный показатель случаев наступления плохого исхода в группе с уровнем $NSE > 12,5$ нг/мл стал расходиться уже в первые дни наблюдения. Достигнутый уровень значимости по критерию $\log Rank(\text{Mantel Cox})$; $p = 0,0062$; различия в исследуемых группах являются значимыми. Переменные вторичного повреждения головного мозга, продемонстрировавшие в одномерном анализе статистически значимую связь с $NSE > 12,5$ нг/мл, вводились в множественный ЛРА пошагово. Прямая связь была выявлена между $NSE > 12,5$ нг/мл и $\text{ЛДГ} > 218$ ммоль/л - ОШ 3,74 (95%ДИ: 7,25-1,93), $p < 0,0001$; при повышении лактата выше 4,1 ммоль/л - ОШ 3,29 (95%ДИ: 12,07-0,90), $p = 0,0719$; по $GCS < 13$ баллов ОШ 1,68(95%ДИ: 3,29-0,85), $p = 0,1337$; $S100\beta \geq 0,2$ - ОШ 2,79 (95%ДИ: 5,95-1,31), $p = 0,0080$; при повышении $pCO_2 < 38,5$ мм.рт.ст документировали ОШ 3,08 (95%ДИ: 6,41-1,48), $p = 0,0027$; при возрасте < 53 лет - ОШ 2,95 (95%ДИ: 6,34-1,37), $p = 0,0055$. Мера определенности полученной модели составила по критерию псевдо R^2 Nagelkerke - 250,6; $\log Likelihood$ - 154,04.

Уравнение логистической регрессии модели риска повышения NSE имеет следующий вид:

$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,958 + 1,319 * \text{ЛДГ} \geq 218 + 0,517 * GCS < 13 + 1,083 * \text{Возраст} < 53 + 1,026 * S100\beta \geq 0,6 + 1,124 * pCO_2 \geq 38 + 1,192 * \text{Лактат} \geq 4)))$, где P- вероятность риска повышения $NSE > 12,5$ нг/мл; е-основание натурального логарифма ($e = 2,72$), (-1,9577) – константа. Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 88,89%, AuROC-0,809; Se-51,59%; Sp-95,06%; NPV-55,80%; PPV-94,20%.

Количественное определение NSE выявили ЛДГ, лактат, $S100\beta$ и глюкозу как значимые переменные прогнозирования этого маркера и формула имеет вид:

$NSE = 3,17 + 0,05 * \text{ЛДГ} + 1,7 * \text{Лактат} + 4,9 * S100\beta - 0,63 * \text{Глюкоза}$, где: 3,166 – константа. Качество модели: $R^2 = 42,9\%$; R^2 (скоррект.) = 42,1%; $p < 0,0001$.

Таким образом, пороговые значения или точками отсечений для разделения на группы выживших и умерших составили для $S100\beta > 0,2$ мкг/л и $NSE > 12,5$ нг/мл. Как показали результаты исследований, при увеличении $S100\beta > 0,2$ мкг/л и $NSE > 12,5$ нг/мл

относительный риск неблагоприятного исхода в 1-е сутки заболевания у больных возрастает на 9,35(95%ДИ: 4,24; 20,63) и 4,54(95%ДИ: 2,01; 10,24), $p < 0,001$ соответственно.

Прогностическая ценность показателя церебральной оксиметрии (rSO_2). Для определения возможности использовать показатель соотношение доставки/потребления кислорода головного мозга в прогнозировании исхода заболевания дисперсионным анализом установлено пороговое значение или точка отсечения $rSO_2 < 45\%$. Логистическим регрессионным анализом установлено наличие статистически значимой прямой связи между зависимым $rSO_2 < 45\%$ с независимыми переменными, как: $S100\beta < 0,6$ мкг/л - ОШ составляет 4,22 (95%ДИ:10,76-1,66), $p = 0,0025$; присоединение у больного диагноза пневмонии - ОШ 6,21 (95%ДИ:12,0-3,21), $p < 0,0001$ и диагноз больного - ОШ 8,13 (95%ДИ:25,59-2,59), $p = 0,0003$. Мера определенности полученной модели составила по критерию псевдо R^2 Nagelkerke -137,8; $\log Likelihood$ - 175,83.

Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,778 + 1,441 * S100\beta < 0 + 1,825 * \text{Пневмония} + 2,096 * \text{Диагноз})))$, где P - вероятность риска снижения $rSO_2 < 45\%$; e-основание натурального логарифма ($e = 2,72$); -1,7777 - константа. Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 97,1%, AuROC - 0,846; Se - 68,47%; Sp - 90,16%; NPV - 61,11%; PPV - 92,68%.

Множественным регрессионным анализом получен количественный показатель rSO_2 во взаимосвязи с независимыми переменными GCS, САД, NSE и pH и формула имеет следующий вид:

$rSO_2 = 56,47 + 1,05 * GCS - 0,09 * \text{САД} - 0,08 * NSE - 0,34 * pH$, где: 56,468 - константа; Качество модели: $R^2 = 16,7\%$; R^2 (скоррект.) = 15,5%; $p < 0,0001$.

Как показали результаты исследований, при снижении $rSO_2 < 45\%$ относительный риск неблагоприятного исхода в 1-е сутки заболевания у больных возрастает на 4,54(95%ДИ: 2,01; 10,24), $p < 0,0001$.

Прогностическая ценность AVDO₂. Проведены исследования артериовенозной разницы крови по кислороду, как показателя характеризующего состояние транспорта кислорода головного мозга. Дисперсионным анализом определен статистически значимый пороговый уровень или точка отсечения $AVDO_2 > 52\%$ для формального разделения на группы выживших и умерших больных. Переменные вторичного повреждения головного мозга, продемонстрировавшие в одномерном анализе статистически значимую связь с $AVDO_2 > 52\%$ вводились в множественный ЛРА пошагово: ЛДГ ≥ 206 ммоль/л, САД < 116 мм.рт.ст, Глюкоза $\geq 7,5$ ммоль/л и присоединение у больного диагноза пневмонии. Результаты анализа указывают на наличие статистически значимой прямой связи между $AVDO_2$ и диагноза пневмонии (в случае его появления у больного) по сравнению другими переменными: ОШ составило 2,8 (95%ДИ:1,53-5,11), $p = 0,0008$; при повышении ЛДГ крови выше 206 ммоль/л - ОШ 2,6 (95%ДИ:1,41-4,75), $p = 0,0019$; при снижении САД < 116 мм.рт.ст - ОШ 1,4(95%ДИ:0,75-2,66), $p = 0,2820$.

Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,646 + 1,028 * \text{Пневмония} + 0,955 * \text{ЛДГ} \geq 206 + 0,521 * \text{Глюкоза} \geq 7 + 0,827 * \text{САД} < 116)))$, где P- вероятность риска повышения $AVDO_2 > 52\%$; e-основание натурального логарифма ($e = 2,72$); -1,6461- константа. Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 83,26%, AuROC-0,753; Se-71,03%; Sp-70,64%; NPV-71,30%; PPV-70,37%.

Для прогнозирования количественного показателя $AVDO_2$, множественным регрессионным анализом с независимыми переменными (ЛДГ, GCS, NSE, pH и САД) определена формула:

$AVDO_2 = 44,05 - 0,83 * GCS + 0,4 * \text{Глюкоза} + 0,01 * \text{ЛДГ} + 0,04 * NSE + 0,23 * pH + 0,06 * \text{САД}$, где: 44,046- константа. Качество модели: $R^2 = 15,1\%$; R^2 (скоррект.) = 13,1%;

$p < 0,0001$. В данной части исследования мы сосредоточились на те переменные, которые были сильно связаны с зависимым переменным (AVDO₂).

Как показали результаты исследований, при среднем значении AVDO₂ > 52% относительный риск неблагоприятного исхода в 1-е сутки заболевания у больных возрастает на 2,42 (95% ДИ: 1,77-3,31), $p < 0,0001$.

Прогностическая ценность лактата. Резкое повышение уровня лактата в крови является постоянным предиктором вторичных церебральных повреждений с ишемией и гипоксией головного мозга. Для разделения на группы больных с благоприятным и неблагоприятными исходами дисперсионным анализом определено статистически значимое пороговое значение или точка отсечения для лактата > 3,3 ммоль/л. Результаты анализа ЛРА свидетельствуют о наличии статистически значимой прямой связи между лактатом и pH < 7,3 - отношение шансов (ОШ) 12 (95% ДИ: 3,26-42,39), $p = 0,0002$; при повышении глюкозы крови выше 8,9 ммоль/л - ОШ 6,22 (95% ДИ: 2,71-14,21), $p < 0,0001$; при увеличении САД ≥ 179 мм.рт.ст ОШ 3,89 (95% ДИ: 1,60-9,43), $p = 0,0002$; при S100 β < 0,3 мкг/л ОШ- 2,12 (95% ДИ: 0,86 - 5,24), $p = 0,1025$; при NSE ≥ 15 нг/л ОШ 3,43 (95% ДИ: 1,37 - 8,57), $p = 0,0083$; GCS < 10 баллов ОШ 2,87 (95% ДИ: 1,18 - 6,99), $p = 0,0734$. Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-4,923 + 1,827 * \text{Глюкоза} \geq 8 + 1,357 * \text{САД} \geq 179 + 2,464 * \text{pH} < 7 + 0,753 * \text{S100}\beta \geq 0,3 + 1,227 * \text{pO}_2 \geq 55 + 1,232 * \text{NSE} \geq 15 + 1,054 * \text{cSO}_2 < 74 + 0,77 * \text{GCS} < 10)))$$
, где P - вероятность риска повышения лактата > 3,3 ммоль/л; e-основание натурального логарифма (e=2,72), 50,0958- константа. Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 94,11%, AuROC-0,878; Se-78,85%; Sp-85,03%; NPV-92,81%; PPV-62,12%.

Для прогнозирования количественного показателя лактата, множественным регрессионным анализом с независимыми переменными (глюкоза, AVDO₂, S100 β , NSE, GCS, PO₂, cSO₂) определена формула:

$$\text{Лактат} = 2,67 + 0,24 * \text{Глюкоза} - 0,01 * \text{AVDO}_2 + 0,05 * \text{S100}\beta + 0,02 * \text{NSE} - 0,07 * \text{GCS} - 0,01 * \text{pO}_2 - 0,01 * \text{cSO}_2$$
, где: 2,6660 – константа. Качество модели: R² = 33%; R² (скоррект.) = 31%; $p < 0,0001$. Как показали результаты исследований, при среднем значении лактата > 3,3 ммоль/л относительный риск неблагоприятного исхода в 1-е сутки заболевания у больных возрастает на 9,19 (95% ДИ: 3,44 - 24,60), $p < 0,0001$.

Подходы к прогнозированию и профилактике вторичных повреждений головного мозга у больных с сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга с созданием персонализированных прогностических моделей. Методы математического моделирования наиболее информативные и перспективные в прогнозировании. Легкость кодирования предикторов исхода, использование персонального компьютера для создания и ведения базы данных, доступность прикладных программ для проведения математических расчетов стали предпосылками для создания многофакторных моделей прогноза.

Нами была разработана формализованная история болезни, при помощи которой данные всех пациентов кодировались и заносились в общую базу данных в MS Excel 2016. Конечной точкой для анализа прогноза явился показатель исхода заболевания (благоприятный и неблагоприятный). Проведен дискриминантный анализ, определены предикторы, имеющие статистически значимые связи с результирующим признаком (исходом). Проведена классификация и составлена классификационная матрица для базовой модели, где отражены веса предикторов (коэффициенты) и константы для каждой группы исходов. Для любого пациента, используя классификационную матрицу базовой модели и представленные формулы, можно вычислить дискриминантную функцию исхода его заболевания.

На этапе множественного ЛРА мы изучали связь риска повышения уровня целевого зависимого переменного - исход заболевания с показателями или независимыми переменными, полученными в ходе исследования. Результаты анализа указывают на наличие значимой прямой связи между исходом и анализа AVDO₂ > 52% с левой стороны указывает в

9 раз превышающей по сравнению с другими переменными, или отношение шансов (ОШ) 9,01 (95% ДИ: 3,45 - 23,51), $p < 0,0001$; $AVDO_2$, правая сторона. при увеличении $>52\%$ ОШ равно 5,71 (95% ДИ: 2,31-14,16), $p = 0,0002$; при увеличении лактата $>3,3$ ммоль/л ОШ равно 4,30 (95% ДИ: 1,61-11,51), $p = 0,0036$; $S100\beta$ 0,1 мкг/л $>$ ОШ равно 3,77 (95% ДИ: 1,63-8,73), $p = 0,0020$; при САД >169 мм.рт.ст ОШ равен 3,27 (95% ДИ: 1,26-8,48), $p = 0,0146$; возраст >65 ОШ составляет 2,43 (95% ДИ: 1,04-5,68), $p = 0,0406$; NSE при увеличении нг/мл $>12,5$ ОШ 2,69 (95% ДИ: 1,14-6,36), $p = 0,0240$. Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R^2 Nagelkerke - 627,3%; \log Likelihood - 112,7. Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$Risk = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-6,098 + 1,805 * AVDO_2 + 1,336 * S100\beta + 0,1 + 2,331 * AVDO_2 + 1,414 * \text{Лактат} > 3 + 1,358 * \text{САД} > 169 + 0,982 * NSE > 12)))$, где Р- вероятность риска исход заболевания, е-основание натурального логарифма ($e = 2,72$), -6,098- константа. Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 99,33%, AuROC-0,915; Se - 89,77%; Sp - 78,91%; NPV - 91,82%; PPV - 74,53%. Мы включили шаговый метод отбора переменных, в котором проверка включения основана на значимости статистики значений, а проверка на исключение основана на вероятности статистики Вальда.

Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-6,496 + 1,075 * S100\beta + 0,214 * \text{лактат} + 0,096 * AVDO_{2np} + 0,005 * \text{ЛДГ} - 0,372 * GCS)))$

Таким образом, в окончательном варианте множественного анализа пропорциональных рисков Cox участвовали 6 переменных: $S100\beta$, Лактат, $AVDO_{2(dext, sin)}$, ЛДГ, GCS. Модель была получена методом последовательного исключения переменных. На втором шаге была исключена переменная глюкоза, на третьем шаге - NSE, на четвертом шаге - возраст и на пятом шаге - pO_2 . Окончательная модель была создана на 5 шаге.

Для оценки качества математической модели вычисляли коэффициент детерминации Найджелкерка (R_2), показывающий долю влияния всех переменных, включенных в модель на дисперсию зависимой переменной, а так же критерий согласия Хосмера-Лемешова, позволяющий установить, насколько модель согласуется с исходными данными. Сводка модели имеет следующий вид: - 2 LL 162.997; Кокс пен Снелл R-квадрат=0,454, R-квадрат Нэйджелкерка =0,612 (Nagelkerke); $\chi^2 = 131.834$.

Разработанная нами персонализированная математическая модель с коэффициентами факторов риска, позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие вторичных повреждений головного мозга и исход заболевания у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов были сделаны следующие **выводы**:

1. Повышенное содержание нейроспецифических маркеров повреждения головного мозга $S100\beta$ с ОР 2,49 (95%ДИ: 1,71-3,64) и NSE с ОР 2,48(95%ДИ: 1,49-4,13) с чувствительностью 72,91-79,41% и специфичностью 63,85-70,08% рассматриваются как критерии прогнозирования и профилактики вторичных повреждений головного мозга и неблагоприятного исхода заболевания у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями.

2. Снижение соотношения доставки/потребления кислорода головного мозга - $rSO_{2(dext.)}$ на $<43,1\%$ и $rSO_{2(sin.)} <48\%$ с повышением $AVDO_2 >54\%$ с повышенной активностью маркеров метаболизма мозга - ЛДГ $\geq 273,0$ ммоль/л ОШ 2,79(95%ДИ: 1,74-4,48), лактата на $\geq 3,3$ ммоль/л ОШ 3,58 (95%ДИ: 2,32-5,53), САД ≥ 169 мм.рт.ст. ОШ 5,86 (95%ДИ: 3,82-9,00) с корреляцией GCS, свидетельствуют о гипоксическом и ишемическом повреждении мозговой ткани и являются критериями ранней профилактики вторичного повреждения головного мозга.

3. На основе комплексной оценки нейромаркеров, церебрального газообмена, метаболизма головного мозга и гемодинамики разработаны модели персонализированного

прогнозирования вторичных повреждений головного мозга и исхода заболевания у больных с острыми сосудистыми и травматическими поражениями мозга. Сводка модели: - 2 LL - 162.997; Кокс и Снелл R-квадрат=0,454, R-квадрат Нэйджелкерка =0,612 (Nagelkerke); $\chi^2=131.834$. Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка отсечения 99,33%, AuROC -0,915; Se - 89,77%; Sp - 78,91%; NPV - 91,82%; PPV - 74,53%

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Церебральные маркеры (S100 β , NSE) могут быть рекомендованы для ранней диагностической оценки вторичного повреждения головного мозга у больных с острыми нейропатологиями.

2. Повышенная активность маркеров церебрального газообмена (rSO₂) с повышением AVDO₂, церебрального метаболизма (лактата, глюкозы и ЛДГ) свидетельствуют о гипоксическом повреждении мозговой ткани с риском смерти 85,3% у больных с острыми мозговыми инсультами и травмами.

3. Персонализированная математическая модель с коэффициентами факторов риска, ассоциированные с вторичным повреждением головного мозга позволит прогнозировать исход заболевания у больных с острыми церебральными сосудистыми и травматическими поражениями.

4. Калькулятор математической модели индивидуального риска развития вторичных повреждений мозга или неблагоприятного исхода заболевания рекомендуется интегрировать в электронную медицинскую карту пациента при поступлении в стационар. Пациентам с высоким коэффициентом неблагоприятного исхода необходимы индивидуальные профилактические меры коррекции выявленных факторов риска.