

«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»
Коммерциялық емес Акционерлік Қоғамы

УДК 616.831.31-084

Қолжазба құқығында

ТОКШИЛЫКОВА АЙНУР БИСЕНБАЕВНА

Мидың жедел тамырлық және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда екіншілік зақымдануларды болжау және алдын алу

6Д110100 – Медицина

Философия докторы (PhD)
дәрежесіне ұсынылған диссертация

Ғылыми кеңесші
медицина ғылымдарының
докторы, профессор
Саркулова Ж.Н.

Шетедік ғылыми кеңесші
MD., assoc. prof.,
Tamosuitis T.
(Kaunas)

Қазақстан Республикасы
Ақтөбе, 2022

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
	АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	4
	КІРІСПЕ	5
1	МИДЫҢ ЖЕДЕЛ ТАМЫРЛЫҚ ЖӘНЕ ЖАРАҚАТТЫҚ ЗАҚЫМДАНУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЕКІНШІЛІК ЗАҚЫМДАНУЛАРЫ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)	12
1.1	Мидың жедел тамырлық және жарақаттық зақымдануының патогенезі.....	12
1.2	Мидың зақымдану маркерлері ретінде нейрон-арнамалы ақуыздар.....	18
1.3	Мидың екіншілік зақымдануларындағы церебральді оксигенация, метаболизм және жүйелі гемодинамика мониторинг жүйелері ...	21
1.4	Мидың оттегі статусының күйін артериовеноздық айырмашылық көрсеткіштерінің физиологиялық аспектілері.....	24
1.5	Мидың екіншілік зақымдану қауіп факторларын бағалайтын біріктірілген болжамды модельдер туралы жалпы сипаттама.....	25
2	ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ	29
2.1	Зерттеуді ұйымдастыру.....	29
2.2	Науқастардың жалпы сипаттамасы.....	30
2.3	Зерттеу әдістері.....	33
2.4	Бас миының зақымдану нейромаркерлерін зерттеу.....	34
2.5	Церебральды газ алмасу, жүйелік гемодинамика мен метаболизмді зерттеу	35
2.6	Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу.....	36
3	ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ	39
3.1	Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда нейронарнамалы ақуыздар концентрациясының өзгеру динамикасы.....	39
3.2	Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда гипоксия маркерлерінің концентрациясының өзгеру динамикасы - церебральды газ алмасу және метаболизм көрсеткіштері.....	44
3.3	Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда алынған маркерлердің болжамдық мәндері.....	52
3.4	Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда екіншілік зақымдану ақырын жеке болжау және алдын-алу математикалық моделін құрастыру.....	71
	ҚОРЫТЫНДЫ	75
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	89
	ҚОСЫМША А – Авторлық куәлік	105
	ҚОСЫМША Ә – Акт енгізу	110

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертацияда келесі стандарттар сілтемелері қолданылды:

Қазақстан Республикасының Заңы. Ғылым туралы: 2011 жылдың 18 ақпанда, №407-IV қабылданған (31.03.2021 ж. өзгертулер мен толықтырулармен).

Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрінің Бұйрығы. Білім берудің барлық деңгейлерінде мемлекеттік жалпыға міндетті білім беру стандарттарын бекіту туралы: 2018 жылдың 31 қазанда, №604 бекітілген (Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2018 жылғы 1 қарашада №17669 болып тіркелді).

МЕСТ 7.32-2017 (Халықаралық стандарт). Ақпараттық, кітапхана және баспа ісі жөніндегі стандарттар жүйесі. Ғылыми зерттеу жұмысы жөніндегі есеп. Құрылымы мен рәсімделу ережелері.

МЕСТ 5.101-98 (Халықаралық стандарт). Өнімдерді әзірлеу және іске қосу жүйесі. Ғылыми зерттеу жұмыстарын орындау тәртібі.

МЕСТ 8.417-2002. Өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Шамалардың өлшем бірліктері.

МЕСТ 7.1-2003. Ақпарат, кітапхана ісі және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипаттамасы. Жобалауға қойылатын жалпы талаптар мен ережелер.

МЕСТ 7.12-93. Ақпарат, кітапхана және баспа ісі жөніндегі стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тілінде сөздерді қысқарту. Жалпы талаптар мен ережелер.

МЕСТ 7.54-88. Кітапханалық және ақпараттық баспа ісі стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттарда заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық деректерді ұсыну. Жалпы талаптар.

Қазақстан Республикасының Заңы. Білім туралы: 1999 жылдың 7 маусымы, №389-І қабылданған.

Қазақстан Республикасының Кодексі. Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы: 2009 жылдың 18 қыркүйекте, №193-IV қабылданған (2011 жылғы 19 қаңтардағы өзгерістермен).

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а Бұйрығы. Денсаулық сақтау ұйымдарының бастапқы медициналық құжаттама нысандарын бекіту туралы: 2010 жылдың 23 қарашада, №907 бекітілген (28.06.2012 ж. жағдай бойынша өзгерістермен және толықтырулармен).

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің м.а. Бұйрығы. Қазақстан Республикасының халқына анестезиологиялық және реаниматологиялық көмек көрсететін ұйымдар туралы ережені бекіту туралы. 2011 жылдың 9 маусымы, №372 бекітілген (Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2011 жылы 13 шілдеде №7059 тіркелді).

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің Бұйрығы. Стационарлық көмек көрсету қағидаларын бекіту туралы: 2015 жылдың 29 қыркүйекте, №761 бекітілген.

АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

Апоптоз (грек. Apoptosis "құлап кету") – бұл бағдарламаланатын жасуша өлімінің реттелетін процесі, нәтижесінде жасуша плазмалық мембранамен шектелген жеке апоптотикалық денелерге бөлінеді.

S100 β	– жүйке тіндері болатын кальций байланыстыратын ақуыз
Лактат	– гликолиздің соңғы өнімі, энергия алу мақсатында глюкозаны жасушаішілік "жағу" процесі
АТФ	– аденозин трифосфаты
ECLIA	– электрохемилюминесцентті иммунотест
ГЭТ	– гемато энцефалдық тосқауыл
ҚНЖ	– қышқыл негіз жағдайы
ОАҚ	– орта артериалдық қысым
NSE	– нейрон арнамалы энолаза
pCO ₂	– көктамыр қанындағы көмірқышқыл газының парциалды қысымы
pO ₂	– көктамыр қанындағы оттегінің парциалды қысымы
pH	– теріс ондық логарифм түрінде ұсынылған плазмадағы сутегі
SvjO ₂	– гемоглобиннің мойындырық көктамырында оттегімен қанығуы
rSO ₂	– аймақтық церебральды оттегі сатурациясы
цАМФ	– циклдік аденозин монофосфаты
ГИ	– геморрагиялық инсульт
ИИ	– ишемиялық инсульт
GCS	– Глазго кома шкаласы
МҚА	– ми қан ағымы
Se	– sensitivity (сезімталдығы)
Sp	– specificity (арнамалылығы)
NPV	– Negative Predictive Value (теріс тесттің болжамды мәні)
PPV	– (Positive Predictive Value) (оң тесттің болжамды мәні)
БМЖ	– бас ми жарақаты
ӨЖЖ	– өкпені жасанды желдендіру
ОШ	– мүмкіндік қатынасы
ОР	– тәуекел қатынасы

КІРІСПЕ

Мәселенің өзектілігі. Қазіргі уақытта жедел тамырлы және травматикалық церебральды патология орталық жүйке жүйесінің жиі мүгедектікке әкелетін ауруларының бірі болып қала береді. Өлімнің ең көп таралған себептері тамырлы сипатқа ие және инсульт қазіргі уақытта бүкіл әлемде өлімнің екінші жетекші себебі болып табылады [1]. Инсульт және жүректің ишемиялық ауруы 2015 жылы 15,2 миллион адамның өліміне (15-15,6 миллион) себеп болды [2]. Ишемиялық инсульт, инсульттің ең көп санын құраса да, өлім-жітім мен мүгедектікке байланысты өмір сүру жылдары пропорционалды түрде өлшенетін ғаламдық инсульт ауыртпалығының көп бөлігі геморрагиялық инсультқа жатады. Табысы бар елдерде геморрагиялық инсульттан болатын өлім-жітім 80%-ды құрайды [3]. Көптеген дамыған елдерде инсульт жиілігі төмендеуде негізінен жоғары қан қысымы, темекі шегу, семіздік, қант диабеті, атриальды фибрилляция, дислипидемия және физикалық белсенділіктің болмауы сияқты қауіп факторларына бағытталған соңғы екі онжылдықта жоғары табысты елдерде инсульт пен мүгедектіктің азаюына ықпал еткен болуы мүмкін. Алайда, инсульт, одан тірі қалу және онымен байланысты өлім жағдайларының абсолютті саны, сондай-ақ бүкіл әлемде мүгедектік өсті, бұл ішінара табысы жағдайлары төмен және орташа елдердің көбеюіне байланысты. [2, с. 126.] сонымен қатар, 20-64 жас аралығындағы ересектерде инсульт пен мүгедектік жиілігінің жоғарылауы байқалады. Мұндай өсім дамушы елдерде де кең таралған және көбінесе ишемиялық инсультқа қарағанда геморрагиялық инсультқа байланысты [4].

Эпидемиологиялық талдауға сәйкес, әлемде БМЖ таралу көрсеткіштері айтарлықтай өзгеріп, жылына 100 мың тұрғынға шаққанда 95-тен 783-ке дейін, ал халықтың өлім-жітім көрсеткіші жылына 100 мың тұрғынға шаққанда 9,5-тен 66-ға дейін құрайды. Сондай-ақ, республикамызда эпидемиологиялық көрсеткіштерге талдау жасалды. БМЖ-ның таралуы 100 мың тұрғынға шаққанда 692 жағдайды құрады, ал елдің әртүрлі өңірлерінде өлім-жітім 100 мың тұрғынға шаққанда 18,5-тен 49-ға дейін өзгеріп отырады. Мидың жарақаттануы нәтижесінде, ең алдымен, халықтың жас және еңбекке қабілетті бөлігінің өкілдері өледі және мүгедектікке ұшырайды, бұл патология медико-әлеуметтік проблеманың үлкені болып табылады. Мидың жарақаттық және қан тамырлары зақымдануларының үлкен үлес салмағы, жоғары өлім-жітім және мүгедектіктің нашар болжамдары деректері жедел церебральді патология проблемасын өзекті санатқа шығарады [5]. Ишемиялық және геморрагиялық инсульттарда, сондай-ақ мидың ауыр жарақаттарында (мидың соғылуы) тамырлы церебральды қан ағымы зардап шегеді.

Сонымен қатар, барлық үш патология, әрине, мидың бастапқы зақымдануының тәуелсіз патогенезіне ие. Алайда, зақымданудың бастапқы механизмдеріне қарамастан, осы патологияның барлық жағдайларында жетекші

триггер сәті метаболикалық стресспен мидың гипоксиялық-ишемиялық зақымдануы болып табылады [5, с. 113].

Ишемиялық инсульт қан ағымының күрт төмендеуімен немесе церебральды тамырлардағы қан ағымының тоқтап қалуымен, мидың бастапқы зақымдануы болып табылатын жүйке жасушаларының апоптозының дамуымен ми тініндегі патобиохимиялық процестердің каскадының дамуымен сипатталады, сонымен қатар ісіну, церебральды және гемодинамикалық дисфункция, жүйелік гипоксия түрінде мидың екіншілік зақымдануының негізгі көріністерін бастауға негіз болады [5, с. 113-114]. Геморрагиялық инсульт кезінде церебральды қан ағымы метаболикалық стресстің дамуымен ми тінінің гипоксиясы – ишемиясына әкелетін жергілікті ангиоспазм қалыптасады; ауыр БМЖ мидың бастапқы зақымдалуымен бірге жүреді, бұл церебральды қан ағымның ауторегуляциясының бұзылуымен қан айналымы бұзылыстарына әкеледі. Осы патологиялық процестер мидың екіншілік зақымдалуына әкеледі [6, 7]. Соңғы онжылдықтарда жедел тамырлы және бас сүйек-ми жарақаттары бар науқастарда патогенез және зақымдану клиникасы туралы көзқарастар айтарлықтай өзгерді. Мидың жедел зақымдануында пайда болатын патофизиологиялық процестер ұғымы біріншілік зақымдаушы факторлардың да, мидың екіншілік зақымдануының да механизмдерін қамтиды, соңғысы бастапқы факторларға қарағанда неврологиялық нәтиже мен науқастардың өмір сүру қабілетін анықтайды [6, р. 528; 7, с. 94]. Қан тамырларының спазмы және интракраниальды гипертензия синдромы, ми қан ағымы бұзылған церебральды ишемия түріндегі патологиялық процестер мидың зақымдануын анықтайды [8]. Шын мәнінде, осы жедел кезеңде мүмкін болатын кез - келген бас сүйек ішілік және бас сүйек сыртылық асқынуларды соның ішінде церебральды ишемияның үдеуі, зақымдану аймағының кеңеюі және ОЖЖ зақымдануының көлемінің артуының және осыған байланысты асқыну салдарын потенциалды фактор ретінде қарастырған жөн [9].

Мидың екіншілік зақымдануының жоғарыда аталған заңдылықтарын болжау және алдын-алу қазіргі уақытта шешілмеген өзекті мәселе болып табылады. Қазіргі уақытта гипоксияның дамуы мен тереңдеуімен, ишемияның және мидың ісінуімен жүретін екіншілік зақымдануды диагностикалаудың бірыңғай көзқарастары жоқ [10, 11]. Осы уақытқа дейін дәрігер реаниматологқа мидағы патологиялық процестер туралы ақпарат алуға мүмкіндік беретін арнайы жүйелер кең таралмады. Стресс ақуыздары түріндегі нақты нейрональді маркерлер құрамының динамикасын анықтау және церебральды оксигенация мен метаболизмді үздіксіз бағалау мидың функционалды жағдайын бақылау әдістері болып табылады [12, 13].

Алайда, жедел нейропатологиясы бар науқастарда гипоксия мен ишемия эпизодтарын тіркей отырып, мидың екіншілік зақымдануларын бақылау әдісі ретінде нейромониторингтің арнайы әдістерінің мүмкіндіктері толық зерттелмеген күйінде қалады. Мүмкін, бұл әдістер мидың екіншілік зақымдануларын алдын-алу мақсатына қызмет етуі мүмкін. Осы

тұжырымдамаға сүйене отырып, мидың екіншілік зақымдануларының даму мәселесі одан әрі жан-жақты зерттеуді қажет етеді.

Жедел нейропатологиясы бар науқастарда мидың екіншілік зақымдануының болжамы мен алдын-алуды зерттеудегі осы ғылыми-практикалық мәселені шешу біздің жұмысымыздың негізін құрады.

Зерттеу мақсаты. Жедел тамырлы және травматикалық нейропатологиясы бар науқастарда мидың екіншілік зақымдануын болжау және алдын-алу үшін нейробиомаркерлерді, газ алмасуды, ми метаболизмін және гемодинамиканы зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Жедел тамырлы және травматикалық зақымдануы бар науқастарда (NSE, S100 β) мидың зақымдануының нейронспецификалық маркерлерін және олардың болжамдық мәнін анықтау.

2. Аурудың ағымына байланысты церебральды газ алмасуды, метаболизмді және гемодинамиканы зерттеу, гемоглобиннің миға ағып жатқан веноздық қанда оттегімен қанығуын, ми қыртысында оттегінің жеткізілуін/тұтынылуын анықтау (SvjO₂, cSO₂, AVDO₂, rSO₂), лактат, глюкоза, лдг және ОАҚ) зерттеу және олардың болжамдық мәнін анықтау.

3. Мидың жедел тамырлы және травматикалық зақымдануы бар науқастарда мидың екіншілік зақымдануының нәтижесін жеке болжау және алдын-алу үшін математикалық модель құрастыру.

Ғылыми жаңалық:

1. Алғаш рет мидың жедел тамырлы және травматикалық зақымдануы бар науқастарда аурудың нәтижесін болжау моделі жасалып, енгізілді (Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік №10456), (Қосымша А).

2. Мидың жедел тамырлы және травматикалық зақымдануы бар науқастарда церебральды екіншілік зақымдануды болжау критерийлері-бұл (S100 β және NSE), ми қыртысында оттегінің "жеткізу/тұтыну" қатынасы бар церебральды газ алмасу және метаболизм көрсеткіштері, жүйелі гемодинамика (SvjO₂, AVDO₂, rSO₂, ОАҚ, ЛДГ, лактат және глюкоза) нейромаркерлерінің сезімталдығы мен арнамалылығының жоғары деңгейі (Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік №10487), (Қосымша А).

3. Мидың екіншілік зақымдануының жеке ерте алдын-алу әдістеріне церебральды газ алмасу, метаболизм, GCS корреляциялы гемодинамикалық ауытқушылықтармен көрінетін мультимодальды предикторлары бар жүйелік және арнамалы нейромониторинг әдістері болып табылады (Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік №22285), (Қосымша А).

Практикалық маңыздылығы:

1. Церебральды маркерлер (S100 β , NSE) жедел нейропатологиясы бар науқастарда мидың зақымдануын ерте диагностикалық бағалау үшін ұсынылуы мүмкін.

2. Гипоксия маркерлерінің жоғары белсенділігі - $AVDO_2$ жоғарылауымен церебральды газ алмасу мен (rSO_2), церебральды метаболизмнің бұзылуы (лактат, глюкоза және ЛДГ) мидың тіндеріне гипоксиялық зақым келтірумен мидың жедел инсульттары мен бас ми жарақаттары бар науқастарда 85,3% өлім қаупін көрсетеді.

3. Мидың қайталама зақымдануымен байланысты қауіп факторларының коэффициенттері бар жеке математикалық модель мидың жедел тамырлы және травматикалық зақымдануы бар науқастарда аурудың нәтижесін болжауға мүмкіндік береді.

Қорғауға шығарылатын ережелер:

1. Нейроарнамалы маркерлер мидың екіншілік зақымдануын және аурудың нәтижесін болжауға мүмкіндік береді.

2. Церебральды газ алмасу мен метаболизмнің, жүйелік гемодинамиканың бұзылуы ми тінінің гипоксиялық және ишемиялық зақымдануын көрсетеді және мидың екіншілік зақымдануының ерте алдын-алу критерийлері болып табылады.

3. Тәуекел факторлары бар жеке модель мидың екіншілік зақымдануын және аурудың нәтижесін жоғары ықтималдылықпен болжауға мүмкіндік береді.

Жұмыстың апробациясы. Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері "М. Оспанова атындағы БҚМУ" КеАҚ Ғылыми кеңесі мен ғылыми-мәселелік ұйымының кеңейтілген отырыстарында баяндалып, талқыланды. Зерттеу нәтижелері ғылыми форумдарда баяндалды:

- 2-ші Қазақстан Республикасы анестезиологтар және реаниматологтар съезінде (Алматы, 2018);

- 3-ші халықаралық ғылыми-білім беру конференциясы "Үздіксіз медициналық білім беруді интернационалдандыру. Болашаққа көзқарас. «April'S Science Week» (Ақтөбе, 2019);

- медицинаның өзекті мәселелері (Баку, 2019);

- халықаралық ғылыми-практикалық конференция. The first International scientific practical online conference human genetics and genetic diseases: problems and development perspectives" (Baku, 2020);

- анестезиолог-реаниматологтардың IV конгресі-халықаралық Каспий анестезиологтар форумы (Ақтау, 2021);

- халықаралық ғылыми-практикалық конференция. The fifth international scientific – practical virtual conference in modern medicine "on medicine and health: prognosis, achievement and challenges" (Таллин, 2021).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Диссертация тақырыбы бойынша 13 ғылыми баспа жұмыстары жарияланды, оның ішінде 3 мақала – Web of Science, Scopus ақпараттық базаларында индекстелетін басылымдарда, 1 мақала Crossref-те, 3 мақала – ҚР Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған басылымдарда; 6 тезис халықаралық конференциялар жинақтарында (оның ішінде шетелдік – 3 және Scopus - 1 базасында индекстелетін); авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы

мәліметтер - 3, ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін білім беру процесіне және клиникалық практикаға енгізуге арналған актілер -3 алынды.

Барлық жарияланымдарды докторант кеңес берген және түзету жүргізген ғылыми жетекшінің басшылығымен жеке өзі жазды. Алғаш рет докторант әдеби дереккөздерді іздеу мен шолуды, ауруханаларды таңдауды және оларды зерттеу тобына бөлуді жүргізді. Докторант зерттелетін науқастарды диагностикалау, емдеу процесіне өз бетінше қатысты, статистикалық өңдеу және алынған нәтижелерге талдау жүргізді.

1. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies // Journal of Molecular Neuroscience. – 2020.

2. Establishing prognostic significance of hypoxia predictors in patients with acute cerebral pathology // Journal Neurological Research. – 2021.

3. Уровень S100 β в сыворотке крови как прогностический фактор исхода при вторичных поражениях головного мозга // Journal Georgian Medical News. – 2021 (ISSN 1512-0112).

4. Prognostic meaning of serum NSE as the factor of bad outcome in secondary brain damage. Journal Ambiance In Life // International Scientific Journal In Medicine. – 2021 (ISSN: 2346-8068).

5. Геморрагиялық инсульттің этиопатогенезінің, диагностикасының және емдеудің заманауи аспектілері // Астана медициналық журналы. – 2020. – №3(105). – Б. 46-53 (ISSN 1562-2940. ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).

6. Геморрагиялық инсультпен ауыратын науқастардағы қанның қышқылды-сілтілі жай күйі көрсеткіштерінің динамикасы бойынша қарқынды нутрициялық терапияның тиімділігін бағалау // Қазақстан нейрохирургиясы және неврологиясы журналы. – 2019. – №2. – Б. 80-84 (ISSN 2409-4498. ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).

7. Инсульт науқастарындағы пневмонияның қауіп факторы // Астана медициналық журналы. – 2019. – №2. – Б. 349-356 (ISSN 1562-2940. ҚР БЖҒМ Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған).

8. Жедел ми инсульті бар науқастардағы артериялық гипертония мәселесі // Анестезиология және реаниматология Қазақстан. – 2018. – №1(16). – Б. 75-78).

9. Нейронарнамалы биомаркерлер: жедел нейропатологияны диагностикадан болжамға дейін // Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 2019).

10. The value of neuron-specific markers in predicting severity and treatment outcomes in patients with acute Traumatic and Vascular Lesions of the Brain // The E III International scientific and educational conference «The internationalization of continuing medical education. Prospection». Panminerva Medica. – 2019. – Vol. 110, №2, Suppl. 1.

11. 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, 2020).

12. Жіті нейропатологиясы бар науқастарда қарқынды терапиядағы тромбоэластограмма мониторингі // Халықаралық қатысумен "Полиатравма. Диагностика мен кешенді емдеудің заманауи тәсілдері" (Семей, 2020).

13. 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» (Tallinn, 2021).

14. The level of S100 β 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» (Tallinn, 2021).

Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне енгізу туралы мәліметтер:

1. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. 02.06.2020 ж. №10456 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік (Қосымша А).

2. Инсульт науқастарындағы пневмонияның қауіп факторы. 02.06.2020 ж. №10487 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік (Қосымша А).

3. Геморрагиялық инсультпен ауыратын науқастардағы қанның қышқыл-сілті жай-күйі көрсеткіштерінің динамикасы бойынша қарқынды нутрациялық терапияның тиімділігін бағалау. 28.11.2019 ж. №6726 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік (Қосымша А).

4. Establishing prognostic significance of hypoxia predictors in patients with acute cerebral pathology. 09.12.2021 ж. №22285 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік (Қосымша А).

Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актісі:

1. 20.06.2021 ж. №196 мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда екіншілік церебральды зақымданудың нәтижесін болжаудағы NSE нейронспецификалық ақуызының болжамды мәні (Қосымша Ә).

2. 20.06.2021 ж. №197 мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда церебральды зақымданудың екіншілік нәтижесін болжаудағы S100 β нейронспецификалық ақуыздың болжамды мәні (Қосымша Ә).

3. 27.05.2021 ж. №198 мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы кезінде екіншілік зақымдануды болжауға негізделген модель (Қосымша Ә).

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертация кіріспеден, әдебиеттерді шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінің сипаттамасынан, жеке бақылаулардың үш тарауынан, алынған нәтижелерді, қорытындыларды,

практикалық ұсыныстарды талқылаудан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады.

Диссертациялық жұмыста 25 кесте, 26 сурет және 210 әдеби деректерге сілтеме жасалынды. Жалпы жұмыстың құрылымы 112 бетті құрайды.

1 МИДЫҢ ЖЕДЕЛ ТАМЫРЛЫҚ ЖӘНЕ ЖАРАҚАТТЫҚ ЗАҚЫМДАНУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЕКІНШІЛІК ЗАҚЫМДАНУЛАРЫ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР (ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

1.1 Мидың жедел тамырлық және жарақаттық зақымдануының патогенезі

Клиникалық тәжірибеде жүйке тінінің тамырлы және жарақаттық зақымдануының жоғары жиілігі патогенездің күрделілігімен және қолданыстағы нейромониторинг әдістерінің жеткіліксіздігімен қосарланады [14], осыған байланысты мидың қайталама зақымдануын патогенетикалық тұрғыдан болжау және алдын-алу қазіргі медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады.

Жүйке тінінің зақымдануының патогенезінде жасушалық құрылымдардың екіншілік зақымдануының қалыптасуына әкелетін негізгі реакциялардың каскадын ажыратуға болады. Сонымен қатар, зақымданудың бастапқы механизмдеріне қарамастан, бұл процестің жетекші триггері тін ишемиясы болып табылады [15], оның барысында мидың ең "селективті осал" аймақтары көп зардап шегеді [16]. Ишемиялық бұзылулардың дәрежесі мен көлемі қан айналымының бұзылуы уақытымен корреляциялық байланысты [17, 18]. Кіші калибрлі бір қан тамырларының тромбозы кезінде мидың фокальды ишемиясы ошағының пайда болуы байқалады, онда қанмен қамтамасыз ету дәрежесіне және бұзылулардың қайтымдылығына байланысты үш аймақ бөлінеді [17, р. 289; 18, р. 251]. Қанмен қамтамасыз етудің ең айқын бұзылуы инфаркт ядросында байқалады, онда қан ағымының төмендеуі бастапқыдан 85%-ға жетеді [17, р. 289]. Ми қан айналымының бұзылуы бастапқы деңгейдің 15-тен 40%-на дейін болатын аймақ ишемиялық жартылай көлеңке аймағы немесе пенумбра деп аталады [18, р. 251]. Пенумбра айналасында орналасқан ми тінінің аймағы периинфаркттық аймақ немесе экстрапенумбра деп аталады және қалыпты көрсеткіштерге жақын қан ағымының деңгейімен сипатталады. Бұл аймақта негізінен функционалды және, әдетте, жүйке жасушаларының әрдайым қайтымды өзгерістері байқалады [18, р. 251].

Энергия алмасуының бұзылу дәрежесі жүйке жасушаларының бастапқы функционалды-метаболикалық жағдайына, жарақатқа, жарақаттың ұзақтығына және ауырлығына байланысты. Бірқатар зерттеулердің нәтижелеріне сәйкес, қан айналымы бұзылғаннан кейінгі алғашқы минуттарда инфаркт ядросында АТФ деңгейінің бастапқы деңгейден 75%-ға дейін айтарлықтай төмендеуі байқалды, бұл өзгерістер ишемиялық немесе аноксикалық деполяризацияның дамуымен қатар жүреді [17, р. 289]. Жартылай көлеңке аймағында АТФ деңгейі бастапқы деңгейден 50-70% дейін төмендейді және пирожүзім, сүт қышқылы концентрациясы жоғарылап, осы аймақтағы жүйке тінінің деполяризациясындағы өзгерістер уақытша болып табылады. Ішінара

көлеңкенің ишемиялық аймағында ишемияның алғашқы кезеңдерінде белсенді ұшпа трансмембраналық иондардың электрохимиялық градиенттерге ауысуының бұзылуынан туындаған иондық гомеостаздың бұзылуына байланысты глюкозаның сіңуінің жоғарылауы байқалды. Бірақ 4-5 сағаттан кейін ол нормадан 30-50% дейін төмендейді. Ишемиялық аймақтың қанмен қамтамасыз етілу деңгейі мен метаболизм қарқындылығы арасында теңгерімсіздік бар: ми тінінің перфузиясының төмендеуі глюкоза мен макроэргиялық қосылыстардың метаболизмінің төмендеуіне қарағанда жоғары болып келеді [18, p. 252]. Нейрондардағы Ca^{2+} иондарының клетка ішілік концентрациясының жоғарылауы Ca^{2+} тәуелді үдерістердің байланысын тудырады, бұл өз кезегінде кальмодулинге тәуелді ақуыз киназаларының, липаза және эндонуклеазалардың белсенділігіне алып келеді. Сонымен қатар, ДНҚ құрылымының бөлшектенуіне әкеледі. Мұны жасуша ферменттері құрылымының, генетикалық материалдың және мембраналық липидтердің азаюына және өзгерісін тудырады. Бұл процестер жасушаның азаюы мен өліміне тудырады. Сонымен қатар, митохондриялық мембраналарға адсорбцияланған кальций электрондардың тыныс алу тізбегінің бітелуіне, цитоскелет лизисіне және ферменттер мен мембраналық байланысқан ақуыздардың деградациясына әкеледі. Жасуша мембраналарының фосфолипидтерінің жойылуы арахидон қышқылының каскадынан субстраттардың түзілуін тудырады, олардың метаболизмі липидтердің еркін радикалды тотығуы мен пероксидті тотығу процестерін едәуір күшейтеді [19]. Ишемиядағы бос радикалдар өндірісінің қосымша көзі ксантинооксидаза болып табылады, оның субстраттары ишемия кезінде АТФ - пулының нәтижесінде пайда болатын гипоксантин мен ксантин болып табылады. Арахидон қышқылымен ксантин оксидазаның қайта қышқылдандыру кезінде супероксидті радикалдар түзіледі [20]. Оттегінің бос радикалдарының тағы бір көзі - электронды тасымалдаудың интрамитохондриялық тізбегі [21, 22]. Оттегі радикалдары мембраналық липидтердегі пероксид тотығуының тізбекті процестерін бастайды, ДНҚ-ға зақым келтіреді, нәтижесінде қабыну реакциясының дамуына, микроциркуляцияның бұзылуына, ГЭТ зақымдалуына және мидың ісінуіне әкеледі. Арахидон қышқылының метаболиттері-эйкозаноидтар қанның формалық элементтерінің агрегациясын және вазоконстрикцияны тудырады [22, с. 14]. Глутаматтың пресинаптикалық мембраналардың везикулаларынан шығуына байланысты қозу постсинаптикалық мембранадағы кальций арналарының барлық үш түрін – NMDA, AMPA және кайнатты арнаны ашады [23]. Ишемиялық пенумбра аймағындағы бос радикалдардың саны зақымданудың алғашқы минуттарынан бастап артады және үш сағат бойы осылай қалады, содан кейін реперфузия басталғаннан кейін өсуді жалғастырады. Керісінше, инфаркт ядросының аймағында алғашқы 3 сағатта бос радикалдар деңгейінің жоғарылауы болмайды, ал реперфузия басталғаннан кейін олардың концентрациясының шамалы өсуі байқалады [24]. Гидроксил радикалдары (HO), супероксидті анионды радикалдар (O_2^-), пероксил радикалдары (ROO) және по

пероксинитриттері жүйке тінінің екінші реттік зақымдану тізбегіндегі жетекші зақымдайтын агенттердің бірі болып табылады [25]. Супероксидті анион және гидроксил радикалдары ең жойқын әсер етеді. Жүйке тіндері зақымданған кезде қабыну реакцияларының тізбегі іске қосылады, олар ишемия процестерін күшейтетін қосымша механизм ретінде қызмет етеді [26]. Реперфузия басталғаннан кейін 6 сағат ішінде лейкоциттер ишемия ошағына белсенді түрде көшеді [27], олар цитотоксикалық заттар мен қабыну медиаторларының көп мөлшерін шығарады. Ишемия ошағындағы макрофагтар мен микроглия бос радикалдар мен қабыну цитокиндерін шығару арқылы зақымдануды күшейтеді – ісік некрозының факторы, интерлейкин - 1, интерлейкин - 6, тромбоциттер адгезиясының факторлары [28]. Цитокиндердің уытты әсеріне жасушааралық адгезия-1 (ICAM-1) факторы қосылады, ол ақ қан клеткаларының лигандтарымен байланысады, бұл өз кезегінде капиллярлардың люменіндегі ақ қан клеткаларының адгезиясына және қан ағымының бұзылуына әкеледі [29]. Көптеген зерттеушілердің пікірінше, мидың тамырлы және жарақаттық зақымдануындағы аноксикалық және ишемиялық депполяризация жүйке тінінің зақымдануының әмбебап патофизиологиялық механизмі болып табылады [30-32].

Жасушалардың зақымдану механизмдеріне келесі кезеңдер жатады: эксцитотоксикалық, тотығу стрессі, бос радикалдардың өндірісі, апоптоз және қабыну. Бұл бұзылулар әртүрлі бастапқы зақымдануларда пайда болады, сонымен қатар екіншілік зақымдану процестерінің кең спектріне әкеледі. Ишемия және мидың зақымдануы кезінде сұр зат қана емес, ақ зат та зақымдалады [33]. Мидың қалыпты жұмысы оның әртүрлі бөліктерінің өзара әрекеттесуіне байланысты болғандықтан, ақ заттың айқын және/немесе прогрессивті зақымдануын тудыратын механизмдерді анықтау мидың жарақаттану процестерін түсіну үшін өте қажет [33, р. 250; 34]. Мидың қалыпты жұмысы оның әртүрлі бөліктерінің өзара әрекеттесуіне байланысты болғандықтан, ақ заттың айқын және / немесе прогрессивті зақымдануын тудыратын механизмдерді анықтау мидың жарақаттану процестерін түсіну үшін өте қажет [34, р. 251]. Мидың фокальды ишемиясы дамығаннан кейін ақ заттың өткізгіш жолдарының зақымдануын әртүрлі иммуноцитохимиялық маркерлердің көмегімен зерттеуге болады. Бета-амилоидтың иммунореактивтілігі, ақуыздың патологиялық прекурсоры, мидың ақ затының құрылымындағы патологиялық аксональды бұзылыстың көрсеткіші ретінде анықталады [35] және фокальды ишемия моделіндегі тромбоэмболиялық инсультті көрсетеді [36]. Мидың ақ затындағы бұл өзгерістер ишемиялық инсульттан туындаған сұр заттағы патологиялық процеспен ғана түсіндіруге болмайтын мінез-құлық бұзылыстарының негізі болуы мүмкін [36, р. 21]. Аксондардың зақымдануы және ортаңғы ми артериясының бітелуі нәтижесінде дамиды олигодендроциттердегі патологиялық өзгерістер туралы хабарланды [37]. Осылайша, ишемияда ақ заттың ғана емес, сонымен қатар аксональды-тірек жасушаларының зақымдануы дамиды. Аксон (DPA) кеңінен таралған зақымдануы бұл БМЖ-ның ең көп таралған нәтижесі [38].

Ауыр инсульт жағдайында аксонның бастапқы зақымдануы дамуы мүмкін, бұл аксонның ісінуіне және жүйке импульсінің бұзылуына әкелуі мүмкін [39]. Науқасте де, экспериментте де БМЖ нан аксондардың екіншілік зақымдануы бета-амилоидтың жиналуына байланысты аксоплазмалық тоқтың баяулауына әкелуі мүмкін [40]. Соңғы зерттеулер прогрессивті аксональды зақымданудың, тұрақты бұзылулардың пайда болуының, кальций арқылы протеолиздің дамуы мен каспаздың активтенуінің басқа механизмдерін анықтады [41]. Алынған мәліметтерге сүйене отырып, ишемиялық инсульт немесе травматикалық зақым нәтижесінде ақ зат құрылымының өзгеруі осы бұзылулардың неврологиялық және функционалды әсеріне үлкен әсер етеді және жедел терапевтік араласуды қажет етеді деп қорытынды жасауға болады.

Авторлардың [42] мәліметтері бойынша, ишемиялық инфаркт белгілері бар ми аймағында эндотелий жасушаларының жұқа құрылымында өзгерістер байқалады. Сканерлеуші электронды микроскопты пайдалану кезінде алдыңғы мидың өтпелі ишемиясының дамуы кезінде микробүрлердің тығыздығының жоғарылауы анықталды. Тамырлы эндотелий қан-ми тосқауылын (ГЭТ) сақтауда, сондай-ақ организмнің вазоактивті заттарға реакция жасау қабілетінде маңызды рөл атқаратындықтан, жарақат пен ишемияның эндотелий функцияларына әсерін зерттеу қажет [43]. ГЭТ өткізгіштігінің артуы реперфузия жағдайында ерте постишемиялық кезеңде [44] немесе эмболиялық инсульттан кейін зерттеледі [45]. Ортаңғы ми артериясының окклюзиясы кезіндегі фокальды ишемияның модельдерінде ортаңғы ми артериясы (СМА) аумағындағы реперфузия жағдайында немесе созылмалы ишемияның салдарынан байқалатын ГЭТ өткізгіштігінің артуы көрсетілген [46]. Мұндай жағдайларда ГЭТ өткізгіштігінің жоғарылауы көбінесе вазогендік ісінумен және мидың ісінуімен байланысты. Ишемияның ауырлығынан басқа, ишемиялық инсульт кезіндегі ГЭТ жағдайын анықтайтын маңызды фактор ишемиялық ошақтың ішіндегі температура болып табылады [47]. БМЖ нан кейін, сондай-ақ тамырлы эндотелий өзгерістер көрсетілді және ГЭТ өткізгіштігі артады [48]. Эндотелий жасушаларында эндотелий микротүтікшелерінің проекциясында, үлкен вакуольдер мен кратерлерде пиноцитоз процесінің жоғарылауы анықталды [48, р. 926]. Бас жарақатынан туындаған айқын өзгерістерге байланысты эндотелий жасушаларының механикалық зақымдануы ГЭТ өткізгіштігінің жедел жоғарылауына және әртүрлі ферменттердің, соның ішінде желкек преоксидазасының экстравазациясына әкелуі мүмкін [49]. ГЭТ өткізгіштігінің жоғарылауы сұр және ақ заттағы контузия учаскесімен байланысты болуы мүмкін. Мидың жарақатымен бұзылулар бағана ядроларында да дами алады. Тамырлы бұзылулар ишемияның да, ми жарақатының да патогенетикалық процесінің бөлігі болып табылады [11, с. 18]. Кортекстің депрессиясы жоғарыда айтылғандай, жергілікті церебральды қан ағымының төмендеуіне байланысты метаболикалық стресс иондық теңгерімсіздікке және глутаматтың шығарылуына әкелуі мүмкін, бұл өз кезегінде нейрондардың өліміне әкеледі [50]. Айта кету керек, бұл иондық өзгерістер мидың осал бөліктеріндегі

нейрондардың зақымдалуына ықпал етеді, мысалы, ишемиялық пенумра аймағында [51]. Бұл әртүрлі эксперименттік модельдерде расталғанына қарамастан, соңғы уақытқа дейін науқастердің ықтимал қауіпті әсерлері клиникалық түрде сирек расталды [51, р. 1158]. Осылайша, мұндай бұзылулар ишемияға да, жарақатқа да байланысты және клиникалық терапевтік араласуды қажет етеді [50, р. 497].

Жасуша өлімінің механизмдері жедел тамырлы және мидың жарақаттық зақымдануларында, некроз және апоптоз ишемияның патогенезінде тікелей рөл атқарады [52-54]. Тотығу метаболикалық анемиясының жоғары деңгейіне байланысты ми кальцийдің жиналуына, митохондрия дисфункциясына және бос радикалдардың пайда болуына әкелетін тотығу стрессіне сезімтал және ишемиялық [55] және травматикалық ми жарақатынан жасуша өлімінің маңызды механизмі болып табылады [56]. Апоптоздың некрозға нақты қатынасы бірнеше факторларға, соның ішінде ишемияның дәрежесі мен ағымына байланысты [55, р. 7]. Апоптоз жеңіл инсульт кезінде пайда болуы мүмкін, некроз әдетте ауыр ишемиялық инсульт кезінде байқалуы мүмкін [57]. Жүрек ұстамасы және жалпы өтпелі ишемия модельдерінде гиппокамп аймағының нейрондарының өлімі некрозда да, апоптозда да жүзеге асырылуы мүмкін. Жартылай көлеңке аймағында уақытша немесе ұзақ фокальды ишемиядан кейін каспаза - 3 және басқа проапоптотикалық ақуыздарға сезімтал нейрондар анықталады. БМЖ патогенезінде апоптоз да байқалады [58]. Биопсия арқылы адам тіндерін зерттеу кезінде апоптоздың дәлелі алынды [59]. Апоптоз ингибиторлары (АА) класының кейбір мүшелерін ми жарақатынан кейін бірден анықтауға болады. Мүмкін, апоптоз ингибиторлары нейропротекцияны жүзеге асыруда маңызды рөл атқарып және олардың мағынасын түсіну емдеудің жаңа стратегияларын жасауға көмектеседі [60]. Сондықтан болашақта жүргізілетін ми ишемиясы мен БМЖ-на байланысты апоптозды зерттейтін зерттеулерге назар аудару керек. Ишемия немесе жарақаттан туындаған апоптоз қалыпты дамып келе жатқан "классикалық" бағдарламаланған жасуша өлімінің механизмдерінен өзгеше болуы мүмкін. Зерттеулер апоптозды орнатудың маңыздылығын көрсетеді. Бұл каспаза-3 белсендірілген нейрондардың санына және гипоксиялық немесе ишемиялық инсульт дамығаннан бері өткен уақытқа тікелей байланысты деп хабарланды. Ми ишемиясының патогенезі мен жарақатының бірнеше зерттеулерінде бұл процесс кальцийден туындаған және кальпаин тудырған протеолизді қамтыды [61]. Калпаиннің әсер ету субстраттары көптеген цитоскелеттік ақуыздар, мембраналық ақуыздар және реттеуші және сигналдық ақуыздар екендігі көрсетілген. Бұл заттардың протеолизі өміршеңдікке де, жасуша өліміне де айтарлықтай әсер етеді. Калпаинопоның медианалық протеолизі БМЖ аймағында байқалды [61, р. 79]. Каспаза мен калпаин апоптоз кезінде нейрондарда белсенді болғандықтан, нейрондардың өлімінің осы екі жолы және олардың өзара әрекеттесуі әрі қарай зерттеу нысаны болуы керек. Сондықтан, апоптоздан басқа, терапевтік зерттеулердің мақсаты калпаин протеолизі болуы керек.

Жедел тамырлы және мидың жарақаттық зақымдануларында қабыну, немесе инфекциядан туындаған қорғаныс механизмі – бұл ақ қан клеткалары (нейтрофилдер, макрофаг моноциттері, Т-жасушалар) және еритін факторлар (цитокиндер, химокиндер, майдың жанама өнімдері) тіндік гомеостазды қалпына келтіруге тырысатын процесс. Орталық жүйке жүйесіндегі қабыну реакциясы қабынудың ауырлығына және оның пайда болу уақытына байланысты нәтижеге әртүрлі әсер етуі мүмкін [62]. Ми ишемиясы мен жарақаттың әртүрлі эксперименттік модельдерінде жедел және созылмалы қабыну процестерінің нәтижеге әсері көрсетілді [63]. Кешіктірілген қабыну процестері қалпына келтірілуі мүмкін, ал жедел қабыну реакциясы екіншілік зақымданумен жүреді [64]. Осылайша, зерттеулерде қабыну реакциясының функцияларды қалпына келтіруге әсер етуінің маңыздылығына назар аударған жөн. Ми ишемиясы мен эндотелий зақымдануының дамуынан кейін активтендірілген тромбоциттер эндотелиймен өзара әрекеттеседі және оның қабынуға қарсы және тромбозға қарсы күйден қабыну алды және протромбоздық күйге өтуіне ықпал етеді [65]. Бұл өзгерістер бетіндегі сигнал молекулаларының зақымдануы арқылы болады. Зақымдалған молекулалардың адгезиясы жасушалардың өзара әрекеттесуіне ықпал етеді, бұл қабыну және тромбоз процестерін жүзеге асыру үшін өте маңызды. Эндотелийдегі молекулалардың адгезиясының жоғарылауы ишемияның әртүрлі модельдерінде байқалды. Р-селектин мен ICAM-1-ді қоса алғанда, адгезивті молекулалар санының реперфузиядан кейін 24 сағаттан соң артуы ортаңғы ми артериясы аймағында транзиторлы ишемияда көрсетілді [66]. Лейкоциттер реперфузиядан кейін тамырларды қайта бітеп тастау арқылы немесе олардың зақымдалған тіндерге енуі және цитотоксикалық процестер салдарынан жасушалардың өлімін тездету арқылы тіндердің зақымдануының дамуына ықпал етуі мүмкін [67]. Тіннің зақымдануының патогенезінде жарақаттан кейінгі қабыну процестері де бар [68]. Жүйке тініндегі қабыну процесінің ұзақтығы мен салдарын жақсы түсіну арқылы жағымды терапиялық әсерлерге қол жеткізуге және ишемия мен БМЖ нан кейін пайда болатын қабыну процесінің теріс әсерін азайтуға көмектеседі [69].

Ауыр ишемия метаболикалық күйзеліске әкеледі, бұл өз кезегінде АТФ пен фосфокреатинді қоса алғанда, энергетикалық метаболиттердің азаюына әкеледі [70, 71]. Аноксикалық зақым калий-индукцияланған аминқышқылдарының шығарылуына, иондық каналдардың глутамат рецепторларының ашылуына және Ca^{2+} [72] түсуіне әкелуі мүмкін. Реперфузия кезінде бұл метаболикалық процестер қалыпқа келуі мүмкін, бұл жасуша қызметі мен иондық гомеостаздың қалыпқа келуін көрсетеді. БМЖ да сондай-ақ церебральды ишемияда метаболикалық стресс деңгейі мидың зақымдану дәрежесіне байланысты [73].

Осылайша, жүйке тінінің зақымдану механизмдерін зерттеу саласындағы іргелі эксперименттік және клиникалық зерттеулер тарихында осы күрделі күрделі процесті зерттеу мен түсінудің бірнеше кезеңдері өтті. Өткен ғасырдың 60-жылдарына дейін қан айналымы бұзылған жағдайда ишемиялық өзгерістер

тез пайда болады және қайтымсыз болады деген пікір болған. Қазіргі уақытта ми тінінің алғашқы зақымдануынан кейін мидың екіншілік зақымдануы түрінде дәйекті патологиялық процесс дамидыны анық, ол белгілі бір уақыт аралығында қайтымды болады [73, p. 193]. Жаңа ғылыми деректер болашаққа үмітпен қарауға мүмкіндік берді, ғалымдарды мидың екіншілік зақымдануының патофизиологиялық механизмдерін одан әрі зерттеуге, сондай-ақ оларды болжау мен алдын-алудың жаңа перспективті әдістерін іздеуді бастауға бейімдеді [73, p. 193].

1.2 Мидың зақымдану маркерлері ретінде нейрон-арнамалы ақуыздар

Мидың әртүрлі зақымдануының нейрондық маркерлерін іздеу қазіргі медицинаның ажырамас бөлігіне айналды. Жүйке тінінің зақымдануының биохимиялық маркерлерін, әсіресе плазманың нейроспецификалық ақуыздарын қолдану жеткілікті клиникалық қол жетімділікті, минималды инвазивті диагностика мен жүйке тінінің зақымдануын бағалауды ескере отырып назар аударады. Нейроспецификалық ақуыздардың ішінде биохимиялық иммунологиялық тұрғыдан ең көп зерттелген нейроглиальды кальций байланыстырушы ақуыз S100 β және нейрон-арнамалы энолаза (NSE) болып табылады [74-77].

Алғаш рет 1965 жылы Моор сипаттаған нейроглиальды ақуыз S100 β -кальцийді байланыстыруға қабілетті астроциттік глианың белгілі бір ақуызы. Ақуыз аммоний сульфатының қаныққан ерітіндісінде еріген күйде қалу қасиетіне байланысты өз атауын алды [78]. S100 β ақуыздарының отбасы тіндерге тән мономерлерден тұрады, олардың екеуі жүйке жүйесінің жасушаларында жоғары концентрацияда болатын гомо - және гетеродимерлерді құрайды. S100 β глиальды және шванналық жасушаларда жоғары концентрацияда болады, S100 β гетеродимері глиальды жасушаларда, S100 β гомодимері (AA) - жолақты бұлшықеттерде, бауыр мен бүйректерде [79]. Ақуыз метаболы бүйректен шығарылады, оның жартылай шығарылу уақыты-2 сағат. Астроглиальды жасушалар - бұл ми тініндегі ең көп жасушалар. Олар нейрондардың тірек қаңқасы болып табылатын үш өлшемді желіні құрайды. Жұлын ми сұйықтығында және плазмадағы S100 β концентрациясының артуы мидың зақымдану маркері болып табылады. Мидың зақымдануы бар науқастерде S100 β құрамын ерте анықтау кезінде ақуыз концентрациясы мидың зақымдану дәрежесін көрсетеді [80]. Алғаш рет S100 β адам миының тіндерінен оқшауланған және глиальды жасушаларға тән ақуыз болып саналды. Глиальды жасушалар-бұл нейрондардың тірек тірегі ретінде қызмет ететін ми тінінің көптеген жасушалары. Қан сарысуындағы S100 β және ми қан айналымы бұзылуларындағы ЖМС жоғарылауы микроглианың белсенділенуіне байланысты. Церебральды инфаркттың алғашқы кезеңінде периинфаркт аймағындағы микроглиальды жасушалар S100 β -ді білдіріп, белсенді түрде көбейеді, ақуыздар инфаркттан кейін үш күннен аспайды. Бұл микроглианың тұрақты популяциясын белсендіру ми тінінің ишемияға ерте реакциясы болып

табылады және оны ерте зақымдану белгісі ретінде қолдануға болады. S100 β зерттеу нәтижелерін ми жарақаттары, соғылуы және шайқалуынан кейінгі жағдайлар кезінде әртүрлі белгілерді болжау үшін қолдануға болады [81, 82]. S100 β ақуызын негізінен глиальды жасушалар мен орталық жүйке жүйесінің Шванн жасушалары шығарады және шығарады [83]. Бұл мидың жарақаттарына арналған нақты биохимиялық маркер екендігі анықталды [84], сонымен қатар нәтижені болжауда маңызды рөл атқарады [85].

Сонымен қатар, S100 β сарысуының жоғары деңгейі жүрек ұстамасынан кейін мидың гипоксиялық зақымдануында, мидың перинатальды зақымдануында, кене энцефалитінде [86-88], жүрекке хирургиялық операцияларда, инсульттерде және субарахноидты қан кетуде [89-91] анықталды.

S100 β концентрациясы әртүрлі патологиялық жағдайларда мидың зақымдануының ерте белгісі бола отырып, диагностикалық және болжамды мәнге ие болуы мүмкін. S100 β концентрациясына сүйене отырып, емдеу әсерін бағалауға болады [92]. S100 β ақуызының өкілдері тіндерге және жасушаларға тән экспрессияны көрсетеді. Олар әртүрлі үдерістерге қатысады, мысалы жиырылу, қозғалғыштық, жасушаның өсуі және бөлінуі, жасуша циклінің даму кезеңдері, транскрипциясы мен мембраналардың жасушалық қарым-қатынасы мен цитоскелет қозғалысы, жасушаның тотығу-фосфорлануы, клеткалық зақымдалуынан қорғау, т.б. S100 β ақуыздары жасушаішілік және жасушадан тыс қызметтерді орындайтыны туралы мәліметтер бар. Кейбір әдеби деректерде ғалымдар S100 β ақуыздарының бөлініп, цитокиндерге ұқсас функциялар атқаратыны туралы мәліметтер көрсетеді. Негізінен ми жүйкелері астроциттері шығаратын S100 β - бұл RAGE-мен өзара әрекеттесу арқылы астроглияның активтену белгісі (receptor for advanced glycation end products-гликозилденудің соңғы өнімдерінің рецепторлары).

Кейбір шетелдік авторлар [93-98] реанимация және қарқынды терапия нәтижелері үшін қандағы S100 β жоғарылауының болжамды маңыздылығын көрсетеді. Егер қандағы S100 β жинақталуы жарақаттан кейін 24, 48 және 72 сағатқа созылса, өлім қаупі артады. Өлім-жітімнің абсолюттік белгісі бассүйек-ми жарақатынан кейін S100 β -ден 84 сағатқа жоғары деңгейі болып табылады. Орталық жүйке жүйесі зақымдануы қолайлы нәтижемен аяқталған науқастарда S100 β деңгейі 48 сағатқа дейін қалыпқа келеді. S100 β физиологиялық концентрацияда нейротрофикалық белсенділікті және жоғары концентрацияда нейротоксикалық белсенділікті көрсетеді.

S100 β маркеріне клиникалық қызығушылық мидың жарақаттануы, Альцгеймер ауруы (S100 β , некротикалық тіндерден босатылған, S100 β туындаған апоптоз арқылы нейродегенерацияны күшейте алады), субарахноидалды қан құйылу, инсульт және басқа неврологиялық бұзылулар; қатерлі меланома, басқа неопластикалық аурулар, сондай-ақ қабыну аурулары мониторингіне пайдалануға байланысты болып келеді [99-101].

Мидан тыс S100 көздері болуы мүмкін (хондроциттер, адипоциттер). Жүрек ұстамасынан және одан кейінгі реанимациядан кейін S100 β (>1,5 мкг/л)

өсуі ауыр неврологиялық салдардың жоғары ықтималдылығын көрсетеді [102]. S100 β секрециясының басқа ми зақымынан тыс себептерден туындағаны туралы дәлелдер бар [103]. Сарысудағы S100 β жоғары деңгейі науқастарда бас миына зақым келтірмей, біріккен жарақат алғаннан кейін бірден анықталған жағдайлар да кездесті [103, с. 33]. Ең бастысы, соңғы эксперименттік зерттеулердің нәтижелері бойынша S100 β деңгейінің жоғарылауы геморрагиялық шокпен байланысты болды және соққының ауырлығымен байланысты болды. Сондықтан орталық жүйке жүйесінің тіндеріне тікелей зақым келтіру S100 β шығарудың жалғыз көзі болып табылатындығына күмән келтіруге болады. БМЖ ауырлығын бағалау және болжау үшін қан плазмасының нейронарнамалық ақуыздарының концентрациясын зерттеудің жеткілікті тиімділігіне қарамастан, олардың концентрациясын оқшауланған бағалау оларды ОЖЖ зақымдануының жоғары арнамалы биомаркерлері ретінде біржақты пайдалануға мүмкіндік бермейді [104]. Бірнеше маркерлерді бір мезгілде зерттеу ОЖЖ зақымдануының неғұрлым ақпараттық және сенімді көрінісін береді, науқастың жағдайын бағалауға, аурудың нәтижесін болжауға және қажет болған жағдайда емді түзетуге мүмкіндік береді [105].

Нейрон-арнамалы енолаза (NSE) - енолазаның гликолитикалық нейрон-арнамалы изоэнзими. Нейроэктодермальды жасушаларда болатын орталық жүйке жүйесінің жасушаішілік ферменті (ми және перифериялық жүйке тіндерінің нейрондары) [106] нейрональді жасушалар зақымдану маркерлері болып табылады. NSE - барлық сараланған нейрондардың қазіргі уақытта белгілі жалғыз жалпы маркері [107]. Жүйке тінінің патологиялық процеске тікелей араласуымен байланысты ауруларда жұлын сұйықтығындағы немесе қан сарысуындағы осы ақуыздың сапалық және сандық анықтамалары нейрондардың зақымдану дәрежесі және қан-ми тосқауылының жалпы тұтастығының бұзылуы туралы құнды ақпарат береді [108]. Сондай-ақ, NSE мидың постишемиялық зақымдану дәрежесін сипаттайды. NSE S100 β -мен салыстырғанда ұзақ жартылай шығарылу кезеңіне ие. Глиальды жасушалар мен Шванн жасушаларында жоғары концентрацияда болатын S100 β -ден айырмашылығы, NSE негізінен нейрондар мен нейроэндокриндік жасушалардан тұрады [109, 110]. S100 β глиальды жасушалардың қабыну реакциясын көрсетеді, ал NSE нейрондық зақымдану белгісі ретінде қызмет етуі мүмкін [111, 112].

Зерттеу нәтижелері нейронға тән ақуыздардың иммуноферменттік скринингі (NSE) қан-ми тосқауылының зақымдану дәрежесін және жүйке жүйесінде болатын патологиялық өзгерістердің тереңдігін бағалауға мүмкіндік беретінін көрсетеді [113]. Орталық жүйке жүйесінде инфекциялық процесс кезінде Т-лимфоциттердің белсенділенуіне және ГЭТ өткізгіштігінің артуына әкелетін иммунопатологиялық реакциялар іске қосылады [114, 115]. Вирустың орталық жүйке жүйесіне енуі көбінесе ГЭТ жағдайымен анықталады. ГЭТ өткізгіштігінің бұзылуы NSE қанға шығуымен қатар жүреді. Кене энцефалиті (КЭ) және иксодты кене боррелиозы (ИКБ) кезінде ересек науқастарда ГЭТ

динамикалық жай-күйін бағалау NSE нейрондар мен астроглияның зақымдану маркерлері ретінде пайдалану арқылы жүргізілді [116].

Мидың тамырлы және травматикалық зақымдануының жедел кезеңіндегі NSE және ақуыз S100 β көрсеткіштерін анықтау қан-ми тосқауылының өткізгіштігінің бұзылуын ерте диагностикалаудың қосымша өлшемі және аурудың алыс кезеңдегі ГЭТ өткізгіштігін қалпына келтіру критерийі бола алады [117].

Осылайша, S100 β деңгейін ерте анықтау және бақылау, сондай-ақ NSE бір мезгілде зерттеу мидың зақымдануын ерте кезеңде анықтауға және растауға мүмкіндік береді, мидың екіншілік зақымдануын сәтті болжауға болады.

1.3 Мидың екіншілік зақымдануларындағы церебральді оксигенация, метаболизм және жүйелі гемодинамика мониторинг жүйелері

Қол жетімді әдебиеттерде біз орталық жүйке жүйесі бұзылған науқастарда ми қыртысының қан гемоглобинін оттегімен қанықтыру жайлы зерттеуге арналған клиникалық жұмыстарды өте аз таба алдық. Бірқатар зерттеушілер [118, 119] церебральды оксигенация көрсеткіштері мидың оттегінің жеткізілімі мен тұтынылуының тепе-теңдігінің дәл көрсеткіші бола алады деп болжады. Жүрек ұстамасынан және артериялық гипотензия эпизодтарынан кейін мидағы гипоксиялық және реперфузиялық өзгерістер кезінде церебральды оксиметрия көрсеткіштерінде тән өзгерістер алынды. Тыныс алу актісі мен гипоксиялық гипоксия эпизодтары кезінде церебральды оксиметрия мен гемоглобиннің церебральды қандағы оттегімен қанығуының өзгеру уақыты мен бағыты бойынша сәйкестік анықталды [120, 121].

Церебральды оксиметрия. Ақпараттық емес болып табылатын клиникалық жағдайларда, мысалы, тұрақсыз гемодинамикада және перифериялық микроциркуляцияның айқын өзгерістерінде тіндік гипоксияны бағалауда әсіресе пайдалы [122, 123]. Зерттеулер коматозды күйдегі науқастарда церебральды оксиметрия көрсеткіші tSO_2 мен ми қан ағымының өзара байланысын анықтады. Сонымен бірге мидың қан ағымы мен tSO_2 арасындағы сызықтық байланыс анықталды. Сондай-ақ, tSO_2 өзгерістері гипоксиялық эпизодтарға аналогты электроэнцефалограммадан ертерек жауап берді [124, 125]. Церебральды оксиметрия әдісі гемоглобиннің негізінен церебральды тамырлардың веноздық қанындағы оттегімен қанығуын бағалауға мүмкіндік береді. Церебральды ишемия мен гипоксияны диагностикалау үшін гемоглобиннің веноздық қандағы оттегімен қанығуын не анықтайды?. Тіндердегі көлемді қан ағымының төмендеуі (ишемия) немесе ағып жатқан артериялық қандағы оттегінің төмендеуі (гипоксия) тіндердің оттегі жетіспеушілігін құрайды. Тіндердің оттегі жетіспеушілігін жоюға бағытталған алғашқы компенсаторлық механизмдердің бірі ағып жатқан веноздық қандағы оттегінің сөзсіз төмендеуімен ағып жатқан қаннан оны алуды арттыру болып табылады. Сондықтан церебральды оксиметрия әдісі дәл осы процесті қабылдайды және оны гемоглобиннің оттегімен қанықтыру пайызымен бағалауға мүмкіндік береді.

Церебральді оксиметрі (ЦОМ)-ми оксигенациясын анықтаудың инвазивті емес әдісі. Ядроның жүрегінде пульсоксиметр әдісі мен шағылысқан әдіс арқылы жарық қабылдау жатыр. Науқастың тіндерінен ену тереңдігінде кейбір белгісіздік болған кезде (жұмсақ тіндер мен бас сүйек сүйектері) сенсорларды орнатуда топографиялық шектеулер болады [126, 127]. Әдіс принципі екі фотодиодтары бар пара-инфрақызыл детекторға (толқын ұзындығы 730 және 810 нм) негізделген [128]. Жарықтың бұл диапазоны құрамында окси және дезоксигемоглобин, цитохром-с-оксидаза және басқалары бар хромофорлардың белгілі бір молекулалары іріктеліп алынады. Эритроциттердегі оттегі мен дезокси-гемоглобиннің мөлшері барлық басқа хромофорлардың құрамынан он есе жоғары екенін атап өткен жөн. Сондықтан, бұл әдіс негізінен импульстік оксиметрмен жақындаған ми аймағындағы зерттелген тамырларда орналасқан гемоглобиннің оттегі жағдайын бағалауға мүмкіндік береді, инфрақызыл жарыққа жақын диапазондағы сәуле табиғи хромофорлармен сіңіріледі. Шамамен 700 нм диапазонында фотондарды сіңіретін негізгі зат - дезоксикацияланған (азайтылған) гемоглобин. 800 нм-ге жақын диапазонда фотондардың сіңуі гемоглобиннің оттегімен қанығуына тәуелді емес, сондықтан осы толқын ұзындығының сәулесін сіңіретін негізгі хромофор оттегімен де, азайтылған гемоглобинмен де болады. Жарық сәулесінің нақты қашықтығы белгісіз болғандықтан, жалпы және азайтылған гемоглобиннің абсолютті мандерін есептеу мүмкін емес. Сондықтан есептеу әдісі қалпына келтірілген гемоглобиннің жалпы санына қатысты салыстырмалы шамасын есептеуге негізделген. Көрсеткіштер гемоглобиннің оттегімен қанығуында пайызбен көрсетіледі. Әдістің ерекшелігі-экстрацеребральды тіндердің сигналдарымен араласпайтын ми затынан сигналды анықтау мәселесін қызықты техникалық шешу. Детекторлар ретінде қызмет ететін фотодиодтар жарық көзінен 30 және 40 мм қашықтықта орналасқан. Зерттеу аймағындағы құрылымдардың морфологиялық қасиеттері фотондардың ми арқылы өтетін рандомизацияланған жолдарының орташа траекториясы жарық көзі мен детектор арасындағы эллипс болып табылады [129]. Жарық сәулесінің ену тереңдігі детектордың жарық көзінен қашықтығына пропорционал болғандықтан [130], бір уақытта тіндердің әртүрлі қабаттарын зерттеуге болады. Бірнеше жылдар бойы церебральды оксиметрия мидың оттегімен қанығуын сандық және сапалық бағалаудың сенімді әдісі болып табылады. Миды зерттеудің инвазивті әдісімен салыстырғанда церебральды оксиметрияның сөзсіз артықшылықтары бар.

Осылайша, церебральды оксиметрия және метаболизм, жүйелі гемодинамика жағдайымен, тамырлы және жарақаттық генезді бірқатар клиникалық жағдайларда мидағы екіншілік зақымдайтын процестерді диагностикалауда тиімділігін көрсетеді.

Алайда, бұл критерийлердің нейромониторинг әдістерінің кешеніндегі нақты орны, олардың мидың екіншілік ишемиясын диагностикалаудағы маңызы, белгілі бір ықтимал емдеудің әсерін өлшеу үшін әдістің дәлдігін бағалау үшін үлкен популяцияларға қосымша клиникалық зерттеулер қажет

екенін атап өтеміз. Біздің нәтижелеріміз науқастың төсегінде пайдалы ақпарат бере алатындығын растайды, бұл клиницисттерге әр науқастың нейрофизиологиясына негізделген шешімдер қабылдауға көмектеседі. Нақты уақыт режимінде пациенттің нейрофизиологиялық жағдайына қол жеткізу клиникалық емдеуге және оның нәтижесіне оң әсер етуі мүмкін. Сонымен қатар, біздің нәтижелеріміз дамып келе жатқан елдерде церебральды мониторингтің басқа әдістеріне әрдайым қол жетімді емес шектеулі ортада диффузиялық оптикалық мониторинг жүргізу мүмкіндігін береді.

Екінші зақымданудың пайда болуы және ұлғаюы орталық жүйке жүйесінің қайтымсыз зақымдалуына әкелетін патологиялық катал шеңберді "қоздырады". Мидың қайталама зақымдануының қарқындылығы, ең алдымен, ми қан ағымының ауторегуляциясының бұзылуының ауырлығы мен ұзақтығымен анықталады, бұл оның жүйелік қан қысымына пассивті тәуелділігімен көрінеді (Balestreri M., Czosnyka M.). Ми тамырлы және жаракаттық зақымдану кезінде байқалатын церебральды қан ағымының төмендеуі ми тінінде оттегі мен глюкозаның айтарлықтай жетіспеушілігімен бірге жүреді. Церебральды қан ағымының жылдамдығы минутына 10 мл/100 г-нан аз болған кезде жасушалар өліп, некроз аймағын құрайды. Ол тірі ұлпамен қоршалған (қан ағымы минутына кемінде 20 мл/100 г), онда энергия метаболизмі және жасуша иондық гомеостазы салыстырмалы, бірақ сақталған, гипоксиядан туындаған бұзылулар тек функционалды – пенумбра аймағы құрайды (ишемиялық жартылай көлеңке) (Lo E.H.). Дәл осы аймақ емдік әсердің негізгі мақсаты болып табылады, өйткені оның арқасында процестің қолайсыз ағымымен қайтымсыз зақымдану аймағы кеңейеді, әсіресе жеткіліксіз емдеу жағдайларында (және/немесе емдеудің кеш басталуында) немесе азаяды (терапиялық әсерді сәтті таңдау және оны ерте қолдану кезінде). Гипоксикалық және химиялық зақымдану аймақтарында алғашқы 3 сағат ішінде энергия тапшылығы артады; 6 сағат ішінде глутаматты эксайтотоксикалық, кальций гомеостазының бұзылуы, лактатацидоз дамиды (Wang Q, Van Hoeske M). Ішкі және жасушадан тыс рН төмендеуі есебінен ишемиялық гипергликемия ишемиялық зақымдануды күшейтеді (Summy Long J.Y., Hu S.). Лактатқа глюкозаны қайта өңдеу астроглияда жүреді, ал нейрондар оны пируватқа тотықтырады, яғни астроциттік нейрональды тасымалдау деп аталады (Mangia S., Simpson I.A.).

Глюкоза ми үшін міндетті энергетикалық субстрат болып табылады. Алайда, көптеген тәжірибелік дәлелдер лактаттың ми үшін маңызды энергетикалық субстрат екенін көрсетеді. Он жылдан астам уақыт бұрын (Magistretti P.J., Allaman I.) астроциттер глутаматқа тәуелді белсенділікке жауап ретінде глюкозаны сіңіріп, оны лактатқа айналдыра алатындығын көрсетті, бұл өз кезегінде трикарбон қышқылдарының циклі арқылы нейрондармен тиімді тотықтыра алады. Клиникалық тәжірибеде гипергликемия және гиперлактатемия көбінесе ауыр жағдайдағы науқастарда бір уақытта пайда болады. Сарысу лактаты анаэробты метаболизмнің жанама өнімі болып табылады және сарысудағы лактат деңгейі тіндердің гипоперфузиясы мен

гипоксия дәрежесін көрсетуі мүмкін. Зерттеулердің көпшілігі жарақаттың ауырлығын бағалау немесе (және) ересек жарақат алған пациенттерде болжамды болжау үшін түсуі немесе бастапқы лактаты қолданылуы мүмкін екенін көрсетті (Venkatesan M., Smith R.P.). Сонымен қатар, лактат стационарда болу ұзақтығының (LOS) тиімді индикаторы болды (Ouillet J.F., Roberts D.J., Tiruta C.) Бірақ (Dekker C.E. et al.) лактатты бір бастапқы өлшеу ересек жарақат алған науқастардағы лактат клиренсін есептеуден гөрі өлімді болжаудың клиникалық пайдалы құралы болуы мүмкін деп мәлімдеді.

Осы зерттеуге қатысты алдыңғы әдебиеттер кішігірім зерттеулерден тұрады. өлшенген қан қысымының әсерін бағалаудың негізгі себебі-зақымдалған ми перфузияның өзгеруіне өте сезімтал, ал нейрондық зақымдану басталатын уақыт өте қысқа. Мидың екіншілік зақымдануы тіпті қан ағымының бұзылуының қысқа кезеңдерінен басталатыны белгілі. Зерттеушілер (Badjatia N., Carney N.) айтуынша, ауруханаға түскен бойда орын алатын перфузияның төмендеуі нәтижеге айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Пациенттерінің өмір сүруіне әсер ететін көптеген факторларды ескере отырып, біздің нәтижелеріміз өлім мен қан қысымы арасындағы күшті, тәуелсіз байланысты көрсетеді. Уақытылы араласудың тиімділігі ауруханаға жеткізілген пациенттерге қатты әсер етуі мүмкін, олар неврологиялық тұрғыдан өміршен, сондықтан олар кейінгі мамандандырылған көмектің пайдасын көре алады.

Қан қысымы мен өлім-жітімнің арасындағы байланысты бағалайтын әдебиеттің ең таңқаларлық аспектілерінің бірі-клиникалық тұрғыдан маңызды "шекті" деген болжам. Кейбіреулер бұл жай ғана зерттеуге тән "операциялық" шындық деп қарсылық білдіруі мүмкін (гипотензияның кейбір деңгейін емдеу шегі ретінде таңдау керек). Алайда, шекті ұғым әрдайым тікелей айтылмаса да, оны қолдану соншалықты әмбебап, сондықтан ол әдебиетте функционалды түрде түсіндіріледі. Басқаша айтқанда, деңгейдің болуы туралы әмбебап тұжырымдама бар қысым, ол шекті нүкте болып табылады, одан төмен түсу немесе қатты шектен тыс көтерілуі өте зиянды. Сонымен қатар, деректердің математикалық моделі әсерді растайды, өйткені орта артериалды қан қысымымен өлімнің түзетілген логарифмдік мүмкіндігі арасындағы байланыс сызықты, өлім үшін tCT 0,812 10 мм. с.б. бойынша өсуімен байланысты.

Осылайша, ондаған жылдарға созылған болжамдарға қарамастан, науқас қан қысымы мен нәтиженің өзара әрекеттесуі таңқаларлық кең ауқымда дихотомиялық емес, физиологиялық тұрғыдан үздіксіз болуы мүмкін. "Емдеуді қажет ететін" қан қысымының белгілі бір деңгейін қамтымайтын емдеу тәсілін елестету қиын болса да, қазіргі ұсыныстардың негізін құрайтын ғылым мүлдем жаңа ойлауды қажет етуі мүмкін.

1.4 Мидың оттегі статусының күйін артериовеноздық айырмашылық көрсеткіштерінің физиологиялық аспектілері

Ми тіндері үнемі метаболизмнің өте жоғары деңгейін сақтайды. Мидың оттегін тұтынуы ($\approx 3,5$ мл/100 г тін/мин) [131] демалу кезінде дененің оттегінің жалпы тұтынуының 20% құрайды. Метаболикалық қажеттіліктер жоғары қан

ағымына сәйкес келуі керек, ол орташа есеппен 50 мл/100 г тін/мин-ден асады, бұл жалпы жүрек шығарудың 15-20% құрайды [132]. Ми энергияны қайта өңдеу үшін глюкозаны ғана пайдаланады және әдетте энергияны сақтамайды, сондықтан тар шеңберде сақталатын үздіксіз қанмен қамтамасыз ету мидың жұмыс істеуі (90%) және жасушалардың өміршеңдігі (10%) үшін өте қажет [133]. Барлық зардап шегушілерден түскен сәтте әдеби деректермен сәйкес келетін II-III дәрежелі команың дамуымен сыртқы тыныс алудың бұзылуы байланысы байқалады [134, 135]. Оттегі тасымалдау жүйелерінің жеткіліксіздігі тіндік компонентінің бұзылуы және артериовеноздық айырмашылық оттегі бойынша ($AVDO_2$) жоғарылауымен көрініс тапты, ол өз кезегінде аталып өткен патологиялық процесстердің іске қосылып оттегінің активті формаларын шығарып, патологиялық шеңбер басталады. Оттегінің жеткізілуі мен тұтынылуының индексі ($AVDO_2$) гипоксия жағдайын едәуір көрсетті, бұл ауыр жағдайдағы науқастарда мидың екіншілік зақымдануының алдын алуға мүмкіндік беретін бірден бір маркер екенін зерттеулер дәлелдеді. Борщикова Т.И., Антонов А.Р. және бірлескен авторлардың зерттеу нәтижелерінен алған мәліметтер мидың жедел зақымдануының ерте кезеңінде қан айналымының гиподинамикалық түрінің дамуына, өкпе асқынуына және микроциркуляцияның бұзылуына байланысты оттегінің жеткізілуінің төмендейтінін атап өтті. Әдеби деректерді талдау зерттеушілердің мидың екіншілік зақымдалуына деген қызығушылығының артуына қарамастан, мидың оттегі күйінің индикаторларын инвазивті емес бағалауға қатысты ақпарат өте қайшылықты және нейрореаниматологиялық түзету мерзімдерін оңтайландыру және ұзақ мерзімді нәтижелерді болжаудың жеткіліктілігі үшін әрі қарай зерттеу мен нақтылауды қажет етеді [136-138]. Екіншілік зақымдануды коррекциясынан кейінгі ақырғы нәтижелер жеткілікті зерттелмеген және негізінен емдеу мерзіміне байланысты науқастардың өмір сүру және өлім-жітім деректеріне негізделеді [139-141].

1.5 Мидың екіншілік зақымдану қауіп факторларын бағалайтын біріктірілген болжамды модельдер туралы жалпы сипаттама

Қазіргі уақытта мидың әртүрлі жедел жарақаттары бар науқастардың жағдайының ауырлығын бағалау үшін 50-ге жуық түрлі шкалалар ұсынылғанына қарамастан, олардың ешқайсысы енгізілген қосымша критерийлердің көптігі мен құндылығымен зерттеушілердің талаптарын қанағаттандырмайды [142-144]. Қазіргі уақытта бірнеше ондаған бағалау шкаласы бар, олардың көпшілігі реанимация бөлімшелерінің тәжірибесінде қолданылады [145, 146]. Науқастарды клиникалық тәжірибеде жағдайдың ауырлығына қарай бөлу әрекеттері бұрыннан жасалған. Жағдайдың ауырлығын сандық бағалаудың қазіргі заманғы жүйелерінің ішінде функционалды мүше-жүйелік бұзылулардың (SOFA, LOD, MOD) дәрежесін сипаттайтын физиологиялық тұрақтылардың ауытқуларының ауырлығын талдауға негізделген шкалалар, сондай-ақ клиникалық және зертханалық параметрлердің жалпы есебіне, преморбидті фон және науқастардың жасына негізделген

шкалалар [147, 148]. Зақымданудың ауырлығы үш фактормен анықталады: анатомиялық құрылымдардың зақымдану ауырлығы, патофизиологиялық өзгерістердің ауырлығы және организмнің функционалды резервтері. Ми жарақаттарын баллдық бағалаудың көптеген әдістері бір шкала немесе формула шеңберіндегі белгілерді анықтауға негізделген, яғни. зақымданудың анатомиялық ауырлығын (AIS, ISS, PTS, Ю.Н. Цибин бойынша жарақатының шокогендік шкаласы) немесе патофизиологиялық өзгерістердің ауырлығын (Глазго кома шкаласы) анықтайды. Анатомиялық және патофизиологиялық көрсеткіштер бойынша жарақаттың ауырлығын бөлек бағалауға TRISS, TRISSAN, GRAMS әдістемелері негізделген [149, 150]. Мидың әртүрлі жедел зақымдануларының техногендік апаттар салдарынан ауырлығы артады, ал соңғы жылдары террорлық шабуылдар кезінде зардап шеккендердің жаппай түсуі сирек емес. Мұның бәрі науқастардың жағдайының ауырлығын бағалаудың бірыңғай схемаларын құру қажеттілігіне әкелді.

Реанимациялық тәжірибеде жағдайдың ауырлығын бағалаудың стандартты шкаласы қолданылады: Com Глазго шкаласы (GCS - Glasgow Coma Score). Бұл шкала алғаш рет 1974-да Jennett және Teasdale докторларымен жарияланды. Бұл мидың әртүрлі бөлімдерінің функционалды жағдайын сананың бұзылуының ауырлығын сандық бағалауға мүмкіндік береді. Сонымен, көзді ашу (қабақтарды көтеру) қабілеті ми жүйесінің орталықтарына байланысты, сөйлеу қабілеті кортикальды функция болып табылады, ал қозғалтқыш реакциясы кортекстің бақылауында және бағаналы өткізгіш жолдардың жағдайына байланысты. Глазго кома шкаласы өлім ықтималдығын бағалаудағы ең маңызды болжамдық фактор болып табылады [151].

Boyd C.R. et al. 1987 жылы жәбірленушінің жасын ескере отырып, TRISS - жарақат шкаласы мен зақымданудың ауырлық дәрежесін анықтау әдісі ұсынылды. Осы шкалаға сәйкес өмір сүру ықтималдығы бағаланады. TRISS науқастардың үлкен топтарындағы жарақаттың нәтижесін статистикалық бағалау үшін пайдаланылуы мүмкін, бірақ белгілі бір жәбірленушідегі жарақаттың нәтижесін жеке болжау өте қиын. Бірлескен зақымдануы бар зардап шеккендердегі жарақаттың нәтижесін болжау үшін TRISS жүйесі сенімсіз, өйткені ол өлім қаупін елеусіз қалдырады. Қазіргі уақытта TRISS халықаралық стандарт ретінде қарастырылады, алайда жабық жарақат алған кезде TRISS көптеген факторларды (дененің бір аймағында бірнеше зақым) ескермейді және 60%-дан аспайтын сезімталдыққа ие. Әдебиеттерге шолу көрсеткендей, ауыр БМЖ болжамының көптеген модельдеріне қарамастан, олар әдетте клиникалық практикада кең қолданылмайды. Олар басқа клиникалар мен мамандандырылған орталықтарда сирек сынақтан өтеді, клиникаларда қол жетімді нысанда сирек ұсынылады. Олардың аз бөлігі, шамамен 7%, төмен және орташа дамыған елдер үшін жасалған, тіпті ауыр БМЖ ол жерде жиі кездеседі және барлық ауыр БМЖ-ның 90% құрайды [152].

Мұның бәрі жеке болжам моделін жасау үшін ірі көп орталықты зерттеу жүргізудің алғышарты болды. W. Ewout және E.W. Steyerberg 2008 жылы IMPACT - зерттеуге кіретін ауыр БМЖ (N=8509) зардап шеккендердің

деректерін талдады (БМЖ бойынша клиникалық сынақтарды болжау және талдау жөніндегі халықаралық делегация). Қолайсыз нәтиженің (GOS 3-5), атап айтқанда, өліммен аяқталудың (GOS 1-2) тәуекелін болжауға мүмкіндік беретін болжам жүйесі әзірленді. Сонымен қатар, бұл модель CRASH зерттеуінен науқастар тобында (N=6681) сыналды (ауыр БМЖ зардап шеккендерге кортикостероидтарды қолдану бойынша рандомизация туралы медициналық зерттеулер жөніндегі кеңес). Жарақаттан кейін 6 айдан кейін өлім-жітім IMPACT тобында 28% және CRASH зерттеу тобында 32% құрады, науқастардың жартысында қолайсыз нәтиже байқалды: IMPACT-те 48% және CRASH зерттеуінде 47% [153-155]. Жарақаттан кейінгі алғашқы сағаттарда оңай және сенімді түрде анықталатын предикторлар қолданылады. Осының негізінде бірқатар болжамдық модельдер жасалды. Негізгі модельге жасы, Глазго кома шкаласы бойынша организмнің қозғалыс жауабы және фотореакцияның сақталуы кірді. Базаға қосымша кеңейтілген модель гипоксияның, гипотензияның және бас миының КТ-дағы өзгерістердің болуын (Маршалдың жіктемесі бойынша диффузиялық зақымдану дәрежесі, жарақаттық САҚҚ-дың болуы, орта құрылымдардың жылжуы, масс-эсердің болуы) қамтыды. Зертханалық модель кеңейтілген модельге қосымша қан сарысуындағы глюкоза мен гемоглобин деңгейі туралы ақпаратты қамтыды.

Барлық болжамды факторлар бір өлшемді талдауларда және өзгермелі параметрлері бар талдауларда 6 айдан кейін БМЖ нәтижесімен статистикалық сенімді корреляцияға ие болды [156]. БМЖ нан өлімді болжау үшін негізгі модель жеткілікті болды. Кеңейтілген модель болжамды толықтырады және ауыр БМЖ (GOS 1-3 тобы) қолайсыз нәтижесін, оның ішінде өлім нәтижесін болжауға мүмкіндік береді. Зертханалық деректер қосымша болжамдық ақпарат берді және болжамның дәлдігін арттырды, бірақ шешуші мәнге ие болмады. "БМЖ болжамының калькуляторы" деп аталатын кеңейтілген модель қол жетімді интернет-ресурсқа айналды және аумақтық ерекшеліктерді ескереді, бірақ әлі де ағылшын тілді елдерде жиі қолданылады [157, 158]. Өкінішке орай, кеңейтілген модель біріктірілген зақымдану фактісін ғана ескереді, бірақ олардың ауырлығын ескермейді.

Асқынуларды болжау және алдын-алу критерийлері ондаған жылдар бойы құрылып, жинақталды. Бірақ медициналық ақпарат тұрақты емес, сондықтан бүгінгі күнге қатысты болжамдық факторлар ертең өзекті болуы екіталай, бұл болжамды үнемі жаңартып отыру және толықтыру қажеттілігін тағы бір рет көрсетеді. Көптеген жұмыстарды болжау үшін клиникалық және рентгенологиялық факторлар қолданылады. Глазго кома шкаласы болжамның кез-келген моделінде болды. Болжам, нәтижені болжау ретінде көптеген айнаымалылар қосылады: жас, қарашықтың фото реакциясы, компьютерлік томография деректері және т.б. Зерттелген әдебиеттерге сәйкес қарапайым клиникалық факторларды қолдану мидың травматикалық және тамырлы зақымдануынан кейінгі ерте кезеңдегі өлімді болжау үшін жеткілікті.

Көптеген әдеби басылымдарда бір медициналық мекемеде жасалған болжам бойынша мәліметтер екінші мекемеде қолданылмайтындығы айтылған.

Бұл көбінесе әртүрлі материалдық-техникалық жабдықтарға, қызметкерлердің жіктелуіне және қолданылатын емдеу стандарттарына байланысты.

Негізгі тұжырымдар. Осылайша, біз жүргізген әдебиеттерге шолу жедел ми жарақаттары мен инсульттардағы екіншілік ми жарақаттарының дамуының патофизиологиялық аспектілері жеткілікті дамымаған және қамтылмағанын көрсетті. Көптеген қол жетімді масштабтарға, формаларға, мидың әртүрлі зақымдануларды болжаудың модельдеріне қарамастан, олар, әдетте, клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылмайды. Мұның бәрі зақымдалған мидың функционалды жағдайын одан әрі зерттеу және жедел тамырлы және жарақаттанған науқастарда мидың екіншілік зақымдануын болжау мен алдын-алудың жеке моделін жасау үшін біздің зерттеулерімізді жүргізудің алғышарты болды.

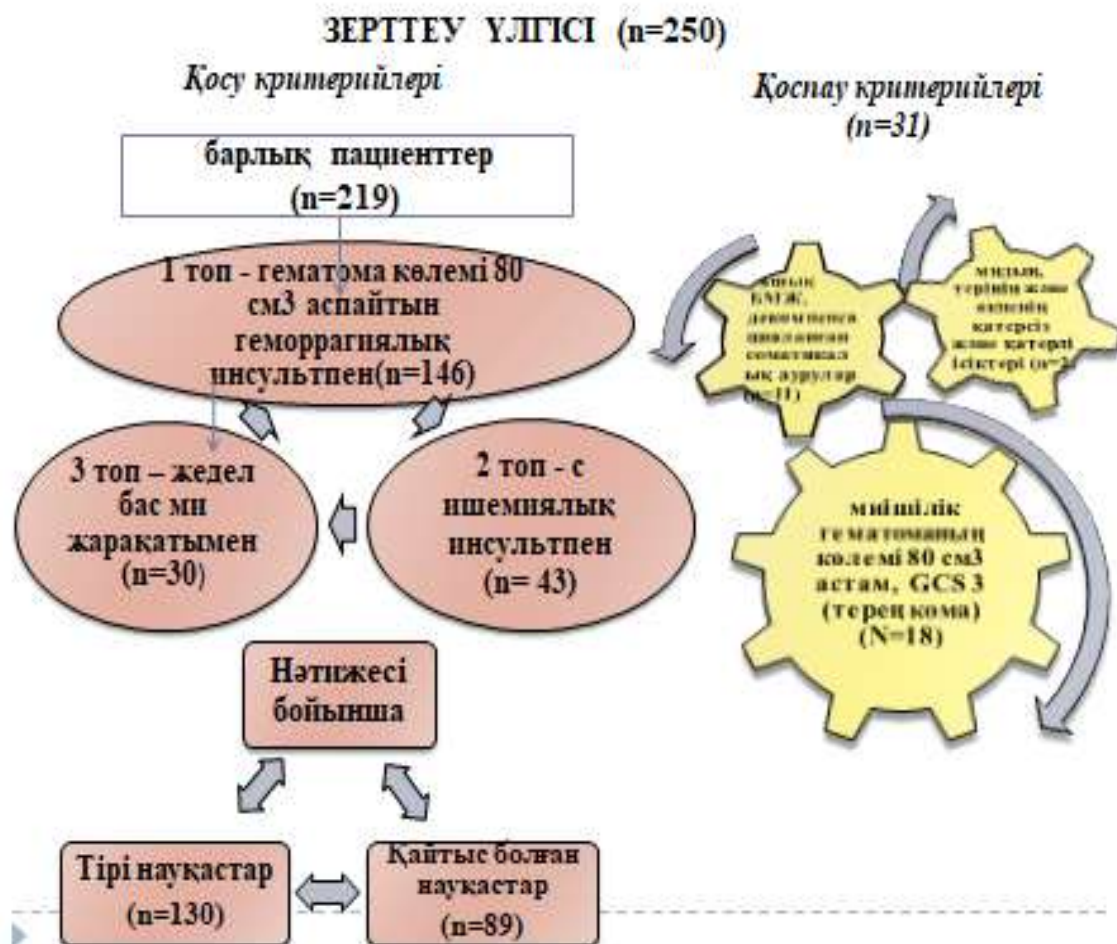
2 ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ

2.1 Зерттеуді ұйымдастыру

Перспективті үздіксіз когорттық зерттеуге 219 науқас қосылды. Оның ішінде геморрагиялық инсультқа шалдыққандар – 146 науқас (66,60%), ишемиялық инсульт – 43 (19,90%) және жеңіл және орташа ауырлықтағы жедел жабық бассүйек-ми жарақаттары – 30 (13,70%), 2018 жылдың сәуірінен бастап 2020 жылдың қаңтарына дейін жедел медициналық жәрдем ауруханасында және AktobeMedicalCenter ауруханаларында емделіп жатқан науқастардан алынды. Зерттеу тиісті клиникалық тәжірибе стандарттарына, Хельсинки декларациясының қағидаттарына және Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университетінің 30.01.2018 жылғы №12 этикалық комиссиясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді. Диссертациялық жұмыстың зертханалық бөлімі Ақтөбе қаласы ЖШС «INVIVO» зертханасында жүргізілді. Ғылыми зерттеу жұмыс Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университетінің анестезиология және реаниматология кафедрасының, мемлекеттік тіркеу нөмірі №0119РКИ0260 «Разработка современных научно-обоснованных технологий прогнозирования и профилактики вторичных повреждений головного мозга с целью повышения эффективности лечения больных с острыми травматическими и сосудистыми повреждениями» тақырыбындағы ғылыми практикалық бағдарлама (НТП) шеңберінде орындалды.

Зерттеуге енгізу критерийлері мишілік гематоманың көлемі 80 см³ аспайтын геморрагиялық инсульті бар науқастар, клиникалық және компьютерлік деректермен негізделген ишемиялық инсульті бар науқастар, аурудың GCS интегралды шкаласымен расталған жабық бас сүйек-ми жарақаттары бар науқастар болды.

Зерттеуге қоспау критерийлері GCS 3-тен төмен баллмен және ЭЭГ әдісімен расталған ми өлімі бар науқастар (18 науқас), ауыр декомпенсацияланған соматикалық аурулары бар (11 науқас), мидың, терінің және өкпенің қатерсіз және қатерлі ісіктері бар науқастар (2 науқас) болды. Аурудың нәтижесі бойынша диагнозға қарамастан науқастар топтарға бөлінді: аман қалғандар – 59,3% (n=130) және өлгендер – 40,6% (n=89). Бас жиынтық 587544 болды. p-таралуы – 13,7%, іріктеме көлемі 219 адамды құрады. Зерттеу үлгісінің қалыптасуы 1-суретте көрсетілген.



Сурет 1 – Зерттеу үлгісін қалыптастыру

Науқастарды бақылау кезеңдері: науқастың -3, -5 және -7 ші күндері ауруханаға түскен бойда және динамикада, қауіп факторлары мен науқас үшін алдын ала болжам арасындағы байланысты анықтауға мүмкіндік береді. Неврологиялық нәтиже немесе ақыры Glasgow Outcome Scale (GOS) әлеуметтік белсенділік пен қалдық неврологиялық бұзылуларды ескере отырып, ми зақымынан кейін зардап шеккендердің өмір сүру сапасын бақылау арқылы өлшенді.

2.2 Науқастардың жалпы сипаттамасы

Зерттелген топта – 131 (60,10%) ер және 87 (39,80%) әйел ($p=0,8922$).

Науқастарды жасына қарай бөлу 1-кестеде көрсетілген. 1-кестеден көріп отырғанымыздай, іріктеменің орташа жасы 60 жасты құрады (СИ 95% 52,00-69,00) ауру топтары бойынша жас айырмашылықтары ($p<0,0001$, $p=0,1981$).

Кесте 1 – Науқастарды жасына (жасына) және диагнозына қарай бөлу

Топтар	Науқастардың жалпы саны, абс. (%)	49 жасқа дейін, %	50-59 жас, %	60-69 жас, %	70 жастан кейін, %	p
Геморрагиялық инсульт	146(66,6)	26 (17,8)	52 (35,6)	39 (26,7)	29 (19,8)	<0,0001 ¹
Ишемиялық инсульт	43 (19,6)	4 (9,3)	8 (18,6)	13 (30,2)	18 (41,8)	<0,0001 ²
Бас ми жарақаты	30 (13,6)	14 (46,67)	4 (13,33)	7 (23,33)	5 (16,67)	0,1981 ³
Барлығы	219 (100)	44 (20,09)	64 (29,2)	59 (26,9)	52 (23,7)	
Ескертулер – Критерийлер бастапқы деректермен салыстырғанда p <,05000 деңгейінде маңызды, Краскелл-Уоллис тесті: 1. ¹ - геморрагиялық және ишемиялық инсульт арасында 2. ² -ишемиялық инсультпен бас ми жарақаты арасында 3. ³ -геморрагиялық инсультпен бас ми жарақаты арасында						

Тексерілген науқастардың негізгі санатын мидың жедел геморрагиялық инсульттары бар науқастар құрады. Геморрагиялық инсульттің дамуы 14 см³-тен 80 см³-ке дейінгі көлемде мишілік гематоманың пайда болуына себеп болды (мидың КТ және МРТ зерттеулеріне сәйкес). Бас миының КТ-дан басқа, 35 (23,3%) науқас церебральді аневризманы және артериялық-веноздық мальформацияны анықтау үшін ангиография жүргізілді. Компьютерлік томография деректері бойынша оң ортаңғы ми артериясындағы ГИ 53-те (35,3%), асқынуы қарыншаға қан құйылу 11-де (7,3%), ГИ сол жақ ортаңғы ми артериясында 48-де (32%) қарыншаға қан құйылу 10-да (6,6%), алдыңғы ми артериясында - 3-де (2%), артқы МА - 4-те (2,6%), ауқымды қарыншаішілік қан кетулермен ГИ-2 (1,3%), ми діңгегіне ГИ және вертебро базиллярлы қан кетумен - 8(5,3%), субарахноидальді ми қарыншасына іркілумен - 11(7,3%) науқас. Барлығы 61 (27,8%) науқас операция жасалды. Резекционды бас сүйек трепанациясы және гематомалар алып тасталды. Операциядан кейін 29 (13,24%) науқаста Глазго нәтижесі шкаласымен жағдайдың жақсаруы байқалды.

Бас миының жарақаттары бар зерттелген науқастарда жарақаттың себебі 6-да (20%) - жол көлік оқиғасы, 10 (33,3%) науқасте ұрып соғылған, 14-те (46,7%) - жарақаттың мән-жайы анықталған жоқ. Оның ішінде 8 (26,6%) науқасқа ота жасалды. Резекционды бас сүйек трепанациясы және гематомалар алып тастау жүргізілді. Клиникалық-аспаптық зерттеу деректері бойынша 4 науқаста неврологиялық зақымданулардың нәтижесі (13,3%) толық немесе ішінара қалпына келді. (Глазго нәтижесі бойынша 4 тип), 13 науқаста 3 тип (айқын неврологиялық тапшылықпен қалпына келтіру, 4 науқаста персистирлеуші вегетативтік жағдай (GOS бойынша 2 тип), 9(30%) науқас мидың ісінуінен және дислокациясынан қайтыс болды (GOS - 1 тип бойынша қорытынды).

Ишемиялық инсульттің себебі: гипертониялық ауру (95%), оның ішінде жүрек ишемия ауруы бар 59(%) және ми тамырларының атеросклерозы.

Баллонды ангиопластика және тромболизис жүргізу әдістерімен 3 науқасқа операция жасалды. Оң ортаңғы ми артериясы бассейніндегі - 14 (37,8%), сол ортаңғы ми артериясы бассейнінде - 11 (29,8%), кардиоэмболиялық тип - 2(5,4%), вертебро базилярлық артерия бассейнінде – 10 (27%) науқас тіркелді. Глазго нәтижесінің шкаласы бойынша бұл науқастардың нәтижесі 10 науқаста 3-4 тип болды (27,02%), 10-да (27,02%) нәтиже 2-3 типке сәйкес келді, 17 (45,9%) науқастарда жағдайдың ауырлығы ауыр деп бағаланды және 1-2 типке сәйкес келді.

Қайтыс болған және тірі қалған науқастардағы неврологиялық нәтиже бойынша стратификацияланған демографиялық және клиникалық сипаттамалар 2-кестеде келтірілген.

Кесте 2 – Қайтыс болған және тірі қалған науқастарда неврологиялық нәтиже бойынша стратификацияланған демографиялық және клиникалық сипаттамалар

Сипаттамасы	Когорт, % (N = 219)	Тірі қалған, % (N =130)	Қайтыс болған, %(N =89)	p
Демографиялық сипаттамасы				
Жасы, жыл Me [Q1; Q3]	60,00 (52,00; 69,00)	59,24	60,34	0,4287 ²
жынысы(%)	ерлер	131 (60,2%)	78 (60,47%)	0,8921 ¹
	әйелдер	87 (39,7%)	51 (39,53%)	
Базалық балл GCS Me [Q1; Q3]	11,07 (10,72; 11,43)	12,04	9,66	<0,0001 ²
Геморрагиялық инсульт	152 (69,4%)	89 (68,46%)	63 (70,79%)	0,3905 ¹
Ишемиялық инсульт	37 (16,9%)	20 (15,38%)	17 (19,10%)	0,3905 ¹
Бас ми жарақаты	30 (13,7%)	21 (16,15%)	9 (10,11%)	0,3905 ¹
Гипергликемия симптомы	110	61 (47,29%)	49 (55,06%)	0,0231 ¹
Артериальді гипертензия	50	38 (29,46%)	12 (13,48%)	0,0231 ¹
Арт. гипертензия +жүрек ишем. ауруы	27	17 (13,18%)	10 (11,24%)	0,0231 ¹
Арт. гипертензия + қант диабеті	21	10 (7,75%)	11 (12,36%)	0,0231 ¹
Басқа аурулар	10	3 (2,33%)	7 (7,87%)	0,0231 ¹
Пневмония, бар	94	22 (16,92%)	72 (80,90%)	<0,0001 ¹
Ескертулер: 1. ¹ - χ^2 Пирсонның 2. ² - Манн-УитниU-критерии				

Аурулардың нәтижесі бойынша (p=0,3904) және жасы бойынша (p=0,4287) және жынысы бойынша науқастар статистикалық маңызға ие болмады (2-кесте бойынша p=0,8921).

Зерттеуге қатысқан науқастардың санасының бұзылу дәрежесі Глазго кома шкаласы (GCS) бойынша бағаланды. Осы шкала бойынша үш көрсеткіш бағаланды - сөйлеу, ауырсыну реакциясы және көздің ашылуы. Жауаптың әр

түрін бағалау қалған екеуіне тәуелсіз жүргізілді. Үш жауаптың қосындысы сананың бұзылуының тереңдігін анықтады. Глазго шкаласы бойынша кома деңгейі 3 баллдан (терең кома) 15-ке дейін (айқын сана) өзгерді.

Мидың зақымдану нәтижелері Глазго (GOS) нәтижесінің шкаласы бойынша бағаланды. Глазго нәтижелерінің шкаласына сәйкес қолайсыз нәтижелер бөлінеді - 1 және 2 типті, ал қолайлы нәтижелер - 3,4 және 5 типті. Ми зақымдануының нәтижесі GOS бойынша операция жасалған 16 науқаста (7,4%) 2 типті, 16 науқаста (7,4%) - 1 типті болды. Зерттеуге қатысқан науқастардың жағдайының ауырлығы өлімнің айтарлықтай жоғары көрсеткіштеріне әкелді (40,6%). Инсульт және нейрохирургиялық реанимация бөлімшесіндегі науқастардың орташа өлімі 26-28% құрады.

2.3 Зерттеу әдістері

Бас миының қан тамырлары және жарақаттық аурулары бар барлық тексерілген науқастар (n=219) жедел медициналық көмек ауруханасының инсульт орталықтарының және Ақтөбе қаласының Ақтөбе медициналық орталығының реанимация және қарқынды терапия бөлімшелерінде емделуден өтті.

Зерттеудің басында барлық науқастар бірыңғай схема бойынша тексерілді: реаниматолог, невропатолог, нейрохирург, хирург, травматолог, сондай-ақ көрсеткіштер бойынша-басқа бейінді мамандар, кардиолог, эндокринолог, терапевт, мидың рентген, КТ және МРТ зерттеулері жүргізілді (АҚШ-тың "Дженерал-Электрик" фирмасының ст-МАХ аппараты).

Зерттеу әдістері:

а) мидың зақымдануының нейроиммунологиялық маркерлері: нейроспецификалық ақуыздар: S100β-кальций байланыстыратын ақуыз, NSE-эндолаза;

ә) мидың газ алмасуының тереңдетілген мониторингі – ягулярлы (мойындырық) венада ($SvjO_2$), қанның ҚСЖ және газдарында (рН, pO_2 , pCO_2) мидан ағатын веноздық қанда гемоглобиннің оттегімен қанығуын анықтаумен ягулярлы оксиметрия, smartcard бірегей технологиясымен (биосенсорлар чипі бар өлшеу карталары) Канада-ЕРОС анализаторымен анықталған. Ми қыртысында оттегін жеткізу/тұтыну арақатынасы (rSO_2 , $AVDO_2$), INVOS -5100, SOMANETICS, АҚШ аппаратымен анықталды;

б) ЕРОС BGEM және Beckman-680 (Жапония) клиникалық анализаторында мидың екіншілік зақымдануының дамуымен мидың перфузиясының бұзылуының алғашқы белгілерінің бірі болып табылатын ми метаболизмінің мониторингі (лактат және глюкоза), қанның биохимиялық талдаулары (ЛДГ);

в) гемодинамика мониторингі, NIHONKONDEN (Жапония) және IMEC15S (Mindray, Қытай) бақылау жүйелері;

г) зерттеуге қатысқан науқастардың неврологиялық жағдайын бағалау (GCS, GOS) шкалалары бойынша бағаланды.

2.4 Бас миының зақымдану нейромаркерлерін зерттеу

Зертханалық зерттеулер 1 (бастапқы) динамикада 3-ші, 5-ші, 7-ші тәулікте жүргізілді. Қан сарысуындағы NSE және S100 β деңгейлері адамдарға арналған ECLIA иммунохемилюминесценттік иммундық талдау иммунохимиялық Elecsys және cobase анализаторларды пайдалану арқылы жасалды. Науқастың/туыстарының жазбаша ақпараттандырылған келісімінен кейін v.mediana cubiti-ден vacutainer-ге 5,0 мл веноздық қан жиналды, BD бөлгіш гелі бар. Vacutainer-де гельмен қан сынамасын алғаннан кейін, оны 5-6 рет аудару арқылы араластырды. Қан ұйығы пайда болғаннан кейін 30 минуттан кейін vacutainer сарысуды және қанның нысанды элементтерін бөлу үшін 10 минут ішінде минутына 1500 айналым жиілігімен центрифугаланды. Содан кейін қан сарысуы бар vacutainer құрғақ мұзды жылу оқшаулағыш пакетке салынып, биомаркер деңгейін талдау үшін мамандандырылған стандартты курьерлік қызмет «INVIVO» медициналық зертханалық орталығына жіберілді.

Зерттеудің барлық көрсеткіштерін талдау қалыпты анықтамалық мәндердің ауқымын ескере отырып жүргізілді. Мидың зақымдануының нейроиммунологиялық маркерлері нейроглиальды ақуыз титрі (S100 β) және нейронспецификалық эналаза (NSE) - нейрондық зақымданудың жоғары спецификалық маркері бойынша бағаланды. Әдіс принципі "сэндвич" принципі. Талдаудың жалпы ұзақтығы: 18 минут. 1-ші инкубация: 20 мкл үлгі, Биотинилденген моноклоналды S100 β - арнамалы антидене және рутений кешенімен белгіленген моноклоналды S100 β - арнамалы антидене сэндвич кешенінің қалыптасуымен реакцияға түседі. 2-ші инкубация: стрептавидинмен қапталған микробөлшектерді қосқаннан кейін пайда болған кешен биотин мен стрептавидиннің өзара әрекеттесуі арқылы қатты фазамен байланысады. Реакция қоспасы өлшеу ұяшығына аспирацияланады, онда микробөлшектер магниттік өзара әрекеттесу нәтижесінде электродтың бетіне орналасады. Содан кейін ProCell көмегімен байланыспаған заттар жойылады. Содан кейін электродқа қолданылатын кернеу фотомультипликатормен өлшенетін химиллюминесцентті эмиссияны тудырады.

Нәтижелер осы құрал үшін алынған 2x-нүктелі калибрлеу қисығының және деректері реагенттер жиынтығының штрих - кодында хабарланған референттік калибрлеу қисығының көмегімен анықталады: Трис (2,2'-бипиридин) рутений (II)- кешен (Ru (bpy) 2+3). Реагенттер-стрептавидинмен қапталған M микробөлшектердің жұмыс ерітінділері (мөлдір қақпақ), 1 құты, 6,5 мл: стрептавидинмен қапталған 0,72 мг/мл микробөлшектер; консервант. R1 анти-S100 β -антиденелер~биотин (сұр қақпақ), 1 құты, 9 мл: биотинилденген моноклоналды анти-S100 β антиденелер (тышқандар) 1,0 мг/л; фосфат буфері 50 ммоль/л, pH 7.2; консервант. R2 анти-S100 β -антиденелер~RU(bpy) 2+ 3 (қара қақпақ), 1 құты, 9 мл: 1,0 мг/л рутений кешенімен таңбаланған моноклоналды анти-S100 β антиденелер; фосфат буфері 50 ммоль/л, pH 7.2.

2.5 Церебральды газ алмасу, жүйелік гемодинамика мен метаболизмді зерттеу

Мидың газ алмасуын зерттеу үшін гемоглобиннің оттегімен қанығуын анықтай отырып, мидан ағып жатқан веналық қанда ягулярлық (мойындырық) венада ягулярлық оксиметриясы дискретті әдіспен жүргізілді. Катетер мидың зақымдану жағындағы тамырдың бойына ретроградтық кануляция әдісімен орнатылды [18, р. 251]. Науқас басы сәл бұрылған жағына қарама-қарсы пункция жасалады. Асептикалық жағдайларда, қалқанша безінің (немесе сақина тәрізді) шеміршегінің төменгі жиегі деңгейінде анестезиядан кейін, стерноклеидомастоидты бұлшықеттің медиальды жиегінде каротид артериясының пульсациясы пальпацияланды. Шприцтегі инемен 45 градус бұрышпен сыртқы құлақ каналына қарай 0,5 см каротид артериясының пульсациясы аздап разрядпен ішкі қан тамырын тесіп, біртіндеп алға қарай жылжыды. 25-35 мм тереңдікте, әдетте, иненің ұшы тамыр шамының люменіне түседі, ал қара қанның мол ағымы шприц қуысына еркін енеді. Иненің саңылауына J-тәрізді ұшы бар атрауматикалық өткізгіш енгізілді, оған сәйкес сақтық шараларын сақтай отырып, теріге сенімді бекітілген катетер енгізілді (орташа тереңдігі 15 см-ге дейін). Катетер ұшының мойындырық венасының бойындағы орны рентгенологиялық түрде тексерілді.

Сондай-ақ, мидың газ алмасуын зерттеу үшін INVOS-5100, SOMANETICS, АҚШ аппараттарында жүргізілген ми қыртысындағы оттегінің жеткізу/ тұтыну коэффициенті (rSO₂) анықталды (2-сурет).



Сурет 2 – Somanetics Corp фирмасының "INVOS-5100" қос арналы церебральды оксиметрі (MS, Troy, USA)

"INVOS - 5100" церебральды оксиметр-бұл параллелепипед 45*60*15 Басқару тақтасы, ұшындағы экран және ауыстырылатын сенсоры бар қашықтағы кабельді қараңыз. Басындағы оксиметриялық датчиктер 70%

алкоголь ерітіндісімен өңделгеннен кейін бас сүйегінің симметриялы аймақтарының үстіндегі фронтальды-уақытша аймақтағы теріге орналастырылды. Ішкі жадтың арқасында деректерді бақылау күніне сақтауға болады. Құрылғы айнымалы ток желісінен тыс жұмыс істеуге арналған ішкі батареямен, жеке компьютермен және принтермен байланысуға арналған порттармен жабдықталған. Топографиялық шектеулер анықталды-геморрагиялық сіңірілуге ұшырайтын Бассүйекішілік гематомалар мен мидың аймақтарына орнатудан аулақ болу керек (компьютерлік томография деректері бойынша).

Мидың метаболизмін (лактат және глюкоза, ЛДГ), ҚСЖ және қанның газ құрамын зерттеу (cSO_2 - артериялық қанның гемоглобинін оттегімен қанықтыру, рН – плазма реакциясының интегралды көрсеткіші, pO_2 - оттегінің парциалды қысымы, pCO_2 - көмірқышқыл газының парциалды қысымы) EPOC bgem (Канада) және Beckman-680 (Жапония) анализаторларында жүргізілді. SmartCard бірегей технологиясы бар EPOC анализаторы (биосенсорлар чипі бар өлшеу карталары). Талдау үшін қан сынамаларын алу орталық тамырлардағы катетерлер арқылы немесе тікелей тамырдан, көбінесе сәулемен жүргізілді. Beckman-680 жоғары сапалы зерттеулерге, тамаша сезімталдыққа және репродукциялық талдауға ие. Бұл қасиеттер дәл мөлшерлеу жүйесінің, spot-фотометрияның бірегей әдістемесінің және жоғары сапалы оптиканың үйлесімімен қамтамасыз етіледі. Анализатор-бұл толық автоматтандырылған ашық жүйе. Лактат және глюкоза, қан сарысуының ЛДГ-бұл мидың перфузиясының бұзылуының алғашқы белгілері, мидың қайталама зақымдануының дамуы, бұл біздің зерттеулеріміз үшін осы көрсеткіштерді қосуға негіз болды. NIHON KONDEN (Жапония) және IMEC 15 (Mindray, Қытай) операциялық монитор жүйелерінің көмегімен инвазивті емес тәсілдермен гемодинамикалық зерттеулер (АҚс, АҚд, ОАҚ, ЖСЖ) жүргізілді. Барлық науқастерге өмірлік маңызды функциялардың төсек жанындағы мониторингі және нейромониторинг, қажет болған жағдайда динамикада қайталанатын аспаптық және зертханалық тексеру жүргізілді. Дәрі-дәрмекпен емдеу жалпы қабылданған стандарттар мен хаттамаларға сәйкес жүргізілді.

Клиникалық және биоиммунологиялық көрсеткіштердегі (S100 β , NSE) нәтиже бойынша зерттелген айырмашылықтар, церебральды газ алмасуды, метаболизмді және гемодинамиканы зерттеу нәтижелері, гемоглобиннің мидан ағып жатқан веноздық қанда оттегімен қанығуын, ми қыртысында оттегінің жеткізілуін/ тұтынылуын анықтау ($SvjO_2$, cSO_2 , $AVDO_2$, rSO_2), лактат, глюкоза, ЛДГ және ОАҚ, одан әрі коунфаундинг көп факторлы статистикалық талдау ретінде пайдаланылды.

2.6 Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу

Үлгі мөлшері Raosoft (Вашингтон) бағдарламаларын қолдана отырып жүргізілді. Қалыпты үлестірімі бар айнымалылар $M(SD)$ түрінде ұсынылған, мұндағы m - орташа, SD - стандартты ауытқу. Гаусс емес үлестірудегі

айнымалылар те $[Q1; Q3]$ медианасы және кватильаралық ауқым түрінде ұсынылған. Категориялық айнымалылар абсолютті мән және пайыздық көрсеткіш түрінде ұсынылған. Үздіксіз айнымалылар қалыпты таралуы үшін Колмогоров-Смирнов критерийі арқылы сыналды.

Екі топты сандық көрсеткіштер бойынша салыстыру Манн-Уитнидің параметрлік емес критерийі негізінде жүргізілді. Сандық масштабтағы үш немесе одан да көп топтарды салыстыру параметрлік емес Краскелл-Уоллис негізінде жүргізілді. Екілік және номиналды шкалалар үшін топтық айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы тәуелсіз топтар жағдайында Пирсонның хи-квадраты (χ^2) критерийін қолдана отырып және тәуелді топтар жағдайында Макнеймер критерийін қолдана отырып анықталды. Қатынастарды талдау спирменнің параметрлік емес дәрежелік корреляциясы арқылы жүзеге асырылды. Фридманның параметрлік емес критерийі негізінде үш немесе одан да көп кезеңдерді салыстыру жағдайында тәуелді шкалаларды талдау.

Бірден бірнеше тәуелсіз айнымалылардың тәуелді айнымалыға әсерін зерттеу үшін көп өлшемді логистикалық (ЛРА) регрессия қолданылды – бұл әр тәуелсіз көрсеткіштің тәуелді көрсеткішке әсерін ғана емес, сонымен қатар осы тәуелсіз айнымалылар құрылымының статистикалық маңыздылығын анықтауға мүмкіндік беретін әдіс. Өзара әрекеттесу индикатордың әсер ету деңгейі басқа факторлардың деңгейіне байланысты екенін көрсетеді. Талдаудың көп өлшемді сызықтық регрессиясына ену критерийі бір өлшемді талдау кезінде анықталған болжамды оқиғамен статистикалық маңызды байланыстың болуы болды, оның негізінде біліктілік кестесі және әр болжаушы үшін салмақ коэффициенттері көрсетілген біліктілік матрицасы жасалды. Нәтижелер түзетілмеген коэффициенттер және 95%СИ түрінде ұсынылған.

Алынған модельдерді салыстыру және кесу нүктесінің мәнін анықтау үшін (cut – offpoints) модельдің ROC қисық сызығының (AUC - Area Under the Curve) астындағы ауданның сандық көрсеткіші қолданылады. Барлық жағдайларда маңыздылық $p < 0,05$ кезінде ескерілді. Алынған модельдер үшін біз келесі сипаттамаларды есептедік: Se (сезімталдық) – шынайы оң нәтижелер жиілігінің пайыздық көрінісі; Sp (арнамалылығы) – шынайы теріс нәтижелердің пайыздық қатынасы; PPV (оң тесттің болжамды мәні) – оң нәтиже кезінде оң нәтиженің болу ықтималдығы. NPV (теріс тесттің болжамды мәні) - теріс нәтиже болған кезде теріс нәтиженің болу ықтималдығы. Модельдің болжамды өнімділік критерийлері дискриминацияны (AUC көмегімен өлшенеді) және калибрлеуді (байқалған нәтижелердің болжамды тәуекелге сәйкестігін) қамтиды. Математикалық модельдің сапасын бағалау үшін тәуелді айнымалының дисперсиясына модельге енгізілген барлық айнымалылардың әсер ету үлесін көрсететін Найджелкерка (R^2) анықтау коэффициенті, Хосмер-Лемешоу сынағы арқылы бағаланды.

Қандағы нейронарнамалы ақуыздардың болуына және ми метаболизмінің оксигенация параметрлерінің өзгеруіне байланысты өлімнің басталу жылдамдығы Каплан - Мейердің өмір сүру қабілеттілігі қисықтарын құру

арқылы бағаланды. Топтар арасындағы айырмашылықтар лог-ранг критерийі (Logrank) арқылы анықталды.

Сандық және сапалық белгілердің арасындағы байланысты зерттеу қол жеткізілген статистикалық маңыздылық деңгейімен χ^2 Вальд статистикасын және 95% СИ-пен салыстырмалы тәуекелін (ОШ) есептеумен бір факторлы логистикалық регрессиялық талдау көмегімен жүзеге асырылды. Әрбір ықтимал болжаушы үшін оқиғаның дамуының түзетілмеген салыстырмалы тәуекелі (тмСТ) Кокстың пропорционалды тәуекелдерін (Cox Proportional Hazards Model) бір өлшемді талдау нәтижелері бойынша бағаланды. Салыстырмалы тәуекел ықтимал конфундерлердің әсерін ескере отырып, түзетілген (тСТ) айнымалыларды дәйекті түрде алып тастау әдісімен кокстың пропорционалды тәуекелдерін бірнеше талдау арқылы бағаланды. Көп өлшемді талдауға қосу критерийлері бір өлшемді талдау кезінде анықталған болжамды оқиғамен статистикалық маңызды байланыстың болуы болды. Нәтижелер тСТ және 95% СИ түрінде ұсынылған.

Статистикалық өңдеу Statistica 10, SPSS 25 және Medcalc бағдарламалық пакеттерін қолдану арқылы жүзеге асырылды.

Осылайша, клиникалық материал, белгілі бір нейромаркерлерді, мидың газ алмасуы мен метаболизмін, гемодинамиканы зерттеу көлемі зақымдалған мидың функционалды жағдайы туралы жеткілікті ақпарат алуға және алынған нәтижелер негізінде жедел церебральды инсульт пен жарақаттары бар науқастарда екіншілік зақымдануды болжау және алдын-алу әдістерін жасауға мүмкіндік береді.

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

3.1 Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда нейронарнамалы ақуыздар концентрациясының өзгеру динамикасы

Нейронспецификалық ақуыздардың болжамды мәндерін бағалау үшін біз мидың зақымдануының сарысулық маркерлерін - NSE және S100 β , сондай-ақ олардың сезімталдығын, арнамалылығын және GCS интегралды неврологиялық шкаласымен коррелятивті байланыстарын аурудың қолайлы және қолайсыз нәтижелері бар науқастерде функционалды нәтиженің тәуелсіз болжаушысы ретінде зерттедік. Науқастердің стационарда болған зерттеу кезеңіне сай қан сарысуын алынған S100 β ақуыз көрсеткіштерінің орташа мәндері 3-кестеде келтірілген.

Кесте 3 – Жедел геморрагиялық және ишемиялық инсульт және бас сүйек-ми жарақаттары бар науқастардағы нейронарнамалы ақуыздар көрсеткіштерінің динамикасы

Көрсеткіштер	1-ші тәул. 95%СИ	3-ші тәул. 95%СИ	5-ші тәул. 95%СИ	7-ші тәул. 95%СИ
Геморрагиялық инсультпен, күндер арасындағы мәндер				
S100 β , mcg/l	0,44 (0,24- 0,68)	0,30 (-31,59%) (0,15- 0,49)	0,12 (-71,87%), (0,10- 0,16)	0,12 (-72,10%), (0,09- 0,17)
NSE, ng/ml	17,22 (13,96- 19,44)	16,49 (-4,24%) (12,89- 18,90)	14,39 (-16,45%) (12,93- 15,45)	16,10 (-6,50%) (14,45- 17,60)
Ишемиялық инсультпен, күндер арасындағы мәндер				
S100 β , mcg/l	0,78 (-0,04; 1,61)	0,82 (4,37%) (-0,08- 1,71)	0,22 (-71,84%) (0,13- 0,31)	0,29 (-63,54%) (0,06- 0,51)
NSE, ng/ml	17,49 (13,60- 21,39)	17,27 (-1,27%) (12,88- 21,66)	16,17 (-7,56%) (13,37- 18,97)	15,24 (-12,90%) (13,72- 16,75)
Бас ми жарақатымен, күндер арасындағы мәндер				
S100 β , mcg/l	0,32 (0,02- 0,44)	0,12 (-64,19%) (0,05- 0,16)	0,08 (-76,69%) (0,05- 0,10)	0,08 (-76,25%) (0,04- 0,09)
NSE, ng/ml	18,72 (12,73- 25,95)	13,71 (-26,73%) (12,29- 21,74)	13,50 (-27,86%) (9,49- 18,82)	16,56 (-11,51%) (13,11- 19,61)
Ескерту – Критерийлер бастапқы деректермен салыстырғанда $p < 0,05000$ деңгейінде маңызды (1-ші тәулік), Фридман тесті				

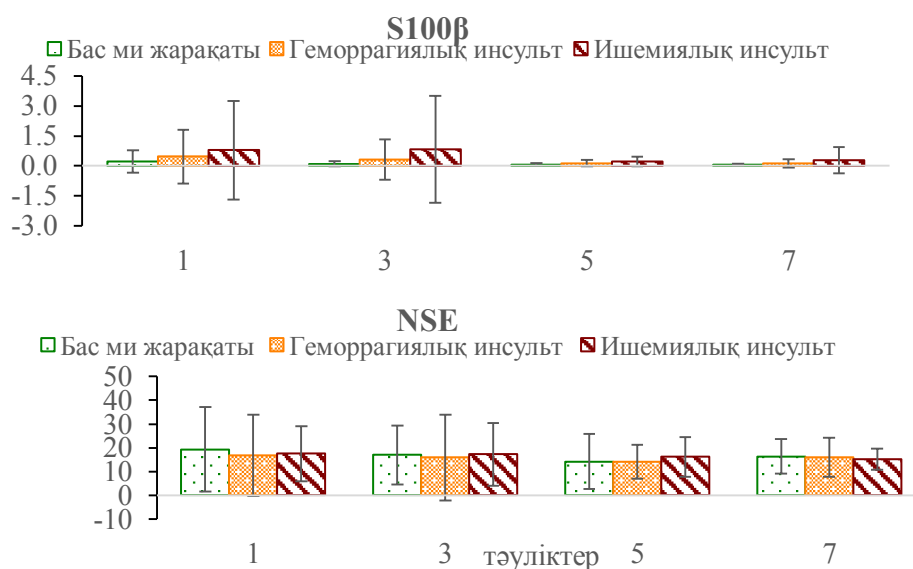
Жеңіл БМЖ кезінде қан сарысуындағы S100 β деңгейі жарақаттан кейінгі 1-ші күні рұқсат етілген мәндерден жоғары болды. 2-3 күннен кейін S100 β мөлшері қалыпты мәндерге дейін төмендеді. Жеңіл БМЖ - кейін S100 β деңгейі бақылау деңгейінен жоғары болды, ал 3 күннен бастап біртіндеп төмендеп, 7-ші күнге дейін бақылау деңгейіне жетті.

Нейрон арнамалы ақуыздардың алынған көрсеткіштерін талдау анықтамалық мәндердің ауқымын ескере отырып жүргізілді. Қан сарысуындағы

S100 β жоғарғы шекарасының қалыпты референттік мәні 0,090-0,125 мкг/л шамасымен есептеді [117, p. 1381; 156, p. 500].

Зерттеулер көрсеткендей, Оның максималды жоғарылауы ИИ бар науқастар тобында байқалды. Сонымен, 1-ші күні оның деңгейі рұқсат етілген ауытқулардан едәуір асып, (0,78 мкг/л), 3-ші күні - 0,82 \pm 2,68 (4,37%) дейін көтерілді және ол басқа топтардың науқастерімен салыстырғанда ең жоғары болды. Алайда, бақылаудың 7-ші күніне қарай барлық науқастарда айтарлықтай төмендеу байқалды: ИИ бар науқастарда - 63,54%, ГИ - 72,22% және БМЖ - 72,45%. S100 β жоғары деңгейіне әкелетін мидың зақымдануы, әсіресе ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда, вазоспазм мен ишемиямен нәтижесінде болуы мүмкін.

Ұқсас өзгерістер NSE концентрациясының ең жоғары мәні аурудың 1-ші күнінде БМЖ мен ИИ бар науқастар тобында байқалады, кейіннен топтарға сәйкес 11,51 және 12,90% төмендейді, бірақ бұл деректер статистикалық маңызды емес. ГИ бар науқастарда NSE концентрациясының бастапқы жоғарылауы аз байқалды.



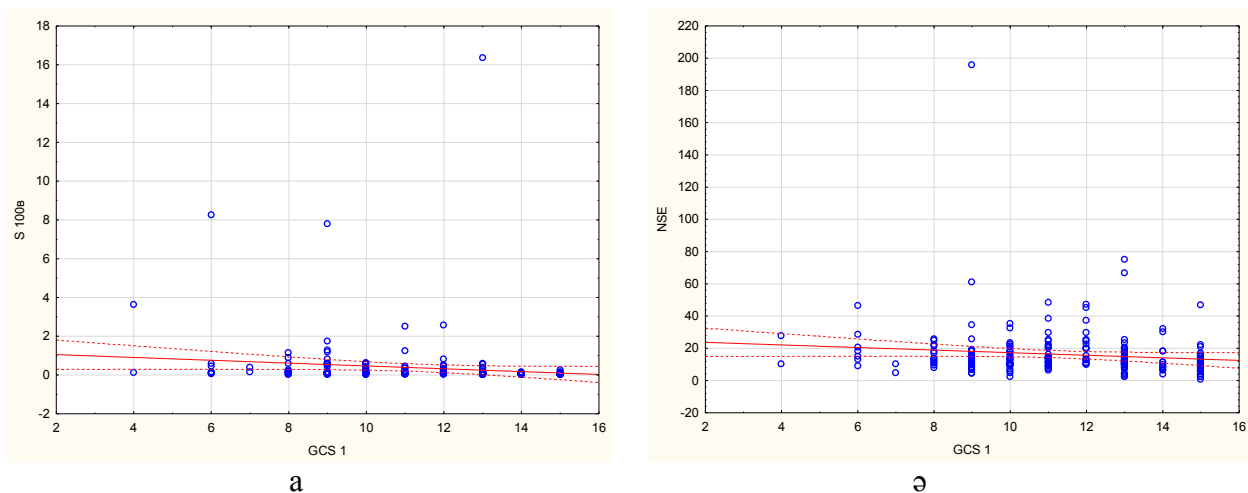
а – S100 β тәуліктер арасындағы деңгейі; ә – NSE тәуліктер арасындағы деңгейі

Сурет 3 – Зерттелетін нейромаркерлер көрсеткіштерінің динамикасы

Зерттелетін нейромаркерлер көрсеткіштерінің интегралды неврологиялық шкалалармен арақатынасын анықтау кезінде олардың әртүрлі нәтижелермен байланысының белгілі бір деңгейлері белгіленді. Сонымен, олардың GCS-пен тікелей теріс корреляциясы бар екендігі анықталды, 4-суретте көрсетілген

Нейромаркерлер концентрациясының неврологиялық шкаламен корреляциялық тәуелділігін анықтау олардың аурудың әртүрлі нәтижелерімен байланысының белгілі бір деңгейлерін көрсетті. Науқастердің барлық топтарындағы S100 β деңгейлері тиісінше GCS мәндерімен ($r = -0,5, -0,48$ және $-0,47$; $p=0,0053, p<0,0001$ және $p=0,0033$) теріс арақатынаста болды. Ұпайы GCS (<7) төмен науқастарда S100 β деңгейі едәуір жоғары екендігі атап өтілді.

Біздің зерттеуімізде S100 β деңгейлері статистикалық маңызды және бас ми жарақаты ($r=0,39^*$; $p=0,0320$) бар науқастар тобындағы NSE мәндерімен оң байланысты екенін анықтадық; геморрагиялық ($r=0,42^{**}$; $p<0,0001$) және ишемиялық инсульт ($r=0,49^{**}$; $p=0,0022$) сәйкесінше.



а – GCS және S100 β ақуызы арасындағы корреляция; ә – GCS және NSE ақуызы арасындағы корреляция

Сурет 4 – Науқастар тобындағы GCS және S100 β пен NSE арасындағы сызықтық корреляция

Топтарды аурудың қолайлы және қолайсыз нәтижелерімен салыстыру кезінде екі топта да NSE ақуызының концентрациясы бірінші тәулікте 2 есе ($14,76(95\% \text{ CI}:12,98-16,54)$) және 3 есе ($20,75(95\% \text{ CI}:16,10 - 25,39)$; $p=0,0010$) өскені анықталды, бірақ қайтыс болған науқастар тобындағы емдеудің 3-ші күнінде статистикалық маңызды өсу байқалды. Ұқсас өзгерістер S100 β концентрациясын зерттеу кезінде де анықталды. Оның ең көп жоғарылауы қайтыс болған науқастар тобында да байқалды, онда жүргізілген емдеу аясында статистикалық сенімді жоғары деңгейі сақталды ($0,94$ $95\% \text{ CI}: 0,45-1,42$); $p<0,0001$, бұл аурудың қолайсыз ағымының ерте пайда болуын болжады оны 4-кестеден байқай аламыз.

Кесте 4 – Ақыры қолайлы және қолайсыз науқастарда нейрон-арнамалы ақуыздар көрсеткіштерінің динамикасы

Ақуыздар	Тірі қалған науқастар (95%СИ)	Қайтыс болған науқастар (95%СИ)	p
1	2	3	4
S100 β_1	$0,17 \pm 0,32$ (0,12- 0,23)	$0,94 \pm 2,31$ (0,45-1,42)	<0,0001
S100 β_3	$0,14 \pm 0,27$ (0,10- 0,19)	$0,75 \pm 2,21$ (0,25-1,24)	<0,0001
S100 β_5	$0,11 \pm 0,15$ (0,08- 0,13)	$0,19 \pm 0,21$ (0,14-0,24)	<0,0001
S100 β_7	$0,09 \pm 0,10$ (0,07- 0,11)	$0,26 \pm 0,56$ (0,12-0,41)	<0,0001
NSE $_1$	$14,76 \pm 10,26$ (12,98- 16,54)	$20,75 \pm 22,04$ (16,10- 25,39)	0,0010

1-кестенің жалғасы

1	2	3	4
NSE ₃	14,13 ± 9,43 (12,47- 15,79)	19,75 ± 23,46 (14,52- 24,97)	0,0260
NSE ₅	13,04 ± 6,65 (11,84- 14,23)	17,27 ± 9,65 (14,94- 19,61)	0,0002
NSE ₇	14,92 ± 7,09 (13,55- 16,29)	17,65 ± 7,70 (15,65- 19,66)	0,0171

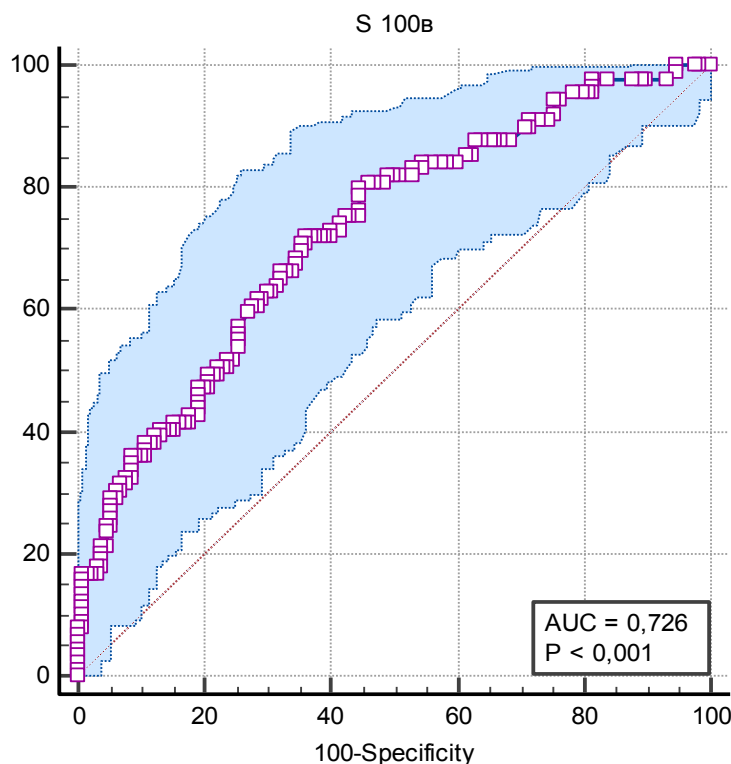
Ескертулер:

1. U Манн-Уитни критерийі. Белгіленген критерийлер деңгейде маңызды, $p < ,05000$
2. S100 β -кальций байланыстырушы нейроглиальді ақуыз, mcg/l
3. NSE- нейронарнамалы эналаза, ng/ml

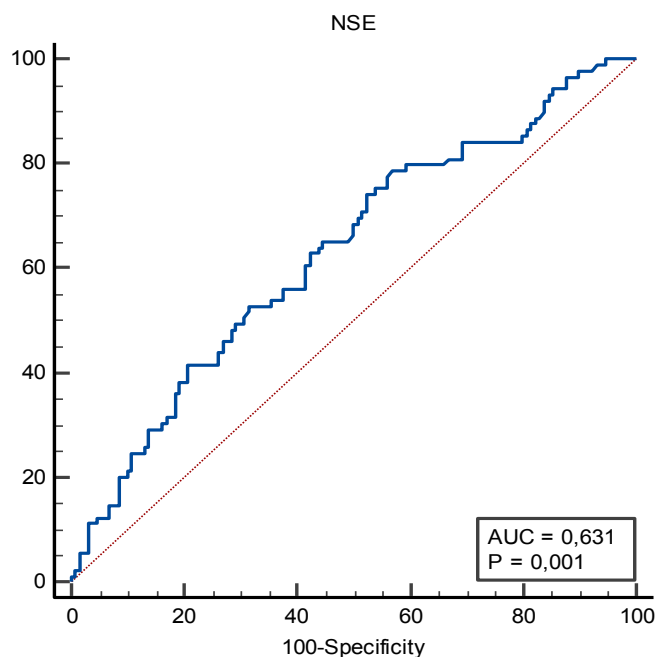
Оның ең үлкен өсуі қайтыс болған науқастар тобында да байқалды. Егер 7-ші күні тірі қалған топта оның 1,88 есе төмендеуі байқалса, онда қайтыс болған науқастар тобында оның көрсеткіштерінің динамикасы жоғары деңгейде қалып, көрсеткіштердің 3,6%-ға төмендегені байқалды, бірақ олар емдеудің барлық кезеңдерінде тірі қалғандар мен қайтыс болғандар арасында статистикалық маңызды болып қалды ($p < 0.001$).

Сондай-ақ зерттелетін науқастарда ми тіндерінің зақымдануының ауырлығын диагностикалау мен болжауда зерттелген нейромаркерлердің сезімталдығы мен арнамалылығына талдау жүргізілді, бұл 5, 6-суреттерде көрсетілген.

NSE-мен салыстырғанда S100 β ақуызы ми тіндеріне жоғары арнамалығын көрсетеді және геморрагиялық инсульт түрінде мидың зақымдануы кезінде сарысуы бар маркерді анықтауға қойылатын талаптарға сәйкес келеді. Оның сезімталдығы мидың жасушалық зақымдануы тұрғысынан өте жоғары.



Сурет 5 – S100 β сезімталдығы мен арнамалылығы



Сурет 6 – NSE сезімталдығы мен арнамалылығы

Біздің зерттеулерімізде кейбір науқастарда, тіпті жеңіл жарақатпен, сарысудағы S100β деңгейі жоғарылағанын атап өттік. Салыстырмалы аспект бойынша, S100β деңгейі ROC қисығының ең үлкен ауданы болды (0,828) NSE-мен салыстырғанда ROC қисығының астындағы аудан (0,712), сезімталдығы 47,46% және ерекшелігі 91,43%. Керісінше, NSE 74,16%-дан жоғары сезімталдықты және 47,69% арнамалылығын береді.

Осылайша, зерттеудің осы бөлігінде, S100β және NSE нейронарнамалы ақуыздарының концентрациясының бастапқы тәуліктерде жоғарылағанын анықтадық. Бірақ динамикада NSE-нің ең үлкен өсуі ишемиялық инсульт пен БМЖ кезінде байқалды. Ұқсас өзгерістер S100β концентрациясымен де болды. Оның концентрациясының максималды жоғарылауы бүкіл бақылау кезінде ИИ бар науқастар тобында байқалды. S100β жоғары деңгейіне әкелетін мидың зақымдануы, әсіресе ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда, ишемия факторымен қатты байланысты болуы мүмкін. Нейромаркерлер неврологиялық статус бағалау шкаласымен тікелей теріс корреляцияға ие болды. Төмен деңгейдегі GCS (<7) науқастарда S100β деңгейі едәуір жоғары болды. Ақуыз деңгейінің жоғарылауы сәтсіз аяқталған науқастар тобында тұрақты түрде жоғары болды.

S100β және NSE нейроспецификалық ақуыздары ми тіндеріне жоғары сезімталдық пен арнамалылықты көрсетеді және геморрагиялық инсультпен мидың зақымдануы кезінде сарысу маркерін анықтау сезімталдығы жоғары болуы мидың жасушалық зақымдануы тұрғысынан өте жоғары болғаны анықталды.

3.2 Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда гипоксия маркерлерінің концентрациясының өзгеру динамикасы - церебральды газ алмасу және метаболизм көрсеткіштері

Адам миындағы метаболикалық алмасу толығымен, тіпті қалыпты күйде де зерттелмеген. Жарақаттық және тамырлы патологиясынан туындаған мидың екіншілік зақымданулары бірнеше сағат пен күн ішінде дамиды және емделуге қарамастан, жақсы қалпына келуден әртүрлі мүгедектік деңгейіне немесе тіпті өлімге дейін бірқатар клиникалық нәтижелерге әкелуі мүмкін. Мидың метаболизм жағдайын зерттеу үшін біз ЛДГ, лактат және қан глюкозасы маркерлерінің белсенділігін зерттедік. Зерттеу нәтижелері жедел церебральды зақымдануы бар науқастардың барлығында бастапқы гипоксияның немесе митохондриялық дисфункцияның болуын көрсететін pO_2 бастапқы төмендеуі аясында ЛДГ, лактат және қан глюкозасының жоғары деңгейі болғанын көрсетті. ИИ, ГИ және БМЖ бар науқастар топтарындағы ЛДГ тәуліктер арасында динамикасы алынған деректер статистикалық маңызды болған жоқ. Диагноз бойынша және тәуліктер арасындағы байланысты 5-кестеден байқағанымыздай айырмашық анықталды. Науқас ауруханаға келіп тускенде маркерлердің концентрациясы кейінгі тәуліктерге қарағанда басым болып келді.

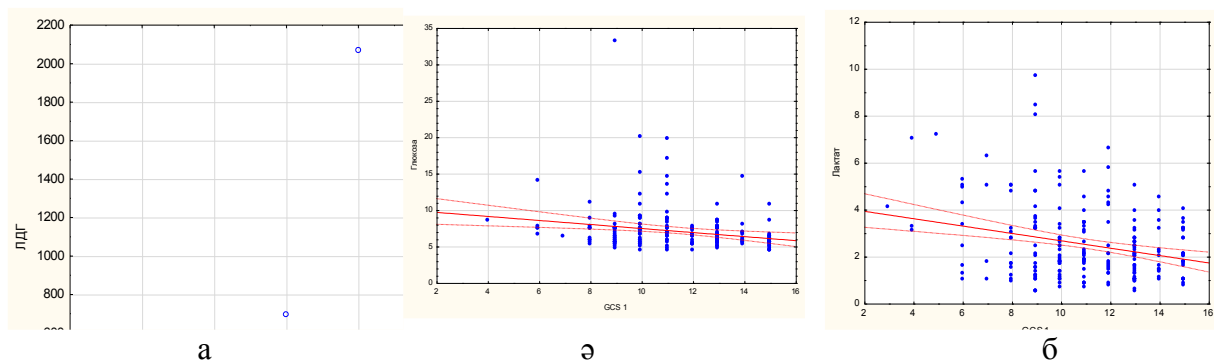
Кесте 5 – Науқастар диагнозы және тәуліктер арасындағы мәндр

Көрсеткіштер	1 тәулік 95%СИ	3 тәулік 95%СИ	5 тәулік 95%СИ	7 тәулік 95%СИ
<i>Геморрагиялық инсульт</i>				
Глюкоза, ммоль/л	8,59 (8,07; 9,10)	8,25 (-3,98%); (7,74 - 9,02)	7,26 (-15,44%); (6,81 - 8,00),#	6,51 (-24,24%); (6,14 - 7,00), \$,+
Лактат, ммоль/л	2,65 (2,40; 2,92)	2,15 (-18,81%); (1,91 - 2,30)	1,55 (-41,48%); (1,39 - 1,72),#	1,24 (-53,42%); (1,10 - 1,39),\$,+
<i>Ишемиялық инсульт</i>				
Глюкоза, ммоль/л	7,91 (7,20 - 8,62)	7,70 (-2,71%); (6,70 - 8,69)	7,06 (-10,68%); (6,17 - 7,96)	6,82 (-13,73%); (5,93 - 7,72)
Лактат, ммоль/л	2,22 (1,74 - 2,70)	2,13 (-4,13%); (1,64 - 2,61)	1,36 (-38,81%); (1,11 - 1,60)	1,51 (-31,86%); (1,05 - 1,97),*
<i>Бас ми жарақаты</i>				
Глюкоза, ммоль/л	7,98 (7,21 - 8,75)	7,29 (-8,57%); (6,02 - 8,57)	6,10 (-23,51%); (5,60 - 6,61)	5,94 (-25,58%); (5,44 - 6,43), \$*
Лактат, ммоль/л	2,24 (1,78 - 2,71)	2,24 (-0,35%); (1,59 - 2,88)	1,50 (-33,09%); (1,17 - 1,83)	1,08 (-51,95%); (0,79 - 1,37),&,*
* - р3 күн 7 күн; +р5 күн 7 күн; #р - 1 Күн 5 күн; \$р - 1 күн 7 күн; &р - 3 күн 5 күн Ескерту – Критерийлер бастапқы деректермен салыстырғанда $p < ,05000$ деңгейінде маңызды (1-ші тәулік), Фридман тесті				

5-кестеден көріп отырғанымыздай тускен уақытта маркерлердің концентрациясының жоғары болуы статистикалық мәнге ие бола отырып 1-ші

және 3-ші тәуліктер көрсеткіштерімен мидың екіншілік зақымдануын болжауға мүмкіндік алдық.

Бас ми метаболизм маркерлері концентрациясының неврологиялық шкаламен корреляциялық тәуелділігін анықтау олардың аурудың әртүрлі нәтижелерімен байланысының белгілі бір деңгейлерін көрсетті 7-суретте көруге болады.



а – GCS және ЛДГ; ә – GCS және глюкоза; б – GCS және лактат

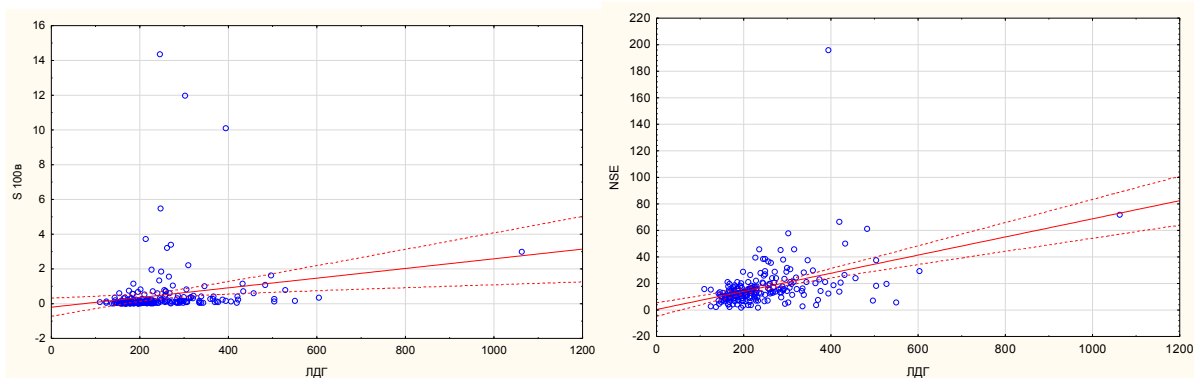
Сурет 7 – Науқастар тобындағы GCS мен маркерлер арасындағы сызықтық корреляция

Науқастардың барлық топтарындағы ЛДГ, глюкоза және лактат деңгейлері тиісінше GCS мәндерімен ($r = -0,46, -0,57$ және $-0,36$; $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ және $p = 0,002$) теріс арақатынаста болды.

Аурудың нәтижесі бойынша (қолайлы және қолайсыз) науқастар топтарында олар түскен кезде де, оларды терапия барысында да осы көрсеткіштің орташа деңгейі бақылаудың барлық кезеңінде ($p < 0,0001$) анық жоғары болды, бұл науқастарда гипоксияның көрінісі ми зақымдануының жедел кезеңін көрсетеді. Лактат пен қан глюкозасының бастапқы жоғары деңгейлерінің статистикалық тұрғыдан сенімді $p < 0,0001$ төмендеу үрдісі сақталды. Аурудың нәтижесі бойынша екі топтың арасында лактаттың бастапқы деңгейінде айтарлықтай айырмашылықтар байқалады, қайтыс болған науқастар тобында 1,3 есе жоғары (2,88 95%СИ: 2,54-3,23); $p = 0,0094$ тірі қалған науқастармен салыстырғанда (2,20 95%СИ: 1,97-2,42). Кейіннен қолайсыз нәтижесі бар науқастарда лактаттың едәуір жоғары деңгейі сақталды: 3 тәулікке, $p = 0,0024$; 5-ші тәулік, $p = 0,0012$ және 7-ші тәулік, $p = 0,0013$. Лактатты сериялық өлшеу сыни науқаста пайдалы болжамды нәтиже болуы мүмкін.

Осыған ұқсас үрдіс қан глюкозасы көрсеткіштерінің серпінінде де байқалды, онда аурудың 7-ші тәулігінде оның орташа мәндері қолайсыз нәтижесі бар топта 1,3 есе жоғары болды ($p = 0,0001$). Гипергликемияның ауырлығы жарақаттың ауырлығымен байланысты және жедел ми ишемиясының ағымын едәуір ауырлатуы мүмкін.

Сонымен қатар, ми метаболизм көрсеткіштерінің маркерлерін нейронарнамалы маркерлер (9-сурет) арасындағы байланыстар анықталды.

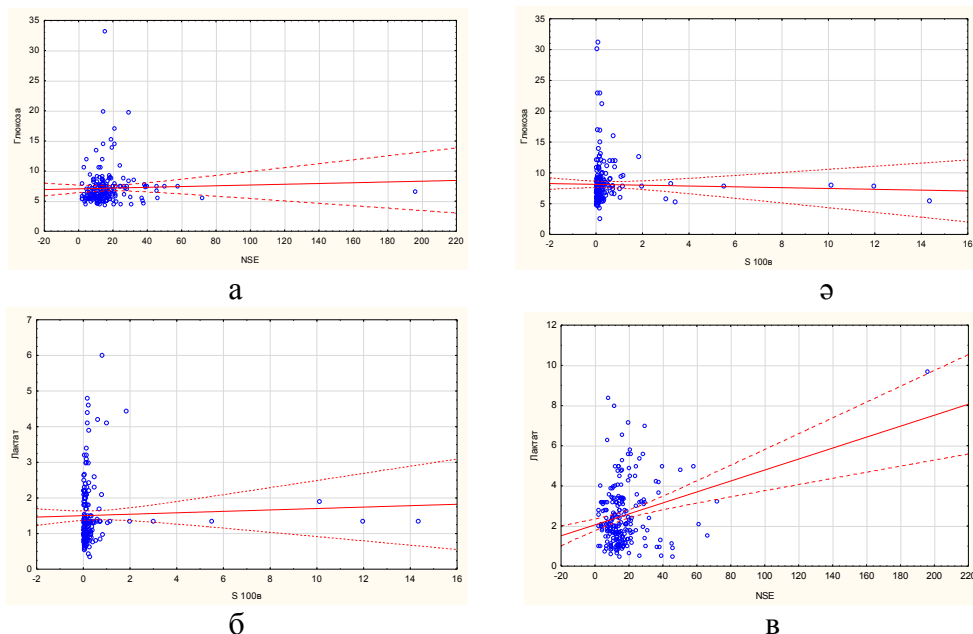


а – S100β және ЛДГ; ә – NSE және ЛДГ

Сурет 8 – Науқастар тобындағы маркерлер арасындағы сызықтық корреляция

8-суретте көрсетілгендей, зерттеуде ЛДГ мен S100β ($r=0,4$; $p<0,0001$), ЛДГ және NSE ($r=0,53$; $p<0,0001$). Бас миында ЛДГ астроциттер мен нейрондарда экспрессияланады және олардың зақымдануының белгісі болып табылатынын осы корреляциялық айқын көрсетіп отыр.

Келесі суреттерде (9-сурет) мидың ишемиясы мен гипоксиясында екіншілік зақымданулар бірқатар патогенетикалық қауіпті шеңберлердің пайда болуына әкеледі, нәтижесінде қышқылданбаған өнімдер ми тінінде жиналады. Зерттеуімізде ми тінінің нейрональді зақымдануы көрсеткіші болып табылған нейронарнамалы маркерлермен жасушалық деңгейде жүріп жатқан патобиохимиялық гипоксия – ишемиялық процесстер маркерлері арасында статистикалық маңызды ($p<0,0001$)корреляциялық байланысты көреміз.



а – S100β және глюкоза лактат; ә – NSE және глюкоза; б – S100β және лактат; в – NSE және лактат

Сурет 9 – Науқастар тобындағы нейрон-арнамалы ақуыздар мен ми метаболизмі маркерлері арасындағы сызықтық корреляциясы

ROC-талдауды зерттеу бойынша ЛДГ, лактат және қандағы глюкозаның (≥ 527 , $p < 0,0001^*$), ($\geq 1,7$, $p < 0,0001^*$) және ($< 8,9$, $p < 0,0001^*$) тиісінше кесу нүктелері болғаны анықталды және қолайсыз неврологиялық нәтижені болжауға мүмкіндік береді.

Аурудың ағымы мен нәтижесіне және олардың болжамдық маңыздылығын бағалауға байланысты церебральды газ алмасудың жай-күйін зерттеу кезінде жағымсыз нәтижесі бар науқастерде ҚСЖ және қанның газ құрамының көрсеткіштері едәуір өзгерістерге ұшырады және 3-ші тәулікте науқастерде декомпенсацияланған ацидоз $7,328$ (95% СИ: $7,31-7,48$); $p=0,00048$ сақталды. pO_2 деңгейлері 3 күннен бастап гипоксияның статистикалық маңызды айырмашылықтарын береді $53,04$ (95% СИ: $49,36-6,71$); $p=0,0095$. Осындай өзгерістерді pCO_2 $46,24$ (95% СИ: $44,53-47,95$); $p=0,0041$ көрсетті, бұл гипоксиялық-ишемиялық процесті және мидың қайталама зақымдану механизмінің басталуын көрсетеді. Алынған деректерді талдай отырып, гипоксия ми жасушаларының қалыпты жұмысын тез бұзады, кейде қайтымсыз функционалды зақымданумен және аурудың қолайсыз нәтижесімен көрінеді.

Біз алған нәтижелер және гипоксияның осы болжамдарын зерттеу жедел тамырлы және травматикалық зақымданулардағы жедел кезеңдегі мидың гипоксиялық зақымдануының патогенетикалық процестері туралы түсініктерді кеңейтуге мүмкіндік береді, бұл белгілі бір ғылыми құндылыққа ие және оны церебральды зақымдану белгілері ретінде пайдалануға болады.

Біздің деректеріміз көптеген зерттеушілердің, соның ішінде (Лорицен М., Strong A.J., 2017) пікірлерімен сәйкес келеді, олар науқастар үшін гипоксия агрессивті және зақымдайтын фактор болып табылады, бұл функционалды бұзылуларға және ми жасушаларының зақымдалуына әкеледі. Болашақта бұл жағдай мидың қайталама ишемиялық зақымдануымен күрделене түсуі мүмкін.

Церебральды газ алмасуды одан әрі зерттеу кезінде барлық зерттелген науқастар топтарындағы бастапқы мәндермен салыстырғанда мидың оттегін жеткізу/тұтыну арақатынасы (rSO_2) нәтижелерінің динамикасы шамалы екендігі атап өтілді. Церебральды оксиметрияның rSO_2 көрсеткіштері сананың бұзылу дәрежесіне (GCS-пен корреляциялық талдау) және оның даму динамикасына байланысты өзгерістердің бірдей бағытына ие болды, сондықтан біз ГИ және ИИ бар науқастар топтарының мәліметтерін жалпылауға болады деп таптық. Бұл топтарда rSO_2 орташа мөлшерінің төмендеуі байқалды: ГИ-ден $0,23$ -ке%; және - ($8,60\%$), бірақ бұл нәтижелер статистикалық тұрғыдан сенімсіз болды. Айта кету керек, БМЖ-мен ауыратын науқастардың көпшілігінде rSO_2 көрсеткіштері тұрақсыз болды, тербелістердің үлкен амплитудасы болды, бақылау кезінде $2,14-5,93\%$ өзгерді, сонымен қатар статистикалық тұрғыдан сенімді болмады.

rSO_2 бастапқы мәндермен салыстырғанда, диагноз бойынша зақым алған жаққа байланысты геморрагиялық инсульт тобында бұл нәтижелер болмашы екендігі атап өтілді, зерттеу барысында көрсеткіштердің төмендеуі динамикада байқалады: 72 сағатқа $-0,22\%$ (95% СИ: $46, 30-49,38$), 7 тәулікте – $1,15\%$ (95%

СИ: 46,34-50,66) көтерілуі анықталса, rSO_2 сол жағынан керісінше 7 тәулікте - 0,23% (95% СИ: 45,76-50,04) төмендеген өзгерістер байқалады.

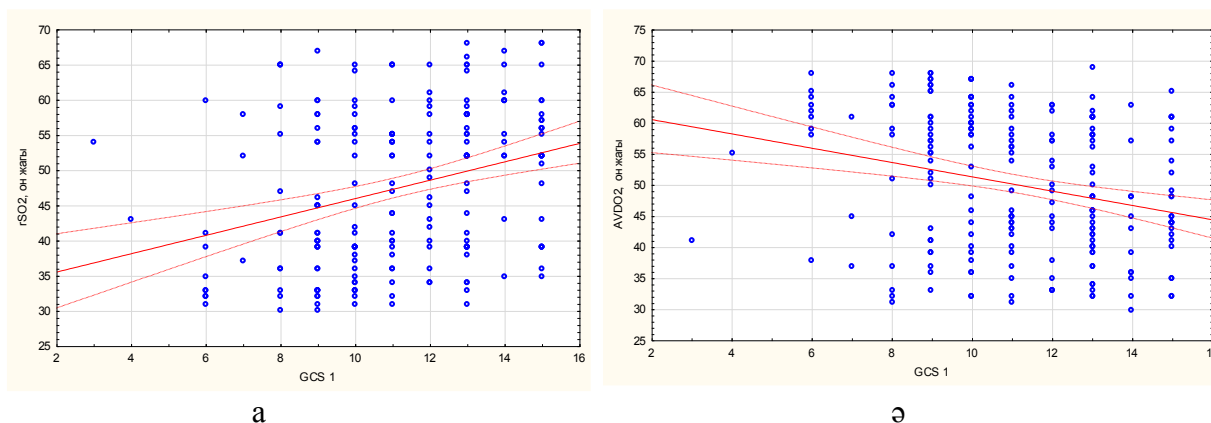
Алынған артериялық-венозды айырмашылық $AVDO_2$ тәулік араларында маңыздылығы салыстырмалы түрде мықты емес. 3-ші тәулікте $AVDO_2$ көрсеткіштерінің оң жағынан 0,66% (95% СИ 48,46-51,57), сол жағынан 2,44% (95% СИ:49,42-52,23) жоғарылауы байқалады. 5-ші күні оң жақтағы $AVDO_2$ көрсеткішінің - 0,15% (95% СИ: 47,77-51,45) және 7-ші тәулікте - 1,22% (95% СИ 46,90; 51,25) төмендеуі байқалады. Сол жақтан 72 сағатқа көрсеткіштер теріс динамика байқалғанын атап өтуге, бұл 2,44%-ға, (95% СИ: 49,42-52,23)-ға, 5-ші күні 1,89%-ға (95% СИ: 48,74 - 52,37) және 7-ші тәулікте 0,15%-ға, (95% СИ: 47,54-51,85) жоғары күйінде қалғаны анықталды, бірақ статистикалық маңыздылық көрсетпеді.

Науқастардың ИИ - тобында rSO_2 бастапқы мәндер көрсеткіштері 72 сағатқа -1,21%-ға (95% СИ: 45,90-51,07), 5-ші тәулікте - 5,18%-ға (95% СИ: 43,71-49,37) төмендеуі байқалады, rSO_2 сол жағынан 5-ші күні -6,42%-ға (95% СИ 45,68- 51,94) ал 7-ші тәулікте -8,60% (95% СИ: 43,88-51,47) төмендеуі байқалады. $AVDO_2$ нашар болжамды көрсетеді, оң жағынан 72 сағатқа 1,16% (95% СИ: 46,76-52,00), 5-ші тәулікте 5,43% (95% СИ: 48,36-54,55) және 7-ші тәулікте 6,76% (95% СИ 48,34-55,87) көтерілсе, сол жақта $AVDO_2$ оттегі айырмашылығының 72 сағатқа 2,07% (95% СИ 44,19-49,16) өсуін көрсетеді, 5-ші күні 7,57% (95% СИ: 45,86-52,52) және 7 тәулікке 10,22% (95% СИ: 46,54-54,27) ұлғаяды. Мидың оттегін жеткізу/тұтыну арақатынасының төмендеуі аясында оттегі концентрациясының артериовеноздық айырмашылығының динамикасы ($AVDO_2$) тікелей теріс байланысты көрсетті. Дамыған гипоксемия оттегінің тасымалдануының төмендеуіне және онымен байланысты гипоксиялық вазоконстрикцияның, гипоксияның мидың екіншілік зақымдану факторлары ретінде тежелуіне әкеледі.

Науқастардың БМЖ – тобында церебралды оксиметрия rSO_2 бастапқы мәндер көрсеткіштері төмендеген жоқ, керісінше жоғарылағанын байқады. Бұл науқастардың ауыр жағдайда түсетіндігімен түсіндіріледі, ауруханаға жатқызудың алғашқы сағаттарында гипервентиляциямен өкпені жасанды желдету емдеу хаттамасы бойынша бірден басталатынымен түсіндіруге болады: 72 сағатқа 3,37%-ға (95% СИ: 42,46-51,48), 5-ші күні 4,99%-ға (95% СИ: 42,94-52,46), rSO_2 сол жағында 5-ші тәулікте 5,43%-ға (95% СИ: 44,38-54,02) және 7-ші тәулікте 5,93%-ға (95% СИ 43,59-55,28) осындай өзгерістер байқалады. $AVDO_2$ көрсеткіштері оң жағынан 72 сағатта төмендейді -2,23% (95% СИ: 46,82-55,38), 5-ші күні -3,95% (95% СИ: 45,62-54,78). 7 тәулікте -5,10% (95% СИ: 43,92-55,28). Артериовенозды айырмашылық - $AVDO_2$ көрсеткіштерінің төмендеуі сәтті динамиканы көрсетті.

Корреляциялық талдаумен жүргізілген Глазго шкаласы (GCS) бойынша газ алмасу көрсеткіштері мен неврологиялық статус күйінің арасындағы өзара байланысты анықтау үшін науқастардың барлық топтары үшін GCS және церебралды оксиметрия - rSO_2 ($r=0,45$, $p<0,0001$) оң байланысы және GCS және

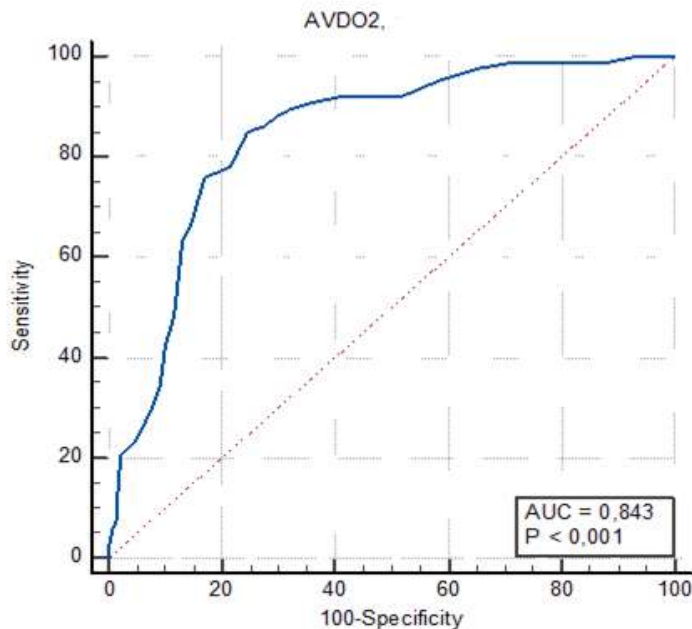
артериовенозды айырмашылық - AVDO₂ ($r=-0,45$, $p<0,0001$) арасындағы теріс өзара байланыс анықталды, оны 10-суретте көре аламыз.



а – GCS-ның rSO₂; ә – GCS-ның және AVDO₂

Сурет 10 – Науқастар тобындағы GCS (Глазго Кома Шкаласы) және церебральды газ алмасу маркерлері арасындағы сызықтық корреляциясы

Аурудың динамикасын болжау критерийлері ретінде церебральды газ алмасу көрсеткіштерінің тиімділігін бағалау үшін rSO₂ және AVDO₂ арнамалылығы мен сезімталдығы бағаланды.



Сурет 11 – Церебральды газ алмасу маркері (AVDO₂) сезімталдығы мен арнамалылығы

ROC-талдауды зерттеу бойынша rSO₂ және AVDO₂ сәйкесінше 93,9-95,12% сезімталдығымен және 86,05-86,82% арнамалылығымен ROC қисығының (0,91) және (0,88) кесу нүктелерімен ($<45-48$, $p<0,0001$) және

(>54-52, $p < 0.0001$) ең үлкен ауданы болғаны анықталды. Сезімталдық пен арнамалылықтың жоғары мәндерінің көрсеткіштері 80-ден 100%-ға дейін ауытқиды деген жалпы қабылданған түсініктерді ескере отырып, жалпы тексерілген науқастардың барлық үлгісінде церебральды оксиметрия жоғары арнамалылыққа және 67,42% ($\chi^2-73,2528$) төмен сезімталдыққа ие болғанын атап өтуге болады. Алғашқы үш күндегі төмен сезімталдықтың мүмкін түсіндірмесі - бұл кезеңдерде ең ауыр науқастарда қолайсыз нәтиже болуы мүмкін. Мидың оксигенациясының бұзылуы көбінесе көптеген факторлардың әсерінен церебральды метаболизмнің нашарлауының нәтижесі екені анық. Төмен сезімталдықтың тағы бір мүмкін түсіндірмесі: церебральды оксиметрия мидың кортикальды бөлімдерінің жергілікті церебральды оксигенациясын көрсетеді және бағаналы құрылымдардың оксигенациясының сипатын көрсетпейді.

Әрі қарай ақырғы нәтижесі бойынша зерттеу барысында церебральді метаболизм мен газ алмасу және гемодинамика көрсеткіштерінде статистикалық айырмашылықтары (6-кесте) маңызына көңіл аудардық.

Кесте 6 – Церебральді газ алмасу көрсеткіштерін ақырғы нәтижесі бойынша динамикада салыстырмалы бағалау

Көрсеткіштер	Тірі науқастар, 95% СИ	Қайтыс болған науқастар, 95% СИ	p
Жасы, жыл	59,17(56,77; 61,56)	60,25 (57,51; 62,98)	0,3806 ¹
Жынысы, N (%)	ерлер 79 (60,47%)	53 (59,55%)	0,8921 ²
	әйелдер 51 (39,53%)	36 (40,45%)	0,8921 ²
rSO _{2,dext.} (1)	54,04 (52,84- 55,23)	41,02 (39,60 - 42,44)	<0,0001 ¹
rSO _{2,sin.} (1)	53,88 (52,77 - 54,99)	42,72 (41,18 - 44,26)	<0,0001 ¹
AVDO _{2, dext.} (1)	43,84 (42,63 - 45,06)	56,46 (55,06 - 57,85)	<0,0001 ¹
AVDO _{2,sin.} (1)	44,00 (42,90 - 45,10)	54,75 (53,24 - 56,26)	<0,0001 ¹
rSO _{2, dext.} (3)	54,16 (52,82 - 55,50)	40,83 (39,54 - 42,11)	<0,0001 ¹
rSO _{2, sin.} (3)	53,15 (51,92 - 54,38)	42,09 (40,61 - 43,57)	<0,0001 ¹
AVDO _{2, dext.} (3)	43,89 (42,52 - 45,27)	56,87 (55,56 - 58,19)	<0,0001 ¹
AVDO _{2,sin.} (3)	44,88 (43,62 - 46,13)	55,83 (54,37 - 57,28)	<0,0001 ¹
rSO _{2,dext.} (5)	55,93 (54,76 - 57,10)	38,01 (36,84 - 39,18)	<0,0001 ¹
rSO _{2, sin.} (5)	55,41 (54,06 - 56,77)	38,90 (37,51 - 40,29)	<0,0001 ¹
AVDO _{2,dext.} (5)	41,61 (40,37 - 42,84)	59,70 (58,50 - 60,89)	<0,0001 ¹
AVDO _{2, sin.} (5)	42,21 (40,80 - 43,62)	59,09 (57,74 - 60,44)	<0,0001 ¹
rSO _{2,dext.} (7)	58,68 (57,49 - 59,86)	35,57 (34,36 - 36,78)	<0,0001 ¹
rSO _{2, sin.} (7)	58,44 (57,22 - 59,66)	35,91 (34,53 - 37,28)	<0,0001 ¹
AVDO _{2,dext.} (7)	39,10 (37,85 - 40,35)	62,12 (60,90 - 63,34)	<0,0001 ¹
AVDO _{2, sin.} (7)	39,33 (38,07 - 40,60)	61,86 (60,49 - 63,22)	<0,0001 ¹
Ескертулер:			
1. ¹ - Манн-Уитни U критеріі			
2. ² - Пирсонның χ^2 -ы			
3. rSO ₂ - церебральді оксиметрия көрсеткіштері, %			
4. AVDO ₂ - артерио-веноздық айырмашылық, %			

Көріп отырғанымыздай церебральді газ алмасу көрсеткіштерінің барлық тәуліктерінде статистикалық маңыздылық байқадық.

Кесте 7 – Ми метаболизмін көрсеткіштерін ақырғы нәтижесі бойынша динамикада салыстырмалы бағалау

Көрсеткіштер	Тірі науқастар, 95% СИ	Қайтыс болған науқастар, 95% СИ	p
pH ₁	7,38(7,326 -741)	7,3770(7,33 - 7,42)	0,9610 ¹
pH ₃	7,41(7,36 - 7,45)	7,4010(7,34 -7,45)	0,6399 ¹
pH ₅	7,41(7,38 -7,44)	7,4280(7,31-7,48)	0,3452 ¹
pH ₇	7,41(7,37 - 7,45)	7,3605(7,34 -7,41)	0,5375 ¹
pO ₂ ₁	45,45 (42,67 - 48,23)	47,30 (43,71 - 50,89)	0,1839 ¹
pO ₂ ₃	49,82 (47,57 - 52,06)	50,43 (46,54 - 54,32)	0,8174 ¹
pO ₂ ₅	59,58 (56,59 - 62,58)	53,04 (49,36 - 56,71)	0,0133 ¹
pO ₂ ₇	65,07 (56,59 - 62,58)	57,86 (52,21 - 63,51)	0,0095 ¹
pCO ₂ ₁	41,96 (61,32 - 68,82)	42,54 (40,32 - 44,76)	0,5299 ¹
pCO ₂ ₃	44,70 (40,25 - 43,68)	43,24 (40,86 - 45,62)	0,6451 ¹
pCO ₂ ₅	46,24 (44,53 - 47,95)	41,81 (39,14 - 44,48)	0,0041 ¹
pCO ₂ ₇	43,37 (41,93 - 44,81)	41,57 (39,40 - 43,74)	0,0439 ¹
ЛДГ ₁	241,16 (220,07 - 262,24)	251,31 (234,26 - 268,37)	0,0508 ¹
ЛДГ ₃	235,85 (218,52 - 253,19)	257,76 (237,12 - 278,40)	0,0202 ¹
ЛДГ ₅	240,36 (224,84 - 255,88)	309,24 (261,50 - 356,98)	<0,0001 ¹
ЛДГ ₇	251,71 (234,85 - 268,56)	286,74 (260,79 - 312,68)	0,0252 ¹
лактат ₁	2,20 (1,97 - 2,42)	2,88 (2,54 - 3,23)	0,0094 ¹
лактат ₃	1,82 (1,65 - 1,99)	2,47 (2,16 - 2,78)	0,0024 ¹
лактат ₅	1,25 (1,15 - 1,34)	1,83 (1,58 - 2,08)	0,0012 ¹
лактат ₇	1,00 (0,93 - 1,07)	1,62 (1,35 - 1,90)	0,0013 ¹
глюкоза ₁	7,79 (7,38 - 8,20)	9,03 (8,36 - 9,70)	0,0123 ¹
глюкоза ₃	7,47 (6,92 - 8,02)	8,83 (7,97 - 9,69)	<0,0001 ¹
глюкоза ₅	6,26 (6,00 - 6,52)	8,25 (7,37 - 9,13)	<0,0001 ¹
глюкоза ₇	5,76 (5,54 - 5,98)	7,46 (6,81 - 8,11)	<0,0001 ¹
ОАҚ ₁	118,49 (115,21 - 121,77)	126,38 (123,83 - 128,93)	<0,0001 ¹
ОАҚ ₃	102,19 (99,82 - 104,57)	91,03 (88,54 - 93,52)	<0,0001 ¹
ОАҚ ₅	98,50 (96,12 - 100,88)	77,81 (75,99 - 79,63)	<0,0001 ¹
ОАҚ ₇	93,82 (91,71 - 95,92)	67,15 (65,64 - 68,67)	<0,0001 ¹
Ескертулер:			
1. ¹ - Манн-Уитни U критеріі			
2. ² - Пирсонның χ^2 ы			
3. ЛДГ – лактатдегидрогеназа, лактат, глюкоза - ммоль/л			
4. pO ₂ , pCO ₂ - мм.Нг			
5. ОАҚ- орта артериалды қысым, мм.сб.б			

Ми метаболизмін көрсеткіштерін (7-кесте) ақырғы нәтижесі бойынша айырмашылықтар лактат бойынша қайтыс болған науқастар тобында 1,3 есе жоғары болды (95% СИ: 2,54 - 3,23), p = 0,0094. Алайда, жақсы неврологиялық нәтижесі бар топтағы 72 сағат, 5-ші және 7-ші тәуліктен кейін лактат деңгейі

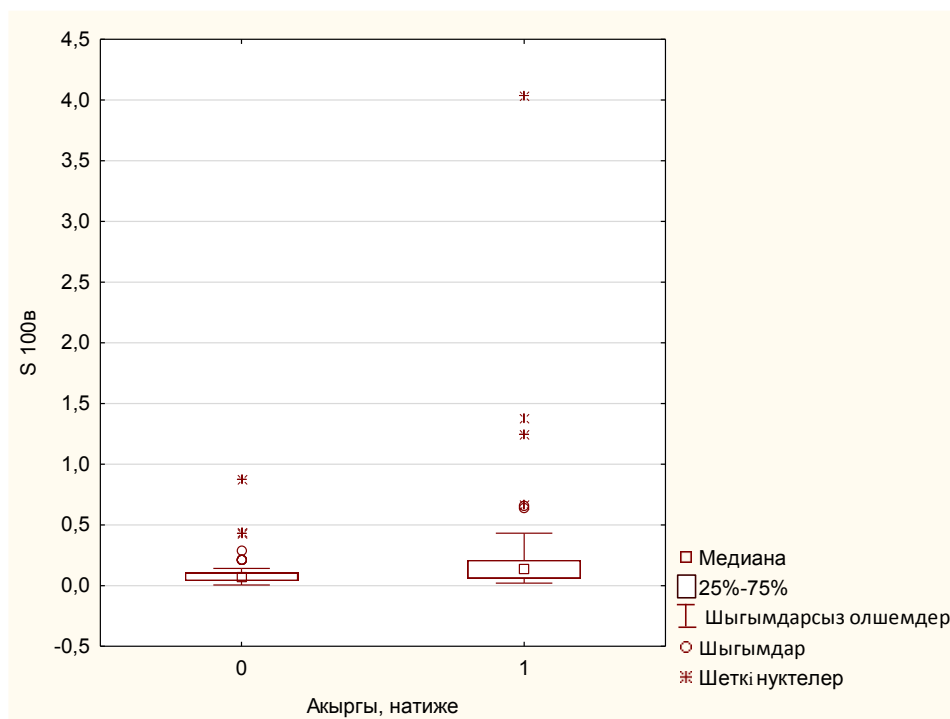
нашар неврологиялық нәтижесі бар топқа қарағанда едәуір төмен болды: 1,3 есе, $p=0,0024$; 1,4 есе, $p=0,0012$; және 1,6 есе; $p=0,0013$ тиісінше. Ұқсас өзгерістер екі топ арасындағы глюкозаның бастапқы деңгейінің айырмашылығы нашар неврологиялық нәтижесі бар топта жақсы неврологиялық нәтижесі бар топқа қарағанда едәуір жоғары болғанымен: $p<0,0001$; динамикада екі топта да көрсеткіштердің бастапқы деңгейіне қарағанда төмендегені анықталды.

Осылайша, бұл өз кезегінде ен алғаш тәуліктегі көрсеткіштердің аурудың ақыры болжамын жасауға мүмкіндік беретіні анықталды. Екі топ арасындағы pO_2 деңгейлері 3 күннен бастап 1,2 есе көрсеткіштері жүргізілген емге карамастан тұрақты төмендеді ($p=0,0095$). Осындай өзгерістерді pCO_2 ($p=0,0041$) бұл гипоксиялық-ишемиялық процесті, яғни мидың екіншілік зақымдану механизмінің және қайтымсыз үрдістердің басталуын көрсетеді. Сонымен қатар, басқа маркерлерде тиісінше өзгерістер анықталды.

3.3 Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда алынған маркерлердің болжамдық мәндері

Глазго кома шкаласының болжамды мәні. Глазго кома шкаласы - бұл сана деңгейін бағалаудың әмбебап баллдық жүйесі және ес бұзылуы ауырлығын көрсетеді. Есептеу шарттары сақталған кезде (седация мен бұлшықет релаксациясының болмауы, өмірлік маңызды функцияларды қалпына келтіру) GCS ауруханаға дейінгі кезеңде БМЖ нәтижесін болжау үшін пайдаланылуы мүмкін. Бүгінгі таңда GCS тамырлы және травматикалық зақымданулардың нәтижесін алғашқы және жоғары сенімді болжаушылардың бірі болып табылады, ол барлық болжамды шкалалар мен модельдерде кездеседі. Зерттеуге қатысқан барлық науқастар үшін жарақаттан кейін 8-12 сағаттан кейін ең жақсы GCS ұпайы алынады. Жедел жәрдемнің ілеспе парақтарының деректері, алғашқы ауруханалардың медициналық құжаттарының деректері өңделді. Зерттей келе аурудың нәтижесі бойынша GCS айырмашылықтары науқастың ауруханаға тускен кезінен зерттеу аяқталғанға дейін байқалды: 12,04 (95%СИ: 11,64-12,43) қарсы 9,66 (95% СИ: 9,13-10,19), $p<0,0001$.

S100β ақуызының болжамды мәні. Мидың екіншілік зақымдануының нәтижесін болжауда S100β ақуызын қолдану мүмкіндігін анықтау үшін статистикалық дисперсиялық сапалық және сандық талдаулар жүргізілді. Ақырғы нәтижелердің әр тобы үшін ақуыздардың орташа деңгейі бағаланды. Қан сарысуындағы S100β шекті мәні немесе кесу нүктесі тірі қалғандар тобына және қайтыс болғандар тобына формальды түрде бөлу үшін 0,2 мкг/л (екі еселенген норма) құрады. Содан кейін біз $S100β<0,2$ мкг/л және $S100β>0,2$ мкг/л үшін Каплан-Мейердің өмір сүру қабілеттілігі қисықтарын салдық. Log Rank (Mantel Cox) критерийі бойынша қол жеткізілген маңыздылық деңгейі; $p<0,0001$, зерттелетін топтардағы айырмашылықтар маңызды болып табылады. 12-суретте әр нәтижі топ үшін S100β ақуызының орташа таралуы ұсынылған.



Сурет 12 – S100β ақырғы нәтиже топтары бойынша өзгеріс диаграммасы

Көптік логистикалық регрессия талдауы кезеңінде біз мақсатты айнымалы S100β > 0,2 мкг/л деңгейінің жоғарылау қаупінің зертханалық және аспаптық зерттеу әдістері кезінде алынған көрсеткіштермен байланысын зерттедік. Талдау нәтижелері 8-кестеде келтірілген.

Кесте 8 – S100β артуы тәуекелін болжау

Фактор	AuROC	Станд. қате	ОШ	95%СИ тСТ үшін		χ^2	Регрессия коэф.	p
				жоғ.	төм.			
Конст.	-	0,5745	-	-5,1772	-2,9250	49,7161	-4,0511	<0,0001
NSE ¹ ≥ 18,9	0,721	0,4141	11,95	3,2927	1,6693	35,8875	2,4810	<0,0001
Глюкоза ≥ 7,4	0,858	0,4018	3,82	2,1289	0,5539	11,1451	1,3414	0,0008
GCS ² < 13	0,862	0,4208	3,69	2,1316	0,4819	9,6419	1,3068	0,0019
pCO ₂ ³ < 43,5	0,866	0,3789	3,15	1,8916	0,4062	9,1924	1,1489	0,0024
Hb < 128	0,873	0,3915	2,09	1,5050	-0,0295	3,5518	0,7377	0,0595

Ескертулер:

1. NSE - нейронарнамалы энолаза, ng/ml
2. GCS - Глазго Кома шкаласы, ұпай
3. pCO₂ - көмірқышқыл газының парциалды қысымы, mm.Hg
4. глюкоза – ммоль/л
5. Hb – г/л

Көптік логистикалық регрессиялық талдау әдісімен одан әрі зерделеу кезінде нәтижелер басқа айнымалылармен салыстырғанда NSE ≥ 18,9 мен арадағы статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуын көрсетеді 12 есе жиірек яғни мүмкіндік қатынасы (ОШ) 11,95 (95%СИ: 3,2927-1,6693), p < 0,0001; қан глюкозасының 7,4 ммоль/л жоғары жоғарылауы кезінде

мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,82 (95% СИ: 3,2927 - 1,6693), $p < 0,0001$; GCS < 13 балл мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,69 (95% СИ: 2,1316 - 0,4819), $p = 0,0019$; $p\text{CO}_2 < 43,5$ жоғарылаған кезде мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,15 құжатталған (95% СИ: 1,8916 - 0,4062), $p = 0,0024$.

Псевдо R_2 Nagelkerke-263,5 өлшемі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі; logLikelihood - 47,87. Модельдің логистикалық регрессиясының теңдеуі келесі түрде болады:

$$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-4,051 + 2,481 * \text{NSE} \geq 18 + 1,341 * \text{Глюкоза} \geq 7 + 1,307 * \text{GCS} < 13 + 1,149 * p\text{CO}_2 < 43 + 0,738 * \text{Hb} < 128)))$$

мұнда P - $S100\beta > 0,2$ мкг/л жоғарылау қаупінің ықтималдығы; e -табиғи логарифмнің негізі ($e = 2,72$);

-4,0511 - тұрақты. Модельдің ең жақсы болжамды мәні 88,89% кесу нүктесі болды, AuROC-0,873; Se-91,30%; Sp-72,09%; NPV-93,94%; PPV-63,64%.

$S100\beta$ сандық көрсеткішін болжау үшін біз тәуелді айнымалы $S100\beta$ және тәуелсіз айнымалылары бар көптік регрессиялық талдауды қолдана отырып NSE, GCS, жас, глюкоза, ОАҚ, лактат, рН, AVDO₂ оң; AVDO₂ сол, Hb, $p\text{CO}_2$, $r\text{SO}_2$. Осы тізімнен бағдарлама маңызды айнымалыларды таңдады. 9-кестеде көрсетілген барлық айнымалылар осы маркердің сандық мәнін болжады.

Кесте 9 – $S100\beta$ сандық көрсеткішін болжау үшін регрессиялық талдаудың кеңейтілген нәтижелері

Фактор	R ² - факторы (түзетілген.)	R ² - өзгеріс	Нысаналы корреляция	В-коэфф.	Станд. кате	p
Константа	-	-	-	-	0,7438	0,2682
NSE ¹	29,8%	30,01%	0,55	0,0050	0,0058	<0,0001
ЛДГ ²	29,7%	0,26%	0,19	0,0000	0,0010	0,2137
GCS ³	30,8%	0,30%	-0,18	-0,0307	0,0353	0,1292
Жасы	31,6%	-0,75%	0,08	0,0014	0,0065	0,0735
Глюкоза	31,9%	-1,58%	0,14	0,0233	0,0307	0,1405

Ескерту:

1. NSE - нейронарнамалы энолаза, ng/ml
2. ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ммоль/л
3. GCS - Глазгокома шкаласы, ұпай
4. Жасы, жыл

Регрессиялық талдау нәтижелері $S100\beta$ -ге тәуелсіз статистикалық байланысты айнымалылар NSE, LDG, GCS, жас және қан глюкозасы екенін көрсетті. Формуласы осылай көрініс тапты:

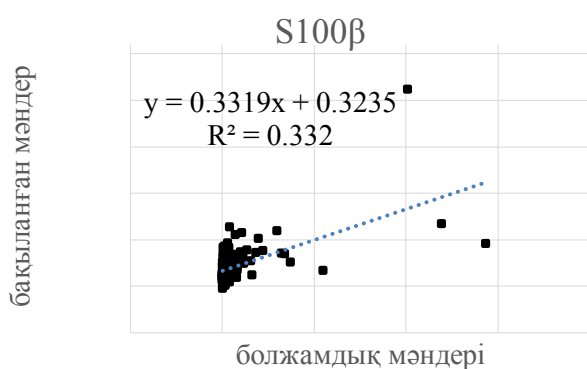
$$S100\beta = -0,66 + 0,05 * \text{NSE} - 0 * \text{ЛДГ} - 0,05 * \text{GCS} + 0,01 * \text{Жасы} + 0,04 * \text{Глюкоза}$$

мұнда -0,6610 - константа;

0,0532 - NSE регрессия коэффициенті;

-0,0011 - ЛДГ регрессия коэффициенті;
 -0,0529 - GCS регрессия коэффициенті;
 0,0119 - наукас жасымен регрессия коэффициенті; 0,0444 – глюкозаның регрессия коэффициенті.

Зерттеудің осы бөлігінде айнымалылар тәуелді айнымалымен тығыз байланысты екеніне біз назар аудардық. Төменде алынған мәндердің болжамға тәуелділігі графигі және маңыздылық моделінің сапасы (13-сурет) көрсетілген.



R-квадрат	33,2%
R-квадрат тузетілген	31,9%
Стандарттық кате Y	1,27
F-статистика	21,16
Еркіндік дәрежелерінің саны	213
P деңгейі	<0,0001

а - бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі; ә - модель сапасы

Сурет 13 – S100β сандық көрсеткішін болжау модель сапасы

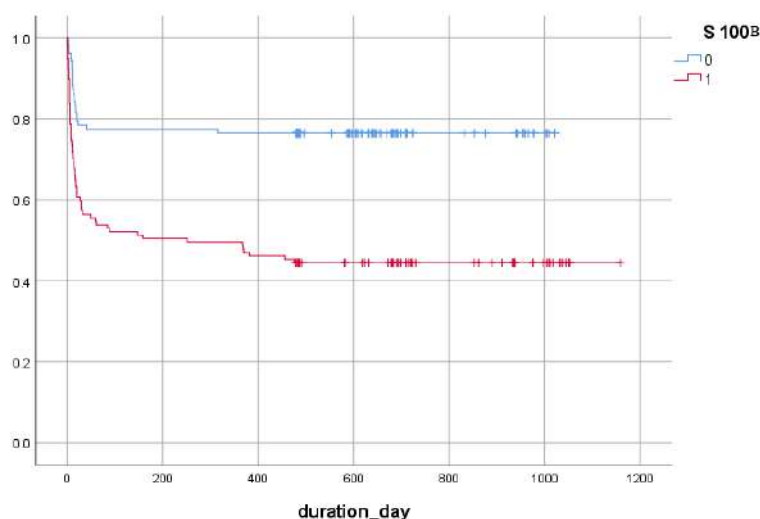
Көп өлшемді дисперсиялық талдауды қалыптастыру кезінде біз S100β сандық көрсеткішінің жоғарылау қаупін болжау кезінде 10-кестеде көрсетілген бірнеше өлшемдердің регрессиясын алдық.

Кесте 10 – S100β ақуызын болжау регрессиясының талдауы

Фактор	Cut off	СТ (95% СИ)	Se	Sp	χ^2	AuRO C	p
Регрессия $5 \geq 38,0$	38,0	9,35(4,24-20,63)	91,89%	64,14%	62,0963	0,88	<0,0001

5 фактордан тұратын S100β ақуызын болжау регрессиясының тәуекел қатынасы (OR) 9,35 (95%СИ: 4,24 - 20,63) есе жоғары.

S100β ақуызының статистикалық маңызды айырмашылығын анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізілді. Әрбір нәтижелер тобы үшін S100β ақуызының деңгейі бағаланды. Ақырғы нәтижелері бар қан сарысуындағы S100β ақуызының орташа мәніндегі айырмашылықтар қолайлы нәтижесі бар топ (GOS 4,5,3 типті) және қолайсыз нәтижесі бар топ (GOS 1,2 типті) қан сарысуындағы S100β ақуыз деңгейінің орташа және максималды мәнімен ($p=0.05$) айтарлықтай ерекшеленеді. Әрі қарай, біз $S100\beta < 0,2$ мкг/л және $S100\beta > 0,2$ мкг/л үшін Каплан-Мейердің өмір сүру қабілеттілігі қисықтарын салдық (14-сурет).



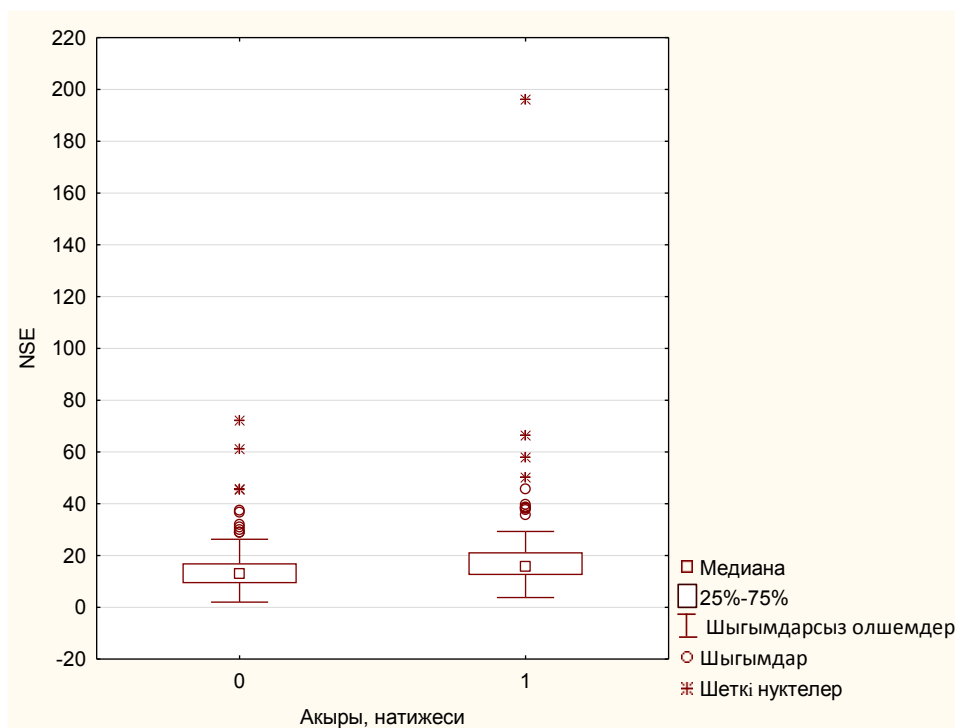
Сурет 14 – S100 β үшін Каплан-Мейер өмір сүру қабілеттілігінің қисықтары

14-суреттен көріп отырғанымыздай, S100 β <0,2 мкг/л деңгейі бар топта нашар нәтиженің басталу жағдайларының кумулятивтік көрсеткіші бақылаудың алғашқы күндері екіге тарала бастады. Log Rank(Mantel Cox) <0,0001($\chi^2=22.534$); Breslow (Generalized Wilcoxon) <0,0001($\chi^2=21.406$); Tarone-Ware<0,0001($\chi^2=22.019$) критерийлері бойынша қол жеткізілген маңыздылық деңгейін көрсетті.

NSE болжамдық мәні

Нейронарнамалы эналаза (NSE) гликолиз процестеріне қатысу арқылы ферментативті функцияны орындайды және жүйке тінінің зақымдануының нақты белгілерінің бірі болып табылады. Әдетте қан сарысуында 13 (нг/мл) дейінгі концентрацияда болады. Гипоксия, ми жаракаты және нейрондардың жаппай жойылуымен қатар жүретін басқа патологиялық жағдайлар кезінде қан концентрациясының өте тез өсуі байқалды [75, р. е371]. Диссертациялық зерттеуде 219 науқаста мидың тамырлы және травматикалық зақымдануы бар науқастарда жасалды. NSE ақуызы зерттелген топқа жынысы ($\chi^2=0,0184$, $p=0,8922$) және жасы ($\chi^2=0,0183$, $p=0,4288$) салыстыру бойынша маңыздылық анықталмады.

NSE құрамы барлық науқастарда динамикада концентрациясы қалыпты мөлшерден жоғары болып, 3 күннен кейін төмендеді. Әр түрлі нәтижелері бар қан сарысуындағы NSE орташа мәні, ауыр мүгедек және вегетативтік жағдайы бар науқастар тобында жаракаттан кейінгі бірінші тәулікте NSE нейронарнамалы ақуыз мөлшерінің орташа мәні 17,27 \pm 9,65 нг/мл құрады. Жаракаттан кейінгі бірінші тәулікте өліммен аяқталған науқастар тобында NSE орташа мәні 20,75 \pm 22,04 құрады. Барлық басқа өлім-жітім тобында NSE концентрациясы динамикада жоғарылап, қайтыс болған науқастарда максимумға жетті. Статистикалық маңызды айырмашылықты анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізілді. Әрбір нәтижелер тобы үшін NSE ақуызының деңгейлері бағаланды. 15-суретте әр нәтижелер тобы үшін NSE ақуызының орташа таралуы ұсынылған.



Сурет 15 – NSE ақырғы нәтиже топтары бойынша өзгеріс диаграммасы

Бір факторлы талдауда мақсатты $NSE > 12,5$ нг/мл мидың екіншілік зақымдану факторларымен статистикалық маңызды байланысты көрсеткен айнымалылар көптік логистикалық регрессиялық талдау кезең-кезеңімен енгізілді. Бірінші қадамда барлық маңызды клиникалық және зертханалық көрсеткіштер енгізіліп, алынып тастау арқылы (қарапайым модель), талдау нәтижелері 11-кестеде келтірілген.

Кесте 11 – NSE жоғарылау тәуекелін болжау

Фактор	AuROC	Станд. қате	ОШ	тСТ ке 95%СИ		Регресия коэфф.	χ^2	p
				төм.	жоғ.			
Константа	-	-1,9577	-	-	-	-1,9576	19,4029	<0,0001
ЛДГ $^1 \geq 218$	0,728	0,3376	3,74	1,93	7,25	1,3195	15,2796	<0,0001
GCS $^2 < 13$	0,766	0,3447	1,68	0,85	3,29	0,5168	2,2485	0,1337
Жасы < 53	0,783	0,3901	2,95	1,37	6,34	1,0829	7,7076	0,0055
S100 $\beta \geq 0,2$	0,790	0,3868	2,79	1,31	5,95	1,0256	7,0288	0,0080
pCO $_2 \geq 38,5$	0,804	0,3741	3,08	1,48	6,41	1,1242	9,0311	0,0027
Лактат	0,809	0,6625	3,29	0,90	12,07	1,1922	3,2392	0,0719

Ескертулер:

1. ЛДГ - лактатдегидрогеназа, лактат, ммоль/л
2. GCS - Глазгокома шкаласы, ұпай
3. Жасы, жыл
4. S100 β – кальций байланыстыратын ақуыз, mcg/l
5. pCO $_2$ - көмірқышқыл газының парциалды қысымы, mm.Hg

NSE>12,5 нг/мл және ЛДГ>218 мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,74 (95%СИ:7,25-1,93), p<0,0001 арасында тікелей байланыс анықталды; лактаттың 4,1 ммоль/л жоғары жоғарылауы кезінде мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,29 (95%СИ:12,07-0,90), p=0,0719; GCS< 13 балл мүмкіндік қатынасы (ОШ) 1,68 (95%СИ:3,29-0,85), p=0,1337; S100β≥0,2 мүмкіндік қатынасы (ОШ) 2,79 (95%СИ:5,95-1,31), p=0,0080; pCO₂<38,5 мм.рт. артқан кезде мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,08 (95%СИ:6,41-1,48), p=0,0027; <53 жас кезінде мүмкіндік қатынасы (ОШ) 2,95 (95%СИ:6,34-1,37), p=0,0055. Псевдо R₂ Nagelkerke-250,6 өлшемі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі; logLikelihood - 154,04. Ақуыз NSE>12,5 нг/мл жоғарылау қаупі болжау логистикалық регрессиясы моделінің теңдеуі келесі түрде болады:

$$P = 1/(1 + \text{Exp} (- (-1,958 + 1,319 * \text{ЛДГ} \geq 218 + 0,517 * \text{GCS} < 13 + 1,083 * \text{жас} < 53 + 1,026 * \text{S100}\beta \geq 0 + 1,124 * \text{pCO}_2 \geq 38 + 1,192 * \text{Лактат} \geq 4)))$$

мұнда P - NSE>12,5 нг/мл жоғарылау қаупінің ықтималдығы; e-табиғи Логарифмнің негізі (e=2,72);

- 1,9577 - тұрақты. Модельдің ең жақсы болжамды мәні кесу нүктесі 88,89%, AuROC-0,809; Se-51,59%; Sp-95,06%; NPV-55,80%; PPV-94,20% болды.

NSE сандық көрсеткішін болжау үшін біз тәуелді айнымалы NSE және тәуелсіз айнымалылар ЛДГ, Лактат, S100β, Глюкоза көптік регрессиялық талдауды қолдандық. 12-кестеде көрсетілген барлық айнымалылар осы маркердің сандық мәнін болжады.

Кесте 12 – NSE сандық көрсеткішін болжаудың кеңейтілген регрессиялық талдау нәтижелері

Фактор	R-квадрат факторы (түзетілген)	R - квадраттық өзгеріс	Нысаналы корреляция.	B-коэфф.	Станд. қате	p
Константа	-	-	-	-	3,1990	0,2439
ЛДГ	18,2%	41,87%	0,43	0,008	0,0085	<0,0001
Лактат	22,4%	23,62%	0,28	17,748	0,6259	0,0105
S100β	41,4%	19,43%	0,55	52,207	0,5757	<0,0001
Глюкоза	42,1%	0,50%	0,05	-3,529	0,3241	0,0598
Ескертулер:						
1. ЛДГ - лактатдегидрогеназа, лактат, глюкоза, ммоль/л						
2. S100β - кальций байланыстырушы ақуыз, mcg/l						

Регрессиялық талдау нәтижелері NSE-ге тәуелсіз статистикалық байланысты айнымалылар арқылы формуласы осылай көрініс тапты:

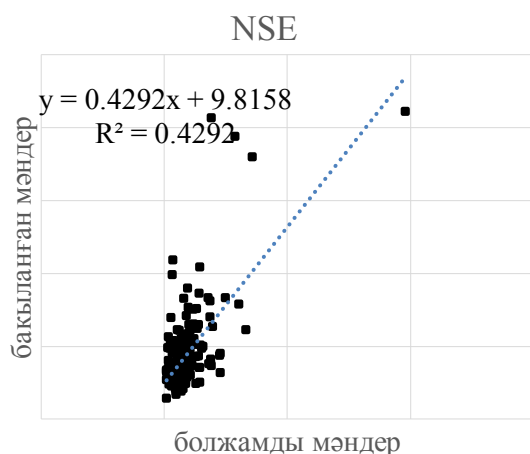
$$\text{NSE} = 3,17 + 0,05 * \text{ЛДГ} + 1,7 * \text{Лактат} + 4,9 * \text{S100}\beta - 0,63 * \text{Глюкоза},$$

мұнда 3,166 – тұрақты;

0,052 – ЛДГ регрессия коэффициенті;

- 1,699 – лактат регрессиясының коэффициенті;
- 4.900 – S100β регрессия коэффициенті;
- 0,632 – глюкоза регрессиясының коэффициенті.

Төменде байқалған мәндердің болжамға тәуелділігі графигі және (16-сурет) маңыздылық моделінің сапасы көрсетілген.



R-квадрат	42,9%
R-квадрат түзетілген	42,1%
Стандарттық қате Y	12,46
F-статистика	40,22
Еркіндік дәрежелерінің саны	214
P деңгейі	<0,0001

а – бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі; ә – модель сапасы

Сурет 16 – NSE сандық көрсеткішін болжаудың модель сапасы

Зерттеудің осы бөлігінде айнымалылар тәуелді айнымалымен тығыз байланысты екеніне біз назар аудардық. NSE ақуызының статистикалық маңызды айырмашылығын анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізілді.

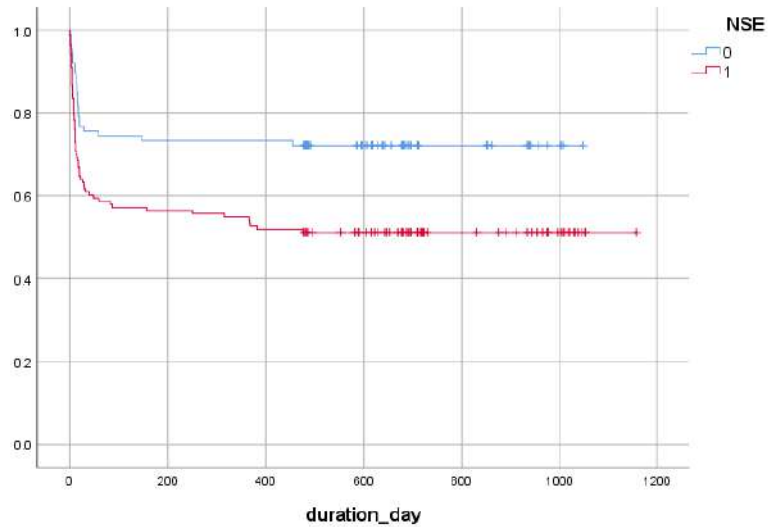
Көп факторлы дисперсиялық талдауды қалыптастыру кезінде біз NSE сандық мәнін болжау кезінде (13-кесте) көрсетілген бірнеше факторлардың регрессиясын алдық.

Кесте 13 – NSE нейронарнамалы ақуызы болжау регрессиясының талдауы

Фактор	Cut off	CT (95% CI)	Se	Sp	χ^2	AuROC	p
4 фактор $\geq 1,0$	1,0	4,54 (2,01; 10,24)	96,24%	32,56%	33,8465	0,80	<0,0001

4 фактордан тұратын регрессия салыстырмалы тәуекел NSE<12,5 нг/мл жоғарылау тәуекел қатынасы (OR) 4,54(95%CI: 2,01- 10,24) есе жоғары.

Әрбір нәтижелер тобы үшін NSE ақуызының максималды, минималды және орташа деңгейі бағаланды. Әр түрлі нәтижелері бар қан сарысуындағы NSE ақуызының орташа мәніндегі айырмашылықтар қолайлы нәтижесі бар топ (GOS 4,5,3) және өлімге әкелетін нәтижесі жоқ топ (GOS 1,2) қан сарысуындағы NSE ақуызының орташа және максималды деңгейінде (P=0.05) айтарлықтай ерекшеленеді. Әрі қарай, біз NSE <12,5 нг/мл үшін Каплан-Мейер өмір сүру қабілеттілігі қисықтарын салдық.

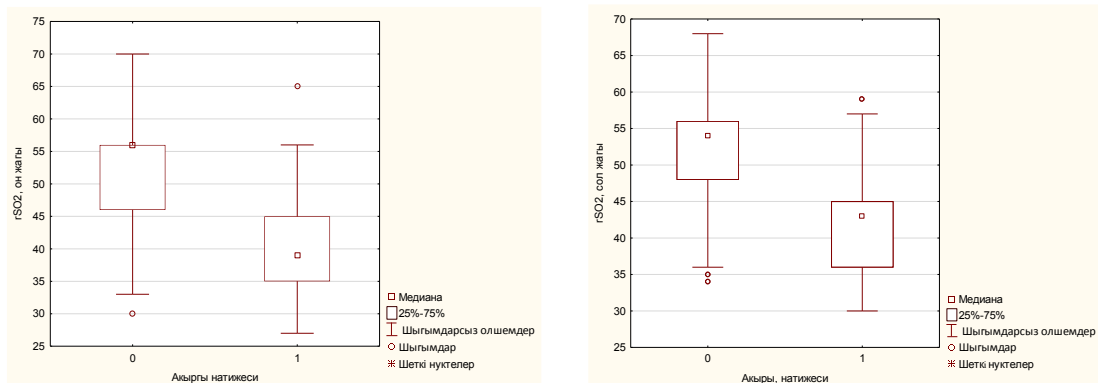


Сурет 17 – NSE үшін Каплан-Мейер бойынша өмір сүру қабілеттілігі қисықтары

Көріп отырғанымыздай (17-сурет), деңгейі және $NSE > 12,5$ нг/мл деңгейі бар топта нашар нәтиженің басталу жағдайларының кумулятивтік көрсеткіші бақылаудың алғашқы күндері екіге тарала бастады. Log Rank(Mantel Cox) = 0,002 ($\chi^2=9.390$); Breslow (Generalized Wilcoxon) = 0,002 ($\chi^2=9.282$); Tarone-Ware = 0,002 ($\chi^2=9.370$) критерийлері бойынша қол жеткізілген маңыздылық деңгейін көрсетті.

rSO₂ көрсеткіштерінің болжамды мәні

Мидың тамырлы және травматикалық зақымдануының нәтижесін болжауда rSO₂ көрсеткіштерін пайдалану мүмкіндігін анықтау үшін статистикалық талдау жүргізілді. rSO₂ қабылдау кезінде және динамикада жалпы топтағы барлық науқаста анықталды. rSO₂ мәндерінің статистикалық маңызды айырмашылығын анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізіліп, (18-сурет) орташа rSO₂ үлестірімін ұсынады.



а – rSO₂ үлестірімі сол жақ; ә – rSO₂ үлестірімі оң жақ

Сурет 18 – Церебралды оксиметрия (rSO₂) ақырғы нәтиже топтары бойынша өзгеріс диаграммасы

Бұл статистикалық айырмашылық ($p < 0,0001$) деңгейінде маңызды болды. rSO_2 шекті мәні немесе кесу нүктесі қолайлы және қолайсыз нәтиже тобына ресми түрде бөліну үшін $rSO_2 < 45\%$ құрады.

Нәтижелері (14-кесте) келтірілгендей, көптік логистикалық регрессиялық талдау кезеңінде біз мақсатты тәуелді айнымалы $rSO_2 < 45\%$ деңгейінің жоғарылау қаупінің зертханалық және аспаптық зерттеу әдістері кезінде алынған көрсеткіштер айнымалыларымен байланысын зерттедік.

Кесте 14 – rSO_2 жоғарылау қаупін болжау

Фактор	AuROC	Станд. қате	ОШ	rCT үшін 95%СИ		χ^2	Регрессия коэф.	p
				жоғ.	төм.			
Константа	-	0,4875	-	-	-	13,2960	-1,7777	-
$S100\beta < 0,6$	0,766	0,4769	4,22	1,66	10,76	9,1280	1,4410	0,0025
Пневмония	0,791	0,3364	6,21	3,21	12,00	29,4531	1,8255	<0,0001
Ишемиялық инсульт	0,846	0,5848	8,13	2,59	25,59	12,8465	2,0960	0,0003
Ескету – $S100\beta$ - кальций байланыстырушы ақуыз, mcg/l								

Логистикалық регрессиялық талдау тәуелді айнымалы $rSO_2 < 45\%$ және тәуелсіз $S100\beta < 0,6$ арасында статистикалық маңызды тікелей байланыстың мүмкіндік қатынасы (ОШ) 4,22 құрады (95%СИ:10,76-1,66), $p=0,0025$; және науқаста пневмония диагнозын қосылуы - мүмкіндік қатынасы (ОШ) 6,21(95%СИ:12,0-3,21), $p<0,0001$; науқастың диагнозы – мүмкіндік қатынасы (ОШ) 8,13(95%СИ:25,59-2,59), $p=0,0003$.

Псевдо R_2 Nagelkerke -137,8 өлшемі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі; $\log Likelihood$ - 175,83. $rSO_2 < 45\%$ жоғарылау қаупін болжау логистикалық регрессиясы моделінің теңдеуі келесі түрде болады:

$$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,778 + 1,441 * S100\beta < 0,6 + 1,825 * \text{Пневмония} + 2,096 * \text{Диагноз})))$$

мұнда P - $rSO_2 < 45\%$ төмендеу қаупінің ықтималдығы; e-табиғи логарифмнің негізі ($e=2,72$);

- 1,7777 - тұрақты. Модельдің ең жақсы болжамды мәні 97,1% кесу нүктесі болды, AuROC-0,846; Se-68,47%; Sp-90,16%; NPV-61,11%; PPV-92,68%.

rSO_2 сандық көрсеткішін болжау үшін біз тәуелді айнымалы rSO_2 және тәуелсіз GCS, ОАҚ, NSE және pH айнымалылары бар көптік регрессиялық талдауды қолдандық. Кестеде көрсетілген барлық айнымалылар осы маркердің сандық мәнін болжады. rSO_2 сандық көрсеткішін болжаудың регрессиялық талдауының кеңейтілген нәтижелері (15-кесте) төменде келтірілген.

Кесте 15 – rSO_2 сандық көрсеткішін болжаудың кеңейтілген регрессиялық талдау нәтижелері

Фактор	R ² - факторы (түзетілген.)	R ² - өзгеріс	нысаналы корреляция	В-коэфф.	Станд. қате	р
константа	-	-	-	-	6,4851	<0,0001
GCS ¹	9,3%	13,13%	0,30	4,4989	0,2782	0,0004
ОАҚ ²	14,0%	3,87%	-0,28	-0,0372	0,0261	0,0009
NSE ³	14,8%	-0,82%	-0,16	-0,0503	0,0425	0,0823
РН ⁴	15,5%	-1,66%	-0,11	-1,0586	0,1999	0,0976

Ескертулер:

1. GCS- Глазго кома шкаласы, ұпай
2. ОАҚ-орташа қан қысымы, мм.сб.б
3. NSE-нейронарнамалы енолаза, ng/ml
4. рН-теріс ондық логарифм түрінде ұсынылған плазмадағы сутегі иондарының концентрация деңгейі

Регрессиялық талдау нәтижелері статистикалық байланысты айнымалылардың NSE, ОАҚ, GCS және рН болатындығын көрсетті:

$$rSO_2 = 56.47 + 1.05 * GCS - 0.09 * ОАҚ - 0.08 * NSE - 0.34 * рН$$

мұнда 56,468 - тұрақты;

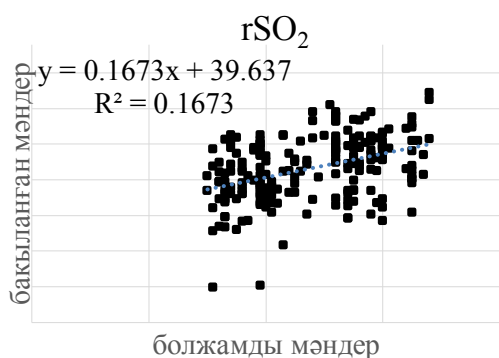
1,049 - GCS регрессия коэффициенті;

0,092 - ОАҚ регрессиясының коэффициенті;

0,076 - NSE регрессия коэффициенті;

0,336 - рН регрессия коэффициенті.

Төменде бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділігі графигі және (19-суретте) маңыздылық моделінің сапасы көрсетілген.



Р-квадрат	16,7%
Р-квадрат түзетілген	15,5%
Стандарттық қате Y	9,98
F-статистика	10,45
Еркіндік дәрежелерінің саны	208
Р деңгейі	<0,0001

а – бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі; ә – модель сапасы

Сурет 19 – rSO_2 сандық көрсеткішін болжаудың модель сапасы

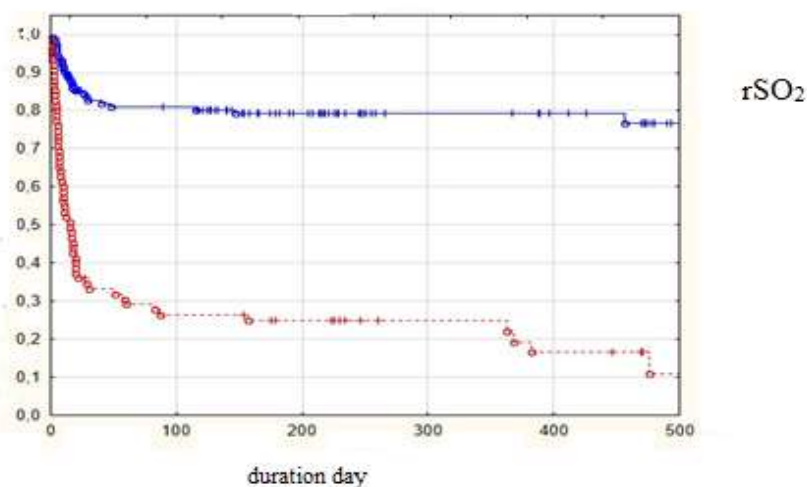
Көп факторлы дисперсиялық талдауды қалыптастыру кезінде rSO_2 жоғарылау қаупін болжауда (16-кесте) көрсетілген бірнеше факторлардың регрессиясын алдық.

Кесте 16 – rSO₂ болжау регрессиясының талдауы

Фактор	Cut off	СТ (95% СИ)	Se	Sp	χ^2	AuROC	p
Регрессия 3 \geq 61,0	61,0	2,17 (1,66; 2,84)	75,69%	73,33%	48,9689	0,85	<0,0001

3 фактордан тұратын регрессия rSO₂<45% көрсеткішінің артуының тәуекелі қатынасы (ОР) 2,17 (95% СИ 1,66- 2,84) есе жоғары артады.

Зерттеудің осы бөлігінде айнымалылар тәуелді айнымалы rSO₂ тығыз байланысты екеніне назар аудардық. rSO₂мәндерінің статистикалық маңызды айырмашылығын анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізілді. Әрбір нәтижелер тобы үшін rSO₂максималды, минималды және орташа деңгейі бағаланды. Ақуыздың орташа мәніндегі айырмашылықтар rSO₂, ақырғы нәтижелері қолайлы топ (GOS 4,5,3 типті) және қолайсыз нәтижелі топ (GOS 1,2 типті) rSO₂ деңгейінің орташа және максималды мәнімен (P=0.05) сенімді түрде ерекшеленеді. Әрі қарай, біз rSO₂<45% және rSO₂>45% үшін Каплан-Мейер бойынша өмір сүру қабілеттілігі (20-сурет) қисығын алдық.



Сурет 20 – rSO₂ үшін Каплан-Мейер бойынша өмір сүру қабілеттігі қисықтары

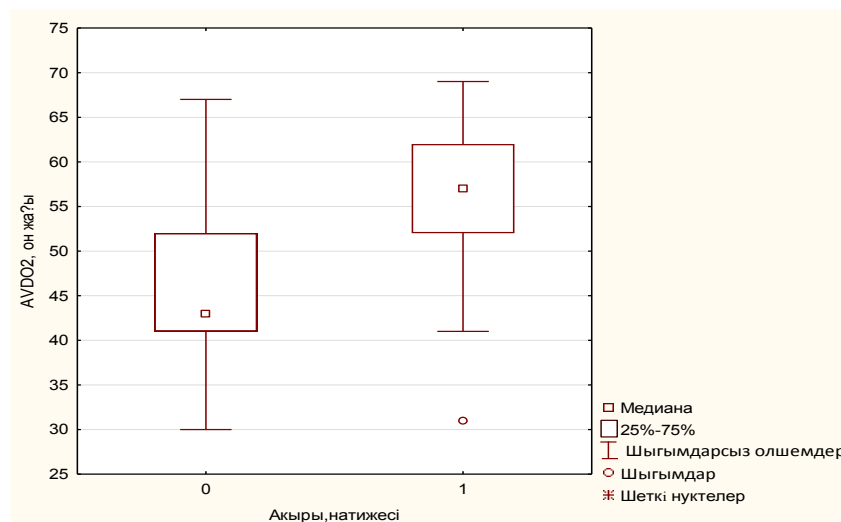
Көріп отырғанымыздай, rSO₂>45% деңгейі бар топта нашар нәтиженің пайда болу жағдайларының кумулятивтік көрсеткіші бақылаудың алғашқы күндерінде тарала бастады. Log Rank(Mantel Cox) <0,0001 критерийі бойынша айырмашылықтар маңызды болып табылады.

AVDO₂ болжамдық мәні

Мидың оттегі тасымалдау жағдайын сипаттайтын көрсеткіш ретінде қанның оттегі бойынша артериовеноздық айырмашылығына зерттеулер жүргізілді. AVDO₂ көрсеткіштерін пайдалану мүмкіндігін анықтау үшін статистикалық талдау жүргізілді. AVDO₂ қабылдау кезінде және динамикада

жалпы топтағы барлық науқаста анықталды, мәндерінің статистикалық маңызды айырмашылығын анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізіліп, (20 сурет) орташа AVDO₂ үлестірімін ұсынады.

Дисперсиялық талдау статистикалық маңызды шекті деңгей немесе (21-сурет) кесу нүктесі ресми түрде бөлу үшін AVDO₂>52% құрады.



Сурет 21 – AVDO₂ ақырғы нәтиже топтары бойынша өзгеріс диаграммасы

Бірінші тәулікте нәтежесі қолайсыз науқастар тобында орташа AVDO₂ жоғарылауының салыстырмалы тәуекелі 9,04-ке өсті (95%СИ: 5,14-15,91). Бір өлшемді талдауда AVDO₂> 52%-бен статистикалық маңызды байланысты көрсеткен мидың екіншілік зақымдануының айнымалылары көптік лоистикалық регрессия талдауына кезең-кезеңімен енгізілді. Бірінші қадамда клиникалық және зертханалық көрсеткіштер (қарапайым модель) енгізілді, талдау нәтижелері (17-кесте) төменде келтірілген.

Кесте 17 – AVDO₂ жоғарылау қаупін болжау

Фактор	AuROC	Станд қате	ОШ	тСТ үшін 95%СИ		Регрессия коэфф	χ^2	p
				төм.	жоғ.			
Константа	-	0,3432	-	-	-	-1,6461	23,0087	<0,0001
Пневмония, қосылса	0,677	0,3081	2,80	1,53	5,11	1,0280	11,1340	0,0008
ЛДГ ¹ ≥206	0,734	0,3077	2,60	1,42	4,75	0,9552	9,6351	0,0019
Глюкоза ≥7,5	0,741	0,3053	1,68	0,93	3,06	0,5209	2,9110	0,0880
жасы<46	0,751	0,4898	2,29	0,88	5,97	0,8274	2,8533	0,0912
ОАҚ ² <116	0,753	0,3223	1,41	0,75	2,66	0,3468	1,1576	0,2820

Ескертулер:

1. ЛДГ - лактатдегидрогеназа, глюкоза, ммоль/л
2. Жасы, жыл
3. ОАҚ – орта артериалды қысым, мм.сб.б

Талдау нәтижелері басқа айнымалылармен салыстырғанда AVDO₂ мен пневмония диагнозының (науқаста пайда болған жағдайда) арасында статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуын көрсетеді: мүмкіндік қатынасы (ОШ) 2,8 (95%СИ:1,53-5,11),p=0,0008; қанның ЛДГ ≥206 ммоль/л – мүмкіндік қатынасы (ОШ) 2,6 (95%СИ:1,41-4,75),p=0,0019; ОАҚ<116 - мүмкіндік қатынасы (ОШ) 1,4 (95% СИ:1,075-2,66),p=0,2820. Псевдо R₂ - 2187,7%, logLikelihood-42,56 алынған модельдің сенімділік өлшемі. Модельдің логистикалық регрессиясының теңдеуі келесі түрде болады:

$$P=1 / (1 + \text{Exp}(-(-1,646 + 1,028*\text{Пневмония} + 0,955*\text{ЛДГ} \geq 206 + 0,521 * \text{Глюкоза} \geq 7 + 0,827 * \text{жасы} < 46 + 0,347 * \text{ОАҚ} < 116)))$$

мұнда P - AVDO₂>52 жоғарылау қаупінің ықтималдығы;

e - табиғи Логарифмнің негізі (e=2,72);

- 1,6461 - тұрақты. Модельдің ең жақсы болжамды мәні 83,26%, AuROC-0,753; Se-71,03%; Sp-70,64%; NPV-71,30%; PV-70,37% кесу нүктесі болды.

AVDO₂ сандық көрсеткішін болжау үшін біз тәуелді айнымалы AVDO₂ және тәуелсіз ЛДГ, GCS, лактат, NSE, глюкоза, рН және ОАҚ айнымалыларымен көптік регрессиялық талдауды қолдандық, (18-кесте) көрсетілген айнымалылар осы маркердің сандық мәнін болжады.

Кесте 18 – AVDO₂ сандық мәнін болжаудың кеңейтілген регрессиялық талдау нәтижелері

Фактор	R ² - факторы (түзетілген.)	R ² - өзгеріс	Нысаналы корреляция	В-коэфф.	Станд. қате	P
константа	-	-	-	-	6,4044	<0,0001
GCS	10,0%	13,32%	-0,32	-2,928	0,2428	0,0013
Глюкоза	11,6%	3,35%	0,23	1,274	0,2159	0,0720
ЛДГ	12,0%	1,71%	0,17	0,001	0,0066	0,2683
NSE	12,2%	1,30%	0,15	0,024	0,0401	0,2283
рН	12,3%	1,14%	0,10	0,629	0,1787	0,1754
ОАҚ	13,1%	1,04%	0,15	0,037	0,0372	0,0921

Ескертулер:

1. GCS - Глазго кома шкаласы, ұпай
2. ЛДГ - лактатдегидрогеназа, глюкоза, ммоль/л
3. NSE - нейронарнамалы энолаза, ng/ml
4. рН - теріс ондық логарифм түрінде ұсынылған плазмадағы сутегі иондары концентрациясының деңгейі
5. ОАҚ - орта артериалды қан қысымы, мм.сб.б

Сандық көрсеткішті болжау үшін біз тәуелді айнымалы AVDO₂ және тәуелсіз кестеде көрсетілген айнымалылар осы маркердің сандық мәнін болжады және формуласы осылай көрініс тапты:

$$AVDO_2=44.05-0.83*GCS+0.4*Глюкоза+0.01*ЛДГ+0.04*NSE+0.23*рН+0.06*ОАҚ$$

мұнда 44,046 – тұрақты;

- 0,831 - GCS регрессия коэффициенті;

0,400 - глюкоза регрессиясының коэффициенті;

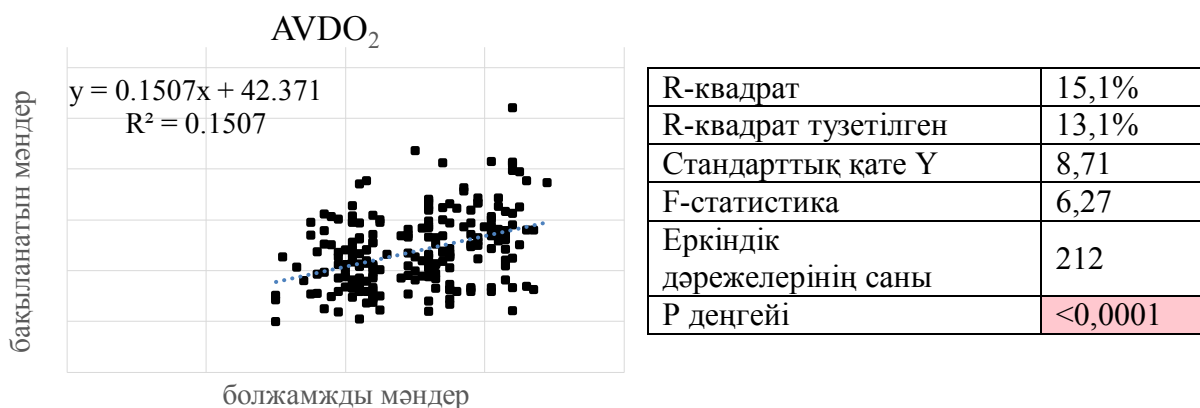
0,006 - ЛДГ регрессия коэффициенті;

0,042 - NSE регрессия коэффициенті;

0,229 - pH регрессия коэффициенті;

0,064 - орта арт.қысым регрессиясының коэффициентін көрсетті.

Төменде бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі және 22-суретте маңыздылық моделінің сапасы көрсетілген.



а – бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі; ә – модель сапасы

Сурет 22 – AVDO₂ сандық мәнін болжау модель сапасы

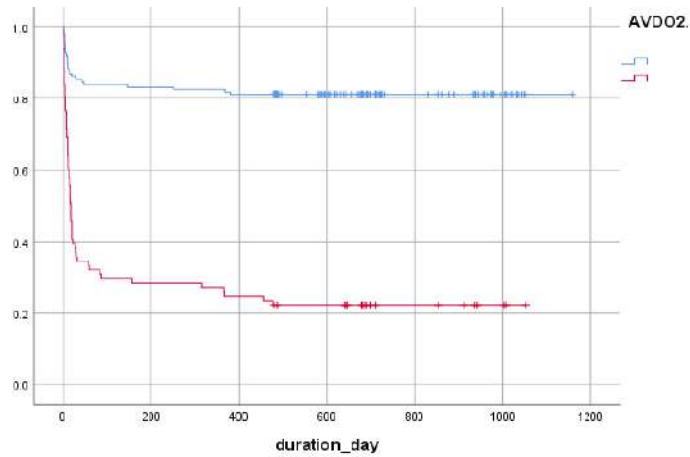
Көп факторлы дисперсиялық талдауды қалыптастыру кезінде бірнеше факторлардан AVDO₂ көрсеткішінің мәнін болжау регрессиясын алдық (19-кесте).

Кесте 19 – AVDO₂ көрсеткішінің мәнін болжау регрессиясының талдауы

Фактор	Cut off	CT (95% CI)	Se	Sp	χ^2	AuROC	p
Регрессия $5 \geq 42,0$	42,0	2,42 (1,77; 3,31)	69,44%	72,07%	37,7788	0,75	<0,0001

5 фактордан тұратын регрессия зерттеу кезінде AVDO₂>52 жоғарылау нәтижесі тәуекел қатынасы (OR) 2,42 еседен жоғары.

Әрі қарай біз AVDO₂>52 үшін Каплан-Мейер бойынша өмір сүру қабілеттілігі қисықтарын салдық (23-сурет).

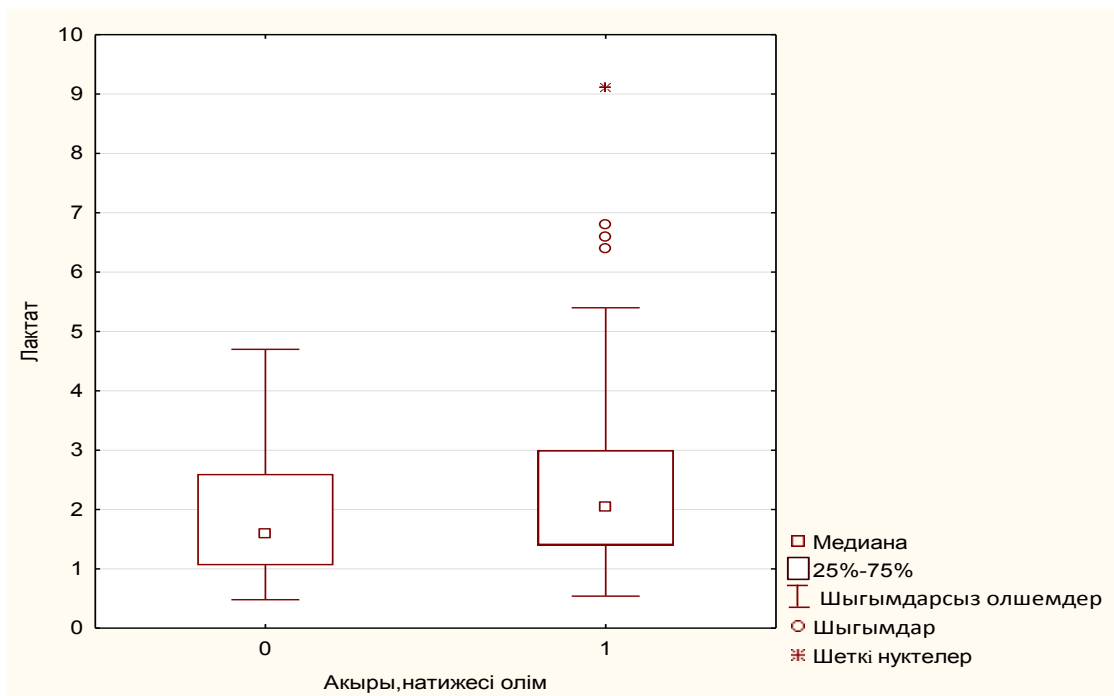


Сурет 23 – AVDO₂ үшін Каплан-Мейер бойынша өмір сүру қабілеттілігі қисықтары

AVDO₂>52% көрсеткіші бар топта нашар нәтиженің басталу жағдайларының кумулятивтік көрінісі бақылаудың алғашқы күндері екіге тарала бастады. Log Rank (Mantel Cox) <0,0001 ($\chi^2=83.993$); Breslow (Generalized Wilcoxon) <0,0001 ($\chi^2=74.499$); Tarone-Ware<0,0001 ($\chi^2=79.419$) критерийлері бойынша қол жеткізілген маңыздылық деңгейін көрсетті.

Лактаттың болжамды мәні

Қандағы лактат деңгейінің күрт жоғарылауы мидың ишемиясы мен гипоксиясымен екіншілік церебральды зақымданудың тұрақты болжаушысы болып табылады. Қолайлы және қолайсыз нәтижелері бар науқастарды топтарға бөлу үшін дисперсиялық талдау лактат үшін статистикалық маңызды шекті мән немесе кесу нүктесі >3,3 ммоль/л деп анықталды.



Сурет 24 – Ақырғы нәтиже топтары бойынша өзгеріс диаграммасы

Бірінші тәулікте нашар неврологиялық нәтижемен аяқталған тобында лактатының орташа мәні 6,53-ке (95%СИ: 3,04-14,03) өсті. Статистикалық маңызды айырмашылықты анықтау үшін дисперсиялық талдау жүргізілді. Әрбір нәтижелер тобы үшін лактаттың максималды, минималды және орташа деңгейі бағаланды. Әр нәтиже тобы үшін (24-сурет) лактаттың орташа мөлшерін бөлу ұсынылған. Тәуелді айнымалы лактат $>3,3$ ммоль/л жоғарылауының статистикалық маңызды байланысын көрсеткен айнымалылар бір өлшемді талдауда логистикалық регрессияға (20-кесте) енгізілді.

Кесте 20 – Лактаттың жоғарылау қаупін болжау

Фактор	AuROC	Станд қате	ОШ	тСТ үшін 95%СИ		Регрессия коэфф.	χ^2	p
				төм.	жоғ.			
Константа	-	0,6955	-	-	-	-4,9228	50,0958	<0,0001
Глюкоза $\geq 8,9$	0,733	0,4218	6,22	2,72	14,21	1,8274	18,7686	<0,0001
ОАҚ ≥ 179	0,811	0,4523	3,89	1,60	9,43	1,3574	9,0064	0,0027
pH $< 7,3$	0,836	0,6543	11,75	3,26	42,38	2,4641	14,1815	0,0002
S100 $\beta^2 \geq 0,3$	0,850	0,4608	2,12	0,86	5,24	0,7526	2,6669	0,1025
pO $_2^3 \geq 55,5$	0,858	0,4535	3,41	1,40	8,29	1,2267	7,3181	0,0068
NSE $^4 \geq 15$	0,867	0,4672	3,43	1,37	8,57	1,2325	6,9596	0,0083
cSO $_2^5 < 74,1$	0,874	0,4541	2,87	1,18	6,99	1,0538	5,3850	0,0203
GCS $^6 < 10$	0,878	0,4300	2,16	0,93	5,02	0,7700	3,2064	0,0734

Ескертулер:

1. pH-теріс ондық логарифм түрінде ұсынылған плазмадағы сутегі иондары концентрациясының деңгейі.
2. S100 β – кальций байланыстыратын ақуыз, mcg/l
3. pO $_2$ – оттегінің ішінара қысымы, mm.Hg
4. NSE - нейронарнамалы энолаза, ng/ml
5. cSO $_2$ - қандағы оттегі сатурациясы, %
6. GCS – Глазго кома шкаласы, ұпай

Көптік ЛРА талдау нәтижелері лактат пен pH $< 7,3$ - арасындағы статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуын көрсетеді мүмкіндік қатынасы (ОШ) 12 (95% СИ: 3,26-42,39), p=0,0002 ; қан глюкозасының 8,9 ммоль/л жоғары көтерілуінде - мүмкіндік қатынасы (ОШ) 6,22 (95% СИ: 2,71-14,21), p<0,0001; ОАҚ ≥ 179 мм.с.б. жоғарылауында мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,89 (95%СИ:1,60-9,43), p=0,0002; S100 $\beta < 0,3$ мкг/л жоғарылауы мүмкіндік қатынасын (ОШ) 2,12 (95% СИ: 0,86 - 5,24), p=0,1025; NSE ≥ 15 нг/л жоғарылауы мүмкіндік қатынасын (ОШ) 3,43 (95% СИ: 1,37- 8,57), p=0,0083; GCS < 10 баллдан төмен болуы мүмкіндік қатынасын (ОШ) 2,16 (95% СИ: 0,93 – 5,02), p=0,0734. Псевдо R $_2$ критерийі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі – 191,0%, logLikelihood - 28,38. Модельдің логистикалық регрессиясының теңдеуі келесі түрде болады:

$$P = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-4.923 + 1.827 * \text{Глюкоза} \geq 8 + 1.357 * \text{ОАК} \geq 179 + 2.464 * \text{pH} < 7 + 0.753 * \text{S100}\beta \geq 0 + 1.227 * \text{pO}_2 \geq 55 + 1.232 * \text{NSE} \geq 15 + 1.054 * \text{cSO}_2 < 74 + 0.77 * \text{GCS} < 10))$$

мұнда P - лактаттың жоғарылау қаупі >3,3 ммоль /л;

e - табиғи Логарифмнің негізі (e=2,72);

50,0958 - тұрақты. Модельдің ең жақсы болжамды мәні 94,11% кесу нүктесі болды, AuROC-0,878; Se-78,85%; Sp-85,03%; NPV-92,81%; PPV-62,12%.

Лактаттың сандық көрсеткішін болжау үшін біз тәуелді лактат айнымалысы және ЛДГ, S100β, Глюкоза тәуелсіз айнымалылары бар көптік регрессиялық талдауды қолдандық. Кестеде көрсетілген барлық айнымалылар осы маркердің сандық мәнін болжады.

Кесте 21 – Лактаттың сандық көрсеткішін болжау регрессиялық талдаудың кеңейтілген нәтижелері

Фактор	R ² - факторы (түзетілген.)	R ² - өзгеріс	Нысаналы корреляция	B-коэфф.	Станд. қате	p
константа	-	-	-	-	0,9478	0,0081
Глюкоза	22,4%	30,54%	0,47	0,1260	0,0324	<0,0001
AVDO ₂ ,	22,1%	8,12%	0,12	-0,0022	0,0102	0,1767
S100β	25,4%	8,47%	0,25	0,0533	0,0694	0,2988
NSE	29,0%	5,16%	0,29	0,0022	0,0065	0,0009
GCS	29,7%	1,58%	-0,27	-0,0400	0,0365	0,0709
pO ₂	30,6%	0,88%	-0,07	-0,0011	0,0055	0,0513
cSO ₂	31,0%	-0,04%	-0,09	-0,0007	0,0052	0,1197

Ескертулер:

1. AVDO₂ - артерио-веноздық айырмашылық, %
2. S100β - кальций байланыстырушы ақуыз, mcg/l
3. NSE - нейронарнамалы энолаза, ng/ml
4. GCS - Глазго кома шкаласы, ұпай
5. pO₂ - оттегінің ішінара қысымы, mm.Hg
6. cSO₂ - қандағы оттегі сатурациясы, %

Регрессиялық талдау нәтижелері лактат көрсеткішіне тәуелсіз статистикалық байланысты айнымалылар AVDO₂, S100β, NSE, GCS, pO₂ және cSO₂ екенін көрсетті және теңдуді былай көрініс тапты:

$$\text{Лактат} = 2.67 + 0.24 * \text{Глюкоза} - 0.01 * \text{AVDO}_2 + 0.05 * \text{S100}\beta + 0.02 * \text{NSE} - 0.07 * \text{GCS} - 0.01 * \text{pO}_2 - 0.01 * \text{cSO}_2$$

мұнда 2.6660 – тұрақты;

0,2360 - глюкоза регрессиясының коэффициенті;

-0,0130 - AVDO₂ регрессия коэффициенті;

0,0526 - S100β регрессия коэффициенті;

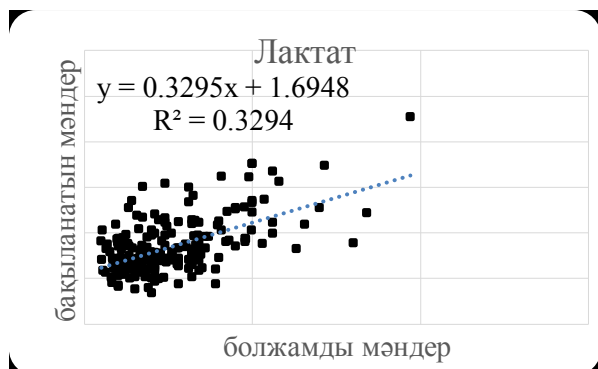
0,0229 - NSE регрессия коэффициенті;

-0,0679 - GCS регрессия коэффициенті;

-0,0111 - pO₂ регрессия коэффициенті;

-0,0081 - CSO_2 регрессия коэффициенті.

Төменде бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі және (25 сурет) маңыздылық моделінің сапасы көрсетілген.



R-квадрат	33,0%
R-квадрат түзетілген	31,0%
Стандарттық қате Y	1,30
F-статистика	14,74
Еркіндік дәрежелерінің саны	210
P деңгейі	<0,0001

а - бақыланатын мәндердің болжамға тәуелділік графигі; ә - модель сапасы

Сурет 25 – Лактаттың сандық көрсеткішін болжау модель сапасы

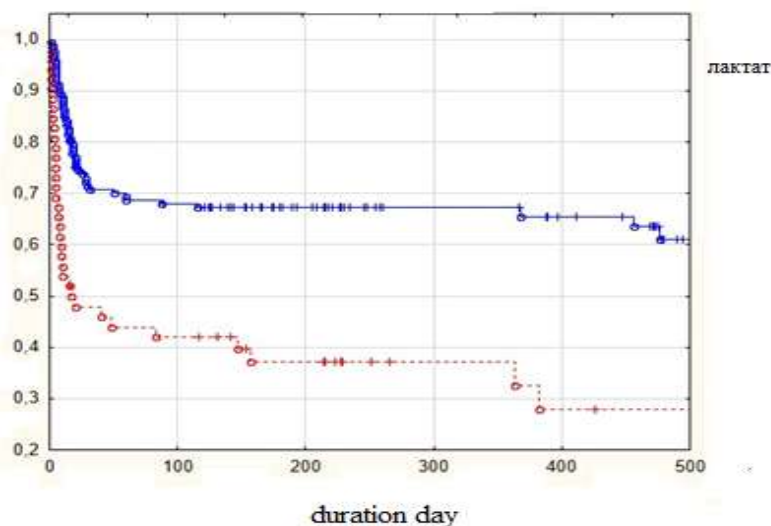
Көп факторлы дисперсиялық талдауды қалыптастыру кезінде біз лактат >3,3 ммоль/л қаупін болжау кезінде (22-кесте) көрсетілген бірнеше факторлардың регрессиясын алдық.

Кесте 22 – Лактат динамикада регрессиясы

Фактор	Cut off	СТ (95% СИ)	Se	Sp	χ^2	AuRO C	p
6 фактор $\geq 2,0$	2,0	9,19(3,44; 24,60)	92,31%	54,49%	35,3578	0,866	<0,0001

6 фактордан тұратын регрессия лактат >3,3 ммоль/л жоғарылау нәтижесі тәуекел қатынасы (ОР) 9,19(95%СИ:3,44 - 24,60) есе болу қаупі бар.

Әрі қарай, біз лактат >3,3 ммоль/л үшін Каплан-Мейер бойынша өмір сүру қабілеттілігі қисығы жасалды.



Сурет 26 – Лактат үшін Каплан-Мейердің өмір сүру қисықтары

Көріп отырғанымыздай (26-сурет), лактат деңгейі $>3,3$ ммоль/л тобындағы нашар нәтиженің пайда болу жағдайларының жиынтық көрсеткіші байқаудың алғашқы күндері тарала бастады. Log Rank критерийі бойынша (Mantel Cox) $<0,0001$ ($\chi^2=28,228$); Breslow (Generalized Wilcoxon) $<0,0001$ ($\chi^2=31,232$); Tarone-Ware $<0,0001$ ($\chi^2=29,855$) критерийлері бойынша қол жеткізілген маңыздылық деңгейін көрсетті.

Ауру нәтижесінің болжамды маркерлерінің мәндерін зерттеудің алынған нәтижелерін қорытындылай келе, $S100\beta >0,2$ мкг/л және $NSE >12,5$ нг/мл жоғарылаған кезде науқастардағы аурудың 1-ші күніндегі қолайсыз нәтиженің тәуекел қатынасы (OR) сәйкесінше $9,35$ (95% СИ: $4,24-20,63$) және $4,54$ (95% СИ: $2,01-10,24$), $p < 0,001$ -ге артады.

Аурудың 1-ші тәулігінде науқастарда қолайсыз нәтиже қаупі немесе тәуекел қатынасы (OR) $4,54$ (95% СИ: $2,01-10,24$), $p < 0,0001$ $rSO_2 < 45\%$ орташа мәнінің төмендеуі кезінде артады; сондай-ақ $AVDO_2 > 52\%$ және лактат $>3,3$ ммоль/л $2,42$ – ге (95% СИ: $1,77-3,31$), $p < 0,0001$ және $9,19$ (95% СИ: $3,44-24,60$), $p < 0,0001$ тиісінше жоғарылауында артады.

3.4 Мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда екіншілік зақымдану ақырын жеке болжау және алдын-алу математикалық моделін құрастыру

Математикалық модельдеу әдісі болжауда ең ақпараттық және перспективалы болып табылады. Нәтижені болжауды кодтаудың жеңілдігі, мәліметтер базасын құру және жүргізу үшін дербес компьютерді пайдалану, математикалық есептеулер үшін қолданбалы бағдарламалардың қол жетімділігі көп факторлы болжау модельдерін құрудың алғышарты болды. Біз барлық науқастардың деректері кодталған және MS Excel 2016 ортасында жалпы дерекқорға енгізілген ресми медициналық тарихты жасадық. Демографиялық белгілер, ауруханаға дейінгі кезеңнің деректері, клиникалық және неврологиялық тексеру, жағдайдың ауырлығын бағалаудың интегралды шкалаларының көрсеткіштері, аспаптық зерттеулердің деректері, зертханалық мәліметтер ескерілді. Болжамды талдаудың соңғы нүктесі аурудың нәтижесі (қолайлы және қолайсыз) көрсеткіші болды. Дискриминантты талдау жүргізілді, алынған белгімен (нәтижемен) статистикалық маңызды байланысы бар предикторлар қалды. Жіктеу жүргізіліп, базалық модель үшін жіктеу матрицасы жасалды, онда әр нәтижелер тобы үшін болжаушылар (коэффициенттер) мен тұрақтылардың салмағы көрсетіледі. Кез-келген науқас үшін негізгі модельдің жіктеу матрицасын қолдана отырып, ұсынылған формуланы қолдана отырып, әр нәтиже үшін дискриминантты функцияны есептеуге болады.

Көптік логистикалық регрессиялық талдау қолдану кезеңінде біз мақсатты айнымалы нәтиже деңгейінің жоғарылау қаупінің зертханалық және

аспаптық зерттеу әдістері кезінде алынған көрсеткіштермен байланысын зерттедік (23-кесте).

Кесте 23 – Ақырғы нәтиже/қолайсыз қаупін болжау

Фактор	AuROC	Станд. қате	тСТ	тСТ үшін 95% СИ		χ^2	Регрессия коэф.	P
				жоғ.	төм.			
Константа	-	0,7956	-	-	-	45,5206	-5,3676	<0,0001
AVDO ₂ , пр. >52	0,823	0,4629	5,71	2,31	14,16	14,1795	1,7430	0,0002
S100β >0,1	0,868	0,4288	3,77	1,63	8,73	9,5773	1,3269	0,0020
AVDO ₂ , лев. >52	0,887	0,4893	9,01	3,45	23,51	20,1866	2,1985	<0,0001
Лактат >3,3	0,902	0,5018	4,30	1,61	11,51	8,4633	1,4597	0,0036
ОАҚ >169	0,905	0,4855	3,27	1,26	8,48	5,9660	1,1857	0,0146
NSE >12,5	0,906	0,4387	2,69	1,14	6,36	5,0930	0,9900	0,0240
Жасы >65	0,912	0,4333	2,43	1,04	5,68	4,1906	0,8870	0,0406

Ескертулер:

1. AVDO₂ -артериовенозды айырмашылық, %
2. S100β - кальций байланыстырушы ақуыз, mcg/l
3. Лактат, ммоль/л
4. NSE -нейронарнамалы енолаза, ng/ml
5. ОАҚ -орта артериалды қан қысымы, мм.сб.б
6. Жасы, жыл

Талдауда қолайсыз нәтижемен AVDO₂>52% сол жақ арасындағы статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуын көрсетеді, басқа айнымалылармен салыстырғанда 9 есе жоғары немесе мүмкіндік қатынасы (ОШ) 9,01 (95%СИ: 3,45- 23,51), p<0,0001; AVDO₂, оң жағы. артқанда>52% мүмкіндік қатынасы (ОШ) 5,71 (95% СИ: 2,31-14,16), p=0,0002; лактат >3,3 ммоль/л артқанда мүмкіндік қатынасы (ОШ) 4,30-ға тең (95% СИ: 1,61-11,51), p=0,0036; S100β 0,1мкг/л>артқанда мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,77-ге тең (95% СИ:1,63-8,73), p=0,0020; ОАҚ>169 мм. рт.ст мүмкіндік қатынасы (ОШ) 3,27 (95% СИ:1,26-8,48), p=0,0146; жасы>65 жоғарыласа мүмкіндік қатынасы (ОШ) 2,43 тең (95% СИ: 1,04-5,68), p=0,0406, NSE нг/мл>12,5 жоғарылауы кезінде мүмкіндік қатынасы (ОШ) 2,69 (95% СИ:1,14-6,36), p=0,0240.Өлшемі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі псевдо R₂ Nagelkerke-627,3%; logLikelihood- 112,7.

Модельдің логистикалық регрессиясының теңдеуі келесі түрде болады:

$$P = 1 / (1 + \text{Exp} (- (-5.368 + 1.743 * \text{AVDO}_2 + 1.327 * \text{S100}\beta >0 + 2.198 * \text{AVDO}_2 + 1.46 * \text{Лактат} >3 + 1.186 * \text{ОАҚ} >169 + 0.99 * \text{NSE} >12 + 0.887 * \text{жасы} >65))$$

мұнда P - нәтижені/өлімді жоғарылату қаупінің ықтималдығы; e-табиғи Логарифмнің негізі (e=2,72);

- 5.3676431-тұрақты. Модельдің ең жақсы болжамды мәні кесу нүктесі 99,13%, AuROC-0,912; Se-93,26%; Sp-80,00%; NPV-94,55%; PPV-76,15%.

Көп факторлы дисперсиялық талдауды қалыптастыру кезінде нәтиже/өлім қаупін болжау кезінде біз 24-кестеде көрсетілген бірнеше факторлардың регрессиясын алдық.

Кесте 24 – Ақырғы нәтиже регрессиясы

Фактор	Cut off	СТ (95% СИ)	Se	Sp	χ^2	AuROC	p
Регрессия $7 \geq 49,0$	49,0	13,96 (6,37; 30,61)	93,26%	80,00%	113,415	0,912	<0,0001

7 фактордан тұратын регрессия арқылы нашар неврологиялық нәтиже қаупі немесе тәуекел қатынасы (ОР) 13,96 (95% СИ 6,37- 30,61) еседен жоғары.

Осылайша, біз айнымалыларды іріктеудің қадамдық әдісін енгіздік, онда кіру мүмкіндігін тексеру мән статистикасының маңыздылығына негізделген, ал алынып тастау тексеру (25-кесте) Вальд статистикасының ықтималдығына негізделген.

Кесте 25 – зерттеудің Клиникалық-зертханалық және аспаптық әдістерімен нәтиженің үдеуінің байланысын бағалау, Сох, сОР тәуекелдеріне пропорционалды көп өлшемді талдау

Факторлар	В (регрессия коэф.)	Орт.кв.др. кате	Вальд	p	Exp (B)	EXP(B) үшін 95%СИ	
						төм.	жоғ.
S100 β	1.075	0.612	3.089	0.079	2.931	0.884	9.726
Лактат	0.214	0.128	2.776	0.096	1.239	0.963	1.593
AVDO _{2,dext.}	0.110	0.033	11.250	0.001	1.117	1.047	1.191
AVDO _{2,sin.}	0.096	0.034	7.741	0.005	1.101	1.029	1.178
ЛДГ	-0.005	0.002	3.600	0.058	0.995	0.991	1.000
GCS	-0.372	0.090	17.028	0.000	0.689	0.578	0.823
Константа	-6.496	1.780	13.315	0.000	0.002	-	-

Ескертулер:

1. S100 β - кальций байланыстырушы ақуыз, mcg/l
2. AVDO₂ -артериовенозды айырмашылық,%
3. ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ммоль/л
4. GCS - Глазго кома шкаласы, ұпай

Модельдің логистикалық регрессиясының теңдеуі келесі түрде болады:

$$P=1/(1+\text{Exp}(-(-6.496+1.075*S100\beta+0.214*\text{лактат}+0,110*AVDO_{2dext.}+0,096AVDO_{2sin.}-0.005*ЛДГ-0.372*GCS)))$$

Осылайша, Соx пропорционалды тәуекелдерін бірнеше талдаудың соңғы нұсқасында 6 айнымалы қатысты: $S100\beta$, Лактат, оң және сол жақ $AVDO_2$, ЛДГ, GCS. Модель айнымалыларды дәйекті түрде алып тастау арқылы алынды. Екінші қадамда айнымалы глюкоза алынып тасталды, үшінші қадамда - NSE, төртінші қадамда - жас және бесінші қадамда - pO_2 . Соңғы модель 5 қадамда жасалды.

Математикалық модельдің сапасын бағалау үшін Найджелкерке анықтау коэффициенті (R_2) есептелді, ол модельге енгізілген барлық айнымалылардың тәуелді айнымалының дисперсиясына әсер ету үлесін, сондай-ақ модель бастапқы деректермен қаншалықты сәйкес келетінін анықтауға мүмкіндік беретін Хосмер-Лемешовтың келісім критерийін көрсетті. Модельдің қысқаша мазмұны: -2 LL 162.997; Кокс пен Снелл r -квадрат=0.454, R-Найджелкерке квадраты =0.612 (Nagelkerke); $\chi^2=131.834$.

Осылайша, біз жүргізген зерттеулердің нәтижелері қауіп факторларының коэффициенттері бар тәуелсіз математикалық модель мидың екіншілік зақымдануының дамуын және мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымы бар науқастарда аурудың нәтижесін болжауға және алдын алуға мүмкіндік беретінін көрсетті.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі медицинаның жетістіктеріне қарамастан, мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда өлім мен мүгедектік жоғары деңгейде қалып отыр (Астахин А.В., Евлашева О.О.). Бұл көбінесе орталық жүйке жүйесінің зақымдану дәрежесін көрсетпейтін дәстүрлі зерттеу әдістерінің жеткіліксіз ақпараттылығымен байланысты, оның бұзылуы қолайсыз нәтижелердің негізгі себебі болып табылады.

Мидың зақымдануының заманауи тұжырымдамасы бастапқы және екіншілік зақымдану факторларының маңыздылығын және олардың нәтижеге әсерін анықтауға мүмкіндік берді (Крылов В.В., Потапов А.А.). Өкінішке орай, мидың екіншілік зақымдануы церебральды зақымдану сәтінен басталады.

Бүгінгі күнге дейін миокардтың ишемиялық зақымдану маркерлерінен айырмашылығы, мидың екіншілік зақымдану дәрежесі және науқастың болжамын ерте анықтауды нақты және сенімді көрсететін бірде-бір маркер анықталған жоқ. Ең алдымен, мидың зақымдануының идеалды маркерлері өте ерекше және сезімтал болуы керек және осы патологияның нәтижесін бағалау мен болжаудың жаңа тұжырымдамасы болуы керек. Бұл клиницисттер үшін негізгі мәселелер болып табылады (Сосновский Е.А., Пурас Ю.В.). Көптеген жылдар бойы, әдебиеттерге сәйкес, мидың нейроналдық зақымдану маркерлерін зерттеу негізінен жарақат алған науқастарда жүргізілді, бірақ сонымен бірге церебральды инсульт кезінде осы параметрлерді зерттеу туралы ақпарат айтарлықтай шектеулі [159].

Біз нейробиомаркерлерді, газ алмасуды, ми метаболизмін және гемодинамиканы жедел тамырлы және жарақаттық нейропатологиясы бар науқастарда мидың екіншілік зақымдануын болжау және алдын-алу үшін зерттеуді мақсат етіп қойдық.

Қойылған мақсаттар мен міндеттерді шешу үшін, көптеген жұмыстардан айырмашылығы, біз жан жақты NSE және S100 β нейроналды сарысу маркерлері, церебральды газ алмасу және метаболизм маркерлері сияқты мидың зақымдануының нақты маркерлерін, сондай-ақ олардың сезімталдығын, арнамалылығын және олардың интегралды бағалау шкаласымен (GCS), функционалды предикторлар ретінде тәуелсіз айнымалылармен өзара корреляциялық байланысын зерттедік.

Зерттеу науқастың қабылдау кезінде 3, 5 және 7-ші күндері бөлімшеде динамикада жүргізілді. Зерттеулер көрсеткендей, NSE концентрациясының ең жоғары мәні мидың жарақаттық зақымдануы және ишемиялық инсульт бар пациенттер тобында аурудың 1-ші күнінде байқалады, содан кейін 7-ші күнге 11,51% және 12,90% төмендейді. ГИ бар науқастарда бұл маркердің жоғарылауы анағұрлым айқын болды және тек 6,5% төмендеді.

Ұқсас өзгерістер S100 β концентрациясымен де болды. Оның максималды жоғарылауы ИИ бар науқастар тобында байқалды. Сонымен, 1-ші күні оның

деңгейі рұқсат етілген ауытқулардан едәуір асып, ($0,78 \pm 2,48$ мкг/л), 3-ші күні - $0,82 \pm 2,68$ ($4,37\%$) дейін көтерілді және ол басқа топтардың пациенттерімен салыстырғанда ең жоғары болды. Аз дәрежеде оның концентрациясының бастапқы жоғарылауы жедел бас сүйек-ми жаракаты бар науқастарда байқалды. Алайда, бақылаудың 7-ші күніне қарай барлық науқастарда айтарлықтай төмендеу байқалды: ИИ-пен - $63,54\%$, ГИ- $72,22\%$ және БМЖ- $72,45\%$.

S100 β жоғары деңгейіне әкелетін мидың зақымдануы вазоспазммен және ишемиямен байланысты болуы мүмкін, әсіресе инсульт алған пациенттерінде. Қан сарысуындағы нейромаркерлер деңгейінің жоғарылауының нәтижелері (Glushakova O.Y. және т.б.) алынған мәліметтерге ұқсас, олар постишемиялық вазоспазм әдетте инсульттан кейін 3 күн ішінде дамиды деп санайды [160-163].

Осылайша, мидың жедел зақымдануының сипатына қарамастан, барлық науқастарда зерттелген церебральды ақуыздар концентрациясының бастапқы жоғарылауы байқалды, бірақ қолайсыз нәтиже тобында ең айқын болды. Зерттеу нәтижелері оларды ерте анықтаудың үлкен болжамды және емдік маңызы бар екенін көрсетеді, өйткені бұл пациенттерді басқару және емдеу тактикасына уақтылы түзетулер енгізуге мүмкіндік береді. Біз алған нәтижелер басқа зерттеулерге сәйкес келеді. Осылайша, (A. Goyal. et al.) зерттеулерінде зақымданғаннан кейінгі алғашқы 24 сағат ішінде S100 β ең жоғары концентрациясы байқалады және S100 β -ді ерте асқынулар мен функционалды нәтиже қаупінің перспективті белгісі ретінде сипаттайды. Сондай-ақ [164, 165], ИИ және субарахноидальды қан құйылуы бар науқастарда S100 β -ді ерте асқынулар мен функционалды нәтиже қаупінің перспективалы белгісі ретінде сипаттайды. Авторлардың пікірінше, S100 β нәтижесі қолайсыз науқастарда айтарлықтай өсіп 3 және 4 күн ішінде шыңына жетті.

Өз еңбектерінде бірқатар басқа зерттеушілер инсульт басталғаннан кейінгі алғашқы 72 сағат ішінде ишемияның дамуына байланысты NSE ақуызының жоғарылауы туралы айтты. Олар NSE диагностикалық және болжау мақсаттары үшін пайдалы екенін көрсетеді (Onatsu J., Vanninen R. et al.)

Нейромаркерлер концентрациясының неврологиялық шкаламен корреляциялық тәуелділігін анықтау олардың аурудың әртүрлі нәтижелерімен байланысының белгілі бір деңгейлерін көрсетті. Науқастардың барлық топтарындағы S100 β деңгейлері тиісінше GCS мәндерімен ($R = -0,5$; $-0,48$ және $-0,47$; $p=0,0053$, $p<0,0001$ және $p=0,0033$) теріс арақатынаста болды. Төменгі GCS (<7) науқастарда S100 β деңгейі едәуір жоғары екендігі атап өтілді. Біздің зерттеуімізде S100 β деңгейлері статистикалық маңызды және бас ми жаракаты ($r=0,39$; $p=0,0320$) бар науқастар тобындағы NSE мәндерімен оң байланысты екенін анықтадық; геморрагиялық ($r=0,42$; $p<0,0001$) және ишемиялық инсульт ($r=0,49$; $p=0,0022$) сәйкесінше. Бұл бірқатар авторлардың мәліметтеріне сәйкес келеді, олар S100 β және NSE ақуыздарының екеуі де GSS-пен қабылдау және динамика кезінде айтарлықтай теріс корреляцияны тапты (Slavoasa D, Birle C et al.). Анықталған GCS және NSE концентрациясы арасындағы корреляция карама қайшы болатындығымен түсіндіріледі. Бұл бірқатар авторлардың мәліметтеріне сәйкес келеді, олар NSE қабылдау кезеңі мен динамика GCS

арасында айтарлықтай теріс корреляцияны тапты [166-168]. Сонымен бірге әдебиетте басқа да қарама-қайшы деректер бар (Vos et al.) тек мидың ауыр жарақаты бар науқастарға зерттеу жүргізді және NSE мен GSS арасында айтарлықтай байланыс таппады.

Сондай-ақ, S100β және NSE маркерлері арасында маңызды байланыстар анықталды. S100β деңгейлері статистикалық маңызды және науқастардың барлық топтарындағы NSE мәндерімен оң арақатынаста болды, әсіресе БМЖ - ($r=0,39^*$; $p=0,0320$); ГИ пен - ($r=0,42^{**}$; $p<0,0001$) және ИИ - ($r=0,49^{**}$; $p=0,0022$).

Топтарды аурудың қолайлы және қолайсыз нәтижелерімен салыстырған кезде NSE ақуызының концентрациясы бірінші тәулікте 2 есе (14,76(95% СИ:12,98-16,54) және 3 есе (20,75(95% СИ:16,10-25,39); $p=0,0010$), тиісінше, бірақ NSE ақуызының концентрациясы бір тәулікте 2 есе (14,76 (95% СИ: 12,98-16,54) және 3 есе (20,75 (95% СИ: 16,10-25,39) 3-ші емдеу күні қайтыс болған науқастар тобында байқалды. Ұқсас өзгерістер s100β концентрациясын зерттеу кезінде де анықталды. Оның ең көп жоғарылауы қайтыс болған науқастар тобында да байқалды, онда 0,94 статистикалық сенімді жоғары деңгейі сақталды (95% СИ: 0,45-1,42); $p<0,0001$ жүргізілген емдеу аясында, бұл аурудың қолайсыз ағымының ерте пайда болуын болжады.

Мидың екіншілік зақымдануының зерттелген болжамдарын салыстыру және аурудың қолайлы және қолайсыз динамикасында олардың кесілу нүктесін анықтау кезінде біз зерттелетін нейромаркерлердің сезімталдығы мен арнамалылығын талдадық. ROC талдау зерттеулері S100β деңгейлері айтарлықтай жоғары және ROC қисығының астындағы ең үлкен ауданды (0,828), кесу нүктесімен ($>0,2$, $p<0,0001$), NSE-мен салыстырғанда ROC қисығының астындағы ауданды (0,712) және кесу нүктесін ($>12,5$, $p<0,0001$), сезімталдықпен (Se) көрсетті) 47,46% және арнамалылығы (Sp) 91,43%. Керісінше, NSE 74,16%-дан жоғары сезімталдықты және 47,69% арнамалылығын береді. NSE-мен салыстырғанда S100β ақуызы ми тіндеріне жоғары арнамалылықты көрсетеді және әсіресе геморрагиялық insultпен ауыратын науқастарда мидың зақымдануы кезінде сарысу маркерін анықтауға қойылатын талаптарға сәйкес келеді. Оның сезімталдығы мидың жасушалық зақымдануы тұрғысынан өте жоғары.

Біз алған нәтижелер зерттеулермен расталады (Bellander, BM., Olafsson et al.) нашар нәтижені болжау үшін NSE үшін ROC 0,76 болды, сезімталдық шегі 85% және арнамалылығы 77%, ал S100β 95% және 88% сәйкесінше. Ұқсас нәтижелерді басқа зерттеушілер де алды (Shakeri M., Kedziora J. et al. [169, 170]). Диагностикалық әдістерді үнемі жетілдіре отырып, бұл церебральды маркерлер науқастардағы мидың зақымдануын диагностикалық бағалау үшін ұсынылуы мүмкін.

Осылайша, зерттеулер көрсеткендей, S100β және NSE деңгейі жоғары науқастарда тірі қалғандар тобымен салыстырғанда қолайсыз нәтиже байқалды және бұл ақуыздарды жедел церебральды зақымданудың нәтижесін болжау үшін маңызды маркерлер ретінде қарастыруға болады. Статистикалық маңызды

сезімталдығы, арнамалылығы және GCS корреляциясы бар нейроспецификалық ақуыздардың жоғары құрамын аурудың қолайсыз нәтижесінің өлшемі ретінде қарастыруға болады.

Сонымен қатар, мидың тамырлы және жарақатық зақымдануынан кейін патологиялық процесстердің күрделі (және тұрақты емес) тізбегі пайда болады, онда мидың энергетикалық бұзылыстары басты рөл атқарады. Kolias et al мәліметтері бойынша (2013), гипоксиялық-ишемиялық зақымданулар бірнеше сағат пен күн ішінде дамиды және емделуге қарамастан, жақсы қалпына келтіруден бастап әртүрлі мүгедектікке немесе тіпті өлімге дейін бірқатар клиникалық нәтижелерге әкелуі мүмкін [171]. Қолайлы және қолайсыз нәтижелі науқастардың ми метаболизмі функционалды жағдайын бағалаудың тәуелсіз болжаушысы ретінде ЛДГ, лактат және церебровенозды қандағы глюкоза маркерлерін, сондай-ақ олардың GCS интегралды неврологиялық шкаласымен корреляциялық байланыстарын зерттедік. Жедел церебральды зақымдануы бар ИИ, ГИ және БМЖ) науқастардың барлығында бастапқы гипоксияның болуын көрсететін pO_2 бастапқы төмендеуі аясында ЛДГ, лактат және қан глюкозасының жоғары деңгейі болды. Біздің деректеріміз көптеген зерттеушілердің, соның ішінде [172] пікірлерімен сәйкес келеді, гипоксия агрессивті және зақымдайтын фактор болып табылады, бұл функционалды бұзылулар мен ми жасушаларының зақымдалуына әкеледі. [173] сипатталғандай, болашақта бұл жағдай мидың екіншілік ишемиялық зақымдануымен күрделене түсуі мүмкін.

Бақылау тәуліктерінің арасында геморрагиялық инсультпен ауыратын науқастар тобында бастапқы мәндермен салыстырғанда 5-ші күні ЛДГ-ның 7,34%-ға (95% СИ: 238,80-270,13), 7-ші күні 6,74%-ға (95%СИ: 241,06-272,11) елеулі жоғарылауы байқалды. Бастапқы гипергликемия және лактатемия 7-ші тәулікте 24,24%-ға төмендеді (95% СИ: 6,14-7,00) және тиісінше 53,42% (95%СИ: 1,10-1,39).

Осындай өзгерістер ишемиялық инсультпен ауыратын науқастарда да байқалды. ЛДГ өсуі 5-7 тәулікте 26,13%-ға (95%СИ: 193,36-402,86) және 18,48%-ға (95% СИ: 237,00-230,06) байқалды. 7-ші тәулікте глюкоза мен лактаттың жоғары деңгейі 13,73% - ға (95% СИ: 5,93-7,72) және 31,86%-ға (95% СИ: 1,05-1,97) төмендеді. БМЖ-мен ауыратын науқастарда ЛДГ динамикасы шамалы және статистикалық маңыздылық анықталмады. Сонымен қатар, гипергликемия мен лактатемияның 25,58%-ға (95% СИ: 5,44-6,43) және 51,95%-ға (95% СИ: 0,79-1,37) төмендеуі байқалды.

Талдау көрсеткендей, бірінші күні мидың зақымдануының барлық зерттелген көрсеткіштері жоғарылап, салыстырылды және олар ауру динамикасы мен нәтижелерін болжау үшін тәуелсіз айнымалылар ретінде пайдаланылды.

ҚСЖ және қанның газ құрамын зерттеу науқастардың ацидоздың компенсацияланған формасыменмен келіп түскенін көрсетті, бірақ келесі тәулікте бақылаулар статистикалық маңызсыз суб - және декомпенсацияланған респираторлық ацидозды pO_2 және pCO_2 рұқсат етілген көрсеткіштерінің

біршама төмендеуімен көрсетті: ишемиялық инсультпен және ми жарақатымен ($p=0,798-0,5041$), геморрагиялық инсультпен ($0,6147$). Зерттеушілер (Reddy A.J., Lam S.W. [174],) пікірінше гипоксия ми жасушаларының қалыпты жұмысын тез бұзады, кейде қайтымсыз функционалды зақымданумен және аурудың қолайсыз нәтижесіне әкеледі.

Аурудың нәтижесі бойынша (қолайлы және қолайсыз) екі топтың арасында лактаттың бастапқы деңгейінде айтарлықтай айырмашылықтар байқалады, қайтыс болған науқастар тобында $2,20$ (95% СИ: $1,97-2,42$) тірі қалғандармен салыстырғанда $1,3$ есе жоғары ($2,88$ (95% СИ: $2,54-3,23$); $p=0,0094$). Кейіннен қолайсыз нәтижесі бар науқастарда лактаттың маңызды жоғары деңгейі сақталды: 3 тәулікке, $p=0,0024$; 5-ші тәулік, $p=0,0012$ және 7-ші тәулік, $p=0,0013$.

Осыған ұқсас үрдіс қан глюкозасы көрсеткіштерінің серпінінде де байқалды, онда аурудың 7-ші тәулігінде оның орташа мәндері қолайсыз нәтижесі бар топта $1,3$ есе жоғары болды ($5,8$ (95% СИ: $4,1-11,1$) $6,8$ -ге қарсы(95% СИ: $6,5-18,9$); $p=0,0001$). Гипергликемияның ауырлығы жарақаттың ауырлығымен байланысты және жедел ми ишемиясының ағымын едәуір ауырлатуы мүмкін деген Godoy D.A және басқа авторлар мәліметтермен келісеміз.

GCS бағалау неврологиялық шкаласының корреляциялық байланыстарын аурудың қолайлы және қолайсыз нәтижелері мен ми метаболизмінің көрсеткіштері бар пациенттердегі функционалды нәтижені бағалаудың тәуелсіз болжаушысы ретінде зерттеу ЛДГ, глюкоза және лактат деңгейлері GCS мәндерімен ($r = -0,41, -0,57$ және $-0,36$; $p<0,0001, p<0,0001$ және $p=0,002$) тиісінше.

ROC-талдауды зерттеу бойынша кесіндінің маңызды нүктелері ($\geq 527, p<0,0001^*$), ($\geq 1,7, p<0,0001^*$) және ($< 8,9, p<0,0001^*$) қолайсыз неврологиялық нәтижені болжауға мүмкіндік береді.

Алынған нәтижелер лактатты сериялық өлшеу сыни науқаста нәтиженің пайдалы болжаушысы бола алатындығын көрсетеді. Біздің деректеріміз лактаттың гипоксияның сенімді маркері ретіндегі маңызы және науқастың жағдайының одан әрі нашарлауы туралы зерттеулермен (Vincent J. және бірлескен авторлар [175]) расталады. Көптеген зерттеушілердің пікірлері, соның ішінде (Sook Kyung Yum, Cheong-Jun Moon) науқастар үшін гипоксия агрессивті және зақымдайтын фактор болып табылады, бұл функционалды бұзылулар мен ми жасушаларының зақымдалуына әкеледі. Сипатталғандай (Naranjo D, Arkuszewski M.) болашақта бұл жағдай мидың екіншілік ишемиялық зақымдануымен күрделене түсуі мүмкін. Біз Kurita H. et al деректерімен келісеміз, 2015, гипергликемияның ауырлығы церебральды зақымданудың ауырлығымен байланысты және жедел ми ишемиясының ағымын едәуір ауырлатуы мүмкін.

Аурудың нәтижесіне және олардың болжамды маңыздылығын бағалауға байланысты церебральды газ алмасу жағдайын зерттеу кезінде қолайсыз нәтижесі бар пациенттерде ҚСЖ және қанның газ құрамының көрсеткіштері

едәуір өзгерістерге ұшырады және 3-ші тәулікте пациенттерде ацидоз рН сақталды (95% СИ: 7,31-7,48); $p=0,00048$, ал pO_2 деңгейі 65,07 (95% СИ: 56,59-62,58) және 53,04 (95%СИ: 49,36-6,71) тиісінше топтарға статистикалық маңызды айырмашылықтарды берді; $p=0,0095$. Осындай өзгерістерді pCO_2 41,81 (95% СИ: 39,14-44,48) 46,24-ке қарсы (95% СИ: 44,53-47,95) көрсетеді; $p=0,0041$, бұл гипоксиялық-ишемиялық процесті және мидың қайталама зақымдану механизмінің басталуын көрсетеді. Алынған деректерді талдай отырып, гипоксия ми жасушаларының қалыпты жұмысын тез бұзады, кейде қайтымсыз функционалды зақымданумен және аурудың қолайсыз нәтижесімен көрінеді.

Мидың оттегін жеткізу/тұтыну арақатынасының (rSO_2) деректер динамикасы бастапқы мәндермен салыстырғанда шамалы болды, сананың бұзылу дәрежесіне байланысты (GCS-пен корреляциялық талдау) бірдей болды, сондықтан біз ГИ және ИИ бар науқастар топтарының мәліметтерін жалпылауға болады деп таптық. Олар rSO_2 мөлшерінің төмендегенін көрсетті: ГИ-ден – 0,23%-ға; ИИ-8,60%-ға, бірақ нәтижелер статистикалық тұрғыдан маңызды болмады. Айта кету керек, БМЖ-мен ауыратын науқастардың көпшілігінде церебралды оксиметрия (rSO_2) көрсеткіштері тұрақсыз болды, тербелістердің үлкен амплитудасы болды, бақылау кезінде 2,14-5,93% өзгерді, сонымен қатар статистикалық тұрғыдан маңызды емес.

Мидың оттегін жеткізу/тұтыну арақатынасының төмендеуі аясында оттегінің артериовеноздық айырмашылығының динамикасы ($AVDO_2$) тікелей теріс байланысты көрсетті. ГИ-пен ауыратын науқастарда $AVDO_2$ ауруының 3-ші күніне 2,44%-ға (95% СИ: 49,42-52,23); ИИ пен-2,07%-ға (95% СИ: 44,19-49,16) өсті. Дамыған гипоксемия оттегінің тасымалдануының төмендеуіне және онымен байланысты гипоксиялық вазоконстрикцияның, гипоксияның мидың екіншілік зақымдану факторлары ретінде тежелуіне әкеледі. БМЖ -мен ауыратын науқастар тобында мұндай өзгерістер болған жоқ, бастапқы мәндердің көрсеткіштері төмендемеді, керісінше жоғарылады. Бұл пациенттердің ауыр халде жүретіндігімен және ауруханаға жатқызудың алғашқы сағаттарында өкпені жасанды желдету гипервентиляция режимінде басталады.

Корреляциялық талдаумен жүргізілген газ алмасу көрсеткіштері мен неврологиялық статус күйінің Глазго кома шкаласы (GCS) арасындағы өзара байланысты анықтау үшін пациенттердің барлық топтары үшін GCS және rSO_2 ($r=0,45$, $p<0,0001$) және GCS және $AVDO_2$ ($r=-0,45$, $p<0,0001$) арасындағы теріс байланыс анықталды. Осыған ұқсас өзгерістер rSO_2 (42,72 (95%СИ: 41,18-44,26), $p<0,0001$) және $AVDO_2$ (54,75 (95%СИ: 53,24-56,26), $p<0,0001$) ауруының нәтижесі бойынша да байқалды.

ROC-талдауды зерттеу бойынша ауруды болжау критерийлері ретінде церебральды газ алмасу көрсеткіштерінің тиімділігін бағалау rSO_2 және $AVDO_2$ ROC қисығының астында (0,91) және (0,88) кесу нүктелерімен (<45-48, $p<0,0001$) және (>54-52, $p<0,0001$) ең үлкен ауданды көрсетті. Сезімталдық 93,9 және 95,12%, арнамалылығы тиісінше 86,05 және 86,82% құрады. Сезімталдық

пен арнамалылықтың жоғары мәндерінің көрсеткіштері 80-ден 100%-ға дейін ауытқиды деген жалпы қабылданған түсініктерді ескере отырып, жалпы тексерілген пациенттердің барлық іріктемесінде атап өтуге болады. Бақылаудың 1-3 күнінде ғана церебральды оксиметрия жоғары арнамалылық және төмен сезімталдыққа ие болды 67,42% ($\chi^2=73,2528$). Төмен сезімталдықтың мүмкін түсіндірмесі - бұл кезеңдерде ең ауыр науқастарда қолайсыз нәтиже пайда болуы мүмкін.

Мидың оксигенациясының бұзылуы көбінесе себеп емес, көптеген факторлардың әсерінен церебральды метаболизмнің нашарлауының нәтижесі екені анық. Төмен сезімталдықтың тағы бір мүмкін түсіндірмесі: церебральды оксиметрия мидың кортикальды бөлімдерінің жергілікті церебральды оксигенациясын көрсетеді және бағаналы құрылымдардың оксигенациясының сипатын көрсетпейді.

Біз алған нәтижелер және гипоксияның осы болжамдарын зерттеу жедел тамырлы және жарақаттық зақымданулардағы жедел кезеңдегі мидың гипоксиялық зақымдануының патогенетикалық процестері туралы түсініктерді кеңейтуге мүмкіндік береді, бұл белгілі бір ғылыми құндылыққа ие және оны церебральды зақымдану белгілері ретінде пайдалануға болады.

Біздің деректеріміз көптеген зерттеушілердің, соның ішінде (Lauritzen M, Strong A.J. et. al.) пікірлерімен сәйкес келеді, олар науқастар үшін гипоксия агрессивті және зақымдайтын фактор болып табылады, бұл функционалдық бұзылуларға және ми жасушаларының зақымдалуына әкеледі. Болашақта бұл жағдай мидың екіншілік ишемиялық зақымдануымен күрделене түсуі мүмкін.

Статистикалық дисперсиялық сапалық және сандық талдаулар мидың қайталама зақымдануының нәтижесін болжауда $S100\beta$ және NSE ақуыздарын қолдану мүмкіндігін анықтады. Нәтижелердің әр тобы үшін ақуыздардың орташа деңгейі бағаланды. Бұл қалыптасу кезінде айырмашылық одан да статистикалық маңызды болды ($p<0,0001$). Қан сарысуындағы $S100\beta$ шекті мәні немесе кесу нүктесі тірі қалғандар мен өлілер тобына ресми түрде бөлу үшін 0,2 мкг/л (екі есе) құрады. Әрі қарай, біз $S100\beta <0,2$ мкг/л және $S100\beta >0,2$ мкг/л үшін Каплан-Мейердің өмір сүргіштік қисықтарын салдық. $S100\beta >0,2$ мкг/л деңгейі бар топта нашар нәтиженің басталу жағдайларының кумулятивтік көрсеткіші байқаудың алғашқы күндерінде тарала бастады. Log Rank(Mantel Cox) критерийі бойынша қол жеткізілген маңыздылық деңгейі; $p<0,0001$ зерттелетін топтардағы айырмашылықтар маңызды болып табылады.

Көптік логистикалық регрессиялық талдау (ЛРА) әдісімен басқа айнымалылармен салыстырғанда $S100\beta >0,2$ мкг/л және $NSE \geq 18,9$ арасында 12 есе жиі статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуы анықталды, яғни, ОШ 11,95(95% СИ: 3,2927-1,6693), $p<0,0001$; қан глюкозасының 7,4% - дан жоғары жоғарылауы кезінде ммоль/л ОШ 3,82(95% СИ: 2,1289 - 0,5539), $p=0,0008$; GCS<13 балл ОШ 3,69(95% СИ: 2,1316-0,4819), $p=0,0019$; $pCO_2 <43,5$ жоғарылаған кезде ОШ 3,15 (95% СИ: 1,8916-0,4062), $p=0,0024$ құжатталған. Алынған модельдің сенімділік өлшемі жалған R_2 өлшемі бойынша Nagelkerke - 263,5; logLikelihood - 47,87 құрады. $S100\beta$ жоғарылауын болжау үшін

модельдің ең жақсы болжамды мәні 88,89% кесу нүктесі болды, AuROC астындағы қисық аймақ-0,873; Se - 91,30%; Sp - 72,09%; NPV (теріс нәтиженің болжамды мәні) - 93,94%; PPV (оң нәтиженің болжамды мәні) - 63,64%.

S100β сандық көрсеткішінің болжамдық мәні статистикалық байланысты тәуелсіз айнымалыларды анықталды: NSE, ЛДГ, GCS, науқастың жасы және қан глюкозасы және модель сапасы: R₂=33,2%; R₂ (түзетілген.) =31,9%; p<0,0001.

Басқа зерттеушілер ұқсас пікірді ұстанады (Pilar D, Jose A.S, Esteban S., et al.), S100β және NSE деңгейлері жоғары мидың тамырлы зақымдануы бар пациенттерде клиникалық нәтиженің нашар дәрежесі туралы хабарлады. Tamam A., Klaus Ch., et al. айтуынша, бұл биомаркерлер жеке және бірге клиникалық практика үшін маңызды болжамды мәнді анықтайды.

Қолайлы және қолайсыз нәтижелері бар науқастардағы NSE ақуызының болжамды мәні сенімді түрде ерекшеленеді (P=0.05). Kaplan-Meier ROC-талдау өмір сүру қисығы бойынша NSE деңгейін бөлудің диагностикалық маңызды нүктесі қолайлы функционалдық нәтижесі бар пациенттерді қолайсыз нәтижесі бар пациенттерден ажыратуға мүмкіндік беретін мөлшері >12,5 нг/мл құрады. log Rank(Mantel Cox) критерийі бойынша зерттелетін топтардағы айырмашылықтар маңызды болып табылады (p=0,0062). Бір өлшемді талдауда NSE>12,5 нг/мл-мен статистикалық маңызды байланысты көрсеткен мидың екіншілік зақымдануының айнымалылары: ЛДГ>218 ммоль / л- ОШ 3,74 (95% СИ:7,25-1,93), p<0,0001; лактаттың жоғарылауы 4,1 ммоль/л - ОШ 3,29(95% СИ%: 12,07-0,90), p=0,0719; GCS< 13 балл бойынша ОШ 1,68(95% СИ: 3,29 - 0,85),p=0,1337; S100β≥0,2- ОШ 2,79 (95%СИ: 5,95-1,31), p=0,0080; pCO₂ <38,5 мм.т. артқан кезде 3,08 ОШ құжаттады (95%СИ: 6,41-1,48),p=0,0027; <53 жаста - ОШ 2,95 (95% СИ: 6,34-1,37), p=0,0055. Алынған модельдің сенімділік өлшемі жалған R₂ өлшемі бойынша Nagelkerke - 250,6; logLikelihood - 154,04 құрады.

NSE моделінің ең жақсы болжамды мәні 88,89% кесу нүктесі болды, AuROC үшін аймақ 0,809 болды; сезімталдық 51,59%, арнамалылығы 95,06%; NPV - 55,80%; PPV-94,20%. Біз зерттейтін сандық айнымалыларды қолдана отырып, науқастардағы функционалды нәтижені анықтау аурудың өткір кезеңіндегі NSE деңгейінің болжамды мәні бар екенін көрсетті.

NSE сандық анықтамасы ЛДГ, лактат, S100β және глюкозаны осы маркерді және модель сапасын болжаудың маңызды айнымалылары ретінде анықтады: R₂ =42,9%; R₂ (түзетілген.) = 42,1%; p<0,0001.

Осылайша, S100β>0,2 мкг/л және NSE>12,5 нг/мл деңгейінің жоғарылауы болжамды қолайсыз нәтиже ықтималдығы үшін және аурудың 1-ші күнінде шекті мәндер немесе кесу нүктелері болып табылады: ОР=9,35(95% СИ: 4,24-20,63)және 4,54(95% СИ: 2,01; 10,24), p<0,001 тиісінше.

Алынған нәтижелерді мидың зақымдану фокусы неғұрлым үлкен болса, нейрондардың өлімі соғұрлым үлкен болады, бұл NSE-нің перифериялық қан ағымына енуіне ықпал ететін ГЭТ өткізгіштігіне әкеледі. Бұл процестер науқастардағы неврологиялық жетіспеушіліктің ауырлығына да әсер етеді.

Зерттеушілер Блинов Д.В., Cheng F. et al.; González-García et.al. айтуынша, NSE зақымдалған нейрондардың маркері болып табылады және оны мидың жедел тамырлы бұзылулары бар науқастарда функционалды нәтижені болжау үшін қолдануға болады.

Алынған зерттеулердің нәтижелері Cheng F., Yuan Q. et al. мета-анализіне сәйкес келеді, олар сонымен бірге сарысудағы NSE концентрациясының дискриминациялық қабілеттілігін, БМЖ-мен ауыратын науқастарда өлім мен неврологиялық нәтижені болжайды. Олардың пікірінше, NSE медициналық көмек деңгейін оңтайландыру үшін болжау моделін жасау үшін Глазго кома шкаласы, жасы, қарашық реакциясы, бас КТ және электрофизиологиялық тест деректері сияқты басқа болжамшылармен біріктірілуі мүмкін.

Дисперсиялық және регрессиялық талдаулар аурудың нәтижесін болжауда шекті мән немесе $rSO_2 < 45\%$ кесу нүктесін анықтады. Тәуелді айнымалы церебралды оксиметрия көрсеткіші $rSO_2 < 45\%$ мен тәуелсіз айнымалылар арасындағы статистикалық маңызды тікелей байланыстар анықталды, мысалы: $S100\beta < 0,6$ мкг/л - ОШ 4,22(95% СИ:10,76-1,66), $p=0,0025$; науқаста пневмония диагнозының қосарлануы – ОШ 6,21 (95%СИ:12,0-3,21), $p < 0,0001$ және науқастың диагнозы - ОШ 8,13 (95% СИ:25,59-2,59), $p=0,0003$. Алынған модельдің сенімділік өлшемі жалған R_2 өлшемі бойынша Nagelkerke - 137,8; logLikelihood - 175,83 құрады.

Модельдің ең жақсы болжамды мәні кесу нүктесі 97,1% болды, AuROC қисығының ауданы 0,846 болды; сезімталдық - 68,47%; арнамалылығы - 90,16%; NPV - 61,11%; PPV - 92,68%. Церебралды оксиметрия rSO_2 сандық көрсеткіші тәуелсіз GCS айнымалыларымен, ОАҚ, NSE және рН-мен байланысты және модель сапасының сипаттамасы: $R_2 = 16,7\%$; R_2 (түзетілген.) = 15,5%; $p < 0,0001$. Церебралды оксиметрия rSO_2 -нің төменгі мәндері нашар неврологиялық нәтижелермен едәуір байланысты екендігі және жоғары мәні бар науқастарда нәтижелер жақсырақ екендігі туралы (Barud M., Dabrowski W., et. al.) зерттеулеріне сәйкес келеді.

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, $rSO_2 < 45\%$ төмендеген кезде науқастардағы аурудың 1-ші тәулігінде қолайсыз нәтиже қаупі – ОР 4,54 есе (95% ДИ: 2,01 - 10,24), $p < 0,0001$ артады. Біздің зерттеуімізде өлім-жітім 4,54 есе құрайды және осы пациенттердің көпшілігінде зерттеу кезеңінде rSO_2 мәні 45% - дан аз болды. Сондай-ақ, rSO_2 мәні 45% - дан төмен пациенттерде өлім немесе тұрақты вегетативті жағдай ықтималдығы жоғары. Демек, мидың ишемиясын көрсететін rSO_2 -нің төменгі мәні қолайсыз неврологиялық нәтижелердің белгісі деп айтуға болады.

Қандағы оттегінің артериовеноздық айырмашылығын мидың оттегі тасымалдау жағдайын сипаттайтын көрсеткіш ретінде зерттеу арқылы $AVDO_2 > 52\%$ статистикалық маңызды шекті деңгей немесе кесу нүктесі тірі қалған және қайтыс болған науқастар тобына ресми түрде бөліну үшін анықталды.

Бір өлшемді талдауда $AVDO_2 > 52\%$ статистикалық маңызды байланысын көрсеткен мидың екіншілік зақымдануының айнымалылары: ЛДГ ≥ 206 ммоль /

л, ОАҚ <116 мм.рт.ст, глюкоза $\geq 7,5$ ммоль/л және науқастың пневмония диагнозына қосылуы. Басқа айнымалылармен салыстырғанда AVDO₂ мен пневмония диагнозының (науқаста пайда болған жағдайда) арасындағы статистикалық маңызды тікелей байланыс анықталды: ОШ 2,8 (95% СИ:1,53-5,11), $p=0,0008$ құрады; қанның ЛДГ 206ммоль/л - ОШ 2,6 (95% СИ:1,41-4,75), $p=0,0019$; ОАҚ төмендеген кезде <116 мм.рт.ст- ОШ 1,4 (95% СИ:0,75-2,66), $p=0,2820$. Пневмония пациенттердің 42,92%-ында орын алды және 1 күннен бастап терең сананың депрессиясымен, орталық тыныс алу, жұту және гемодинамикалық өзгерістермен байланысты болды. Пневмонияның пайда болуының қосымша факторлары пациенттердің жедел церебралды бұзылыстар мен өкпені жасанды желдету болды.

Модельдің ең жақсы болжамды мәні 83,26% кесу нүктесі болды, AuROC қисығының ауданы-0,753; Se-71,03%; Sp-70,64%; NPV-71,30%; PPV-70,37%. AVDO₂ сандық көрсеткішін болжау үшін тәуелсіз айнымалылар анықталды (ЛДГ, GCS, NSE, рН және ОАҚ) және алынған модельдің сапасы: $R_2 = 15,1\%$; R_2 (түзетілген.) = 13,1%; $p < 0,0001$. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, орташа AVDO₂ $>52\%$ мәні кезінде науқастардағы аурудың 1-ші тәулігінде қолайсыз нәтиже қаупі (ОР) - 2,42-ге(95% СИ:1,77-3,31), $p < 0,0001$ -ге артады. Оттегінің жеткізілуі мен тұтынылуының индексі (AVDO₂) гипоксияның жағдайын едәуір көрсетті, бұл ауыр жағдайдағы науқастарда мидың екіншілік зақымдануының алдын алуға мүмкіндік берді. Біз алған мәліметтер Борщикова Т.И., Антонов А. Р. және бірлескен авторлардың зерттеу нәтижелеріне сәйкес келеді, бұл мидың жедел зақымдануының ерте кезеңінде қан айналымының гиподинамикалық түрінің дамуына, өкпедегі асқынуына және микроциркуляцияның бұзылуына байланысты оттегінің жеткізілуінің төмендеуі байқалады

Біз жүргізген көп өлшемді талдау көрсеткендей, AVDO₂, rSO₂-нің өсуі нашар нәтиже қаупін екі есе арттырды және AVDO₂ нәтижелерді сенімді және тәуелсіз болжауға мүмкіндік береді.

Қандағы лактат деңгейінің күрт жоғарылауы мидың ишемиясы мен гипоксиясымен қайталама церебралды зақымданудың тұрақты болжаушысы болып табылады. Жүйелік гипоперфузияны анықтау үшін AVDO₂, rSO₂ және қан ҚСЖ-нан басқа, біз церебровенозды қан лактатын зерттедік. Дискриминанттық талдау нәтижесінде лактаттың кесу нүктесі $>3,3$ ммоль/л. Лактат пен рН арасындағы статистикалық маңызды тікелей байланыс $<7,3$ - ОШ 12 құрайды (95% СИ: 3,26-42,39); қан глюкозасының 8,9 ммоль/л - ОШ 6,22 (95% СИ:2,71-14,21); ОАҚ ≥ 179 мм.рт. көтерілген кезде ОШ 3,89(95% СИ:1,60-9,43).

Модельдің болжамды мәні 94,11% кесу нүктесі болды, AuROC астындағы қисық аймақ-0,878; Se-78,85%; Sp-85,03%; NPV-92,81%; PPV-62,12%. ROC талдауы көрсеткендей, лактат қабылдау кезінде қолайсыз нәтиже алу қаупі бар адамдардың сенімді көрсеткіші болып табылады. ROC қисық астындағы аудан-0,878 лактат өлімнің маңызды болжаушысы екенін көрсетеді.

Лактаттың сандық көрсеткішін болжау кезінде тәуелсіз айнымалылар (глюкоза, AVDO₂, S100 β , NSE, GCS, рO₂, сSO₂) регрессиялық талдау арқылы

анықталды және алынған модельдің сипаттамасы: $R_2 = 33\%$; R_2 (түзетілген.) = 31% ; $p < 0,0001$. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, лактаттың орташа мәні $>3,3$ ммоль / л болғанда, ауруының 1-ші тәулігінде қолайсыз нәтиже қаупі (OP)-9,19(95% СИ: 3,44 - 24,60), $p < 0,0001$ есе құрайды. (Schork A., Moll K., et.al) сондай-ақ, лактаттың бастапқы деңгейі мидың ауыр жарақаттары бар пациенттерде қанның ҚСЖ да негіздің алғашқы жетіспеушілігінен гөрі ауруханаішілік өлімді жақсы болжады.

Осылайша, пациенттердегі өлім-жітімді болжауда лактаттың тиімділігін зерттеу және бағалау бойынша біз алған нәтижелер (Pattharanitima P et. al) деректерге сәйкес келеді. (Filho R.R., Rocha L.L. et. al) сондай-ақ, сарысудағы лактаттың бастапқы деңгейі жедел церебральды зақымдануы бар ересек пациенттердің өлімін болжай алатындығын анықтады.

Практикалық медицинадағы болжаудың қажеттілігі. Ежелгі заманнан бері ауруды тану және оның нәтижесін болжау қабілеті дәрігердің жоғары шеберлігінің дәлелі болды. Алғаш рет, 40 жыл бұрын, D.J. Leaper математикалық модельдеу тәжірибелі дәрігердің диагностикалық дәлдігіне қол жеткізуге мүмкіндік беретінін көрсетті [176]. Бүгінгі таңда болжау тек ықтимал нәтиже туралы болжам ғана емес, болжам шешім қабылдау және емдеу процесін бақылау құралы ретінде қарастырылады. Бас ми зақымдануының нәтижесінің сенімді болжамды факторлары жарақаттық аурудың ықтимал ағымын, асқынулар мен салдардың дамуын анықтауға көмектеседі [177-179]. Емдеу процесін оңтайландыру және оны басқару мүмкіндігі үлкен маңызға ие. Соңғы уақытта әлемдік деңгейде болжауға отандық және шетелдік әдебиеттерде көбірек көңіл бөлінуде [180, 181]. БМЖ-нан зардап шеккендерге көмек көрсету принциптері егжей-тегжейлі сипатталған және стандарттарды, ұсыныстар мен опцияларды қамтиды. Дәлелді медицина тұрғысынан негізделген емдеу әдістеріне артықшылық беріледі. БМЖ полиморфты клиникалық және рентгенологиялық көрінісі жағдайында дәлелді медицинаны болжау мүмкін емес. Тиімді болжамды әзірлеу тек медициналық ғана емес, сонымен бірге элеуметтік және экономикалық аспектілермен де тығыз байланысты.

Болжамды қолданудағы міндеттердің бірі-ақылға қонымды тепе-теңдікті сақтау. Pablo Perel, 2008, соңғы 20 жылдағы әлемдегі нәтижелерін болжау бойынша барлық деректерді талдап, болжамды үнемі жаңартып отыру және толықтыру қажеттілігін көрсетті. Біріншіден, бұл қажеттілік БМЖ патогенезі туралы жаңадан алынған біліммен, диагностикалық әдістердің даму қарқынымен және емдеудің жаңа стандарттарын енгізумен байланысты. Pablo Perel et al., мәліметтері бойынша, болжам бойынша қолда бар деректердің жеткілікті үлкен санына қарамастан, оларды кеңінен қолдану мүмкін емес. Бүгінгі таңда дәрігерлердің мидың ауыр жарақатының нәтижесі туралы болжам тым оптимистік немесе тым пессимистік болып шықты. Болжам бойынша деректерді әр түрлі мекемелерде мәселесі материалдық-техникалық жабдықтардың гетерогенділігіне және медициналық персоналдың біліктілігіне байланысты екені анықталды [182]. Мидың зақымдануының қазіргі заманғы

тұжырымдамасы бастапқы және екіншілік зақымдану факторларының маңыздылығын және олардың сырқат нәтижесіне әсерін анықтауға мүмкіндік берді [183].

Өкінішке орай, мидың екіншілік зақымдануы жарақат алған сәттен басталады. Осы ұстанымдардан мамандандырылған көмекті ертерек көрсету түбегейлі маңызды болып табылады, оның негізгі мақсаты екінші реттік зақымдануды болдырмау және миды бастапқы зақымдану аясында сақтау болып табылады. Емдеудің барлық кезеңдерінде көмек көрсетудің әмбебап ұйымдастырушылық жүйесі ретінде "өмір сүру тізбегі" ұғымы бар.

Әр кезең белгілі бір мәселені шешуді қамтиды, бірақ сонымен бірге емдеу процесі дискретті болмауы керек. Көмек көрсету кезеңділігі болжамның кезеңділігін де білдіреді. Бұл көмек көрсетудің әр кезеңінде әр түрлі болжау мүмкіндіктері мен әртүрлі түпкі мақсаттар бар екенін білдіреді. Мысалы, ауруханаға дейінгі көмек кезеңінде болжам, өмірлік маңызды функцияларды, сана деңгейін және бағаналы рефлекстердің сақталуын бағалауға негізделген, ал түпкі мақсат – тасымалдаудың тиімді мүмкіндігі және науқастың ауруханаға жеткізілуі барысындағы жағдайы. Мамандандырылған көмек кезеңінде клиникалық мәліметтерден басқа, болжау үшін аспаптық және зертханалық зерттеу әдістерінің деректері қолданылады, сондықтан болжамның мүмкіндіктері мен функциялары өзгереді.

Отандық және шетелдік зерттеулер ауыр БМЖ нәтижесінің тәуелсіз болжаушылары болып табылатын бірқатар параметрлерді (GCS, қарашықтың жарыққа реакциясы, гипотензия, субарахноидальді қан құйылулардың және масс-әсерлердің болуы, орта құрылымдардың ығысуы, базальды цистерналардың қысылуы) анықтады [184-186]. Белгілі тәуелсіз болжамдарды қолдана отырып, көп факторлы модельдерді жасау болжамды жекелендіруге мүмкіндік береді [187-190]. CRASH және IMPACT зерттеулеріне негізделген ересектердегі ауырбас ми жарақаты нәтижелерін болжау калькуляторлары қазіргі уақытта кеңінен танымал және қол жетімді жеке болжау модельдерінің бірі болып табылады. Сонымен, екіншілік ми зақымдану нәтижесін болжау - бұл түпкілікті нәтиженің тұжырымы ғана емес, ең алдымен объективті мәліметтер негізінде оңтайлы емдеу тактикасын анықтау мүмкіндігі. Өкінішке орай, біздің елімізде мұндай зерттеулер жеткіліксіз.

Біз орташа немесе ауыр тамырлы және жарақаттық зақымданудан кейін науқастарда персональді бір айлық өлім-жітім мен қолайсыз нәтижелер қаупін болжау үшін ауруханаға жатқызу сипаттамаларына негізделген күрделенген бірқатар болжамды модельдерді сипаттаймыз. Модельдер қолайлы және қолайсыз нәтижелері бар науқастарды, әсіресе салыстырмалы түрде таңдалмаған бақылау зерттеулерінде жеткілікті түрде ажыратады. Бұл модельдер туыстарына күтілетін нәтижелер туралы нақты ақпарат беру, ми жарақатының ауырлығын сандық бағалау және жіктеу, клиникалық зерттеулерде коварианттарды стратификациялау және түзету, сондай-ақ медициналық көмектің сапасын бағалау үшін анықтамалық материал ретінде пайдалы болуы мүмкін. Бас миының екіншілік зақымдануы сақталған

науқастарға зерттеу барысында алынған ықтимал модификацияланатын предикторларды түзетуге мүмкіндігіміз бар.

Мидың екіншілік зақымдануын және нәтижесін болжаудың түпкілікті жеке модельдерін алу үшін барлық маңызды айнымалылар (S100 β , NSE, Лактат, Глюкоза, жас, rSO₂, AVDO₂(dext, sin), ЛДГ, GCS, ОАҚ) пропорционалды Соx тәуекелдері көп өлшемді талдауға енгізілді.

Аурудың қолайсыз нәтижесін болжаудың соңғы моделінде келесі предикторлар сай келді: AVDO₂(dext) >52% ОШ- 6,08(2,31-14,16), p<0,0001; AVDO₂ (sin) >52%, ОШ - 10,29 (95% СИ: 3,45-23,51), p<0,0001; лактат >3,3 ммоль / л - ОШ 4,11(95% СИ: 1,61-11,51), p=0,0060; S100 β >0,1 мкг/л ОШ 3,80-ге тең (95% СИ:1,63-8,73), p=0,0023; ОАҚ>169 мм.рт.ст. құжатталған ОШ 3,89 (95% СИ:1,28-8,48), p=0,0069; NSE>12,5 нг/мл - ОШ 2,62 (95% СИ:1,09-6,30), p=0,0319. Жалған R₂ Nagelkerke өлшемі бойынша алынған модельдің сенімділік өлшемі-627,3%; logLikelihood - 112,7.

Біз алған модельде кесу нүктесі 99,33%, AuROC қисығының ауданы- 0,915; сезімталдық - 89,77%; арнамалылығы - 78,91%; NPV - 91,82%; PPV - 74,53%. Модельдің сапасы аурухана деңгейінде қолайсыз нәтиже дамуының персональді қауіпін анықтауға мүмкіндік береді.

Мидың екіншілік зақымдануын болжаудың келесі моделі тәуелсіз айнымалыларды дәйекті түрде алып тастау арқылы алынды. Екінші қадамда айнымалы глюкоза алынып тасталды, үшінші қадамда - NSE, төртінші қадамда - жас және бесінші қадамда - pO₂. Соңғы модель 5-қадамда жасалды және келесі болжамдарды қамтыды:

S100 β ОШ - 3.089(95% СИ: 0.884-9.726), лактат ОШ =2.776 (95% СИ: 0.963-1.593), AVDO₂(dext.) ОШ = 11,250 (95% СИ: 1,047-1,191), AVDO₂(sin.) ОШ = 7,741 (95% СИ:1,029-1,178), ЛДГ ОШ=3,600 (95% СИ: 0,991-1,000), GCS ОШ=17,028 (95% СИ: 0,578-0,823). Математикалық модельдің сапасын бағалау модельге енгізілген барлық айнымалылардың тәуелді айнымалының дисперсиясына әсер ету үлесін көрсететін Найджелкерк анықтау коэффициентімен (R₂), сондай-ақ модельдің бастапқы деректермен қаншалықты сәйкес келетінін анықтауға мүмкіндік беретін Хосмер-Лемешовтың келісім критерийімен есептелді, бұл модельдің сапасын көрсетеді.

Біз әзірлеген қауіп факторларының коэффициенттері бар дербес математикалық модель мидың екіншілік зақымдануының дамуын және мидың жедел тамырлы және жарақаттық аурулары бар науқастарда аурудың нәтижесін жоғары ықтималдықпен болжауға мүмкіндік береді.

Алынған нәтижелер негізінде келесі **тұжырымдар** жасалды:

1. S100 β ОШ - 2,49(95% СИ: 1,71-3,64) және NSE ОШ - 2,48(95% СИ: 1,49-4,13) ми зақымдануларының жоғары нейро-спецификалық маркерлері 712,91-79,41% сезімталдығымен және 63,85-70,08% ерекшелігімен мидың қайталама зақымдануларын болжау және алдын алу және жіті тамырлық және жарақаттық зақымданулары бар науқастарда аурудың қолайсыз нәтижесі критерийлері ретінде қарастырылады.

2. Мидың оттегін жеткізу/тұтынудың арақатынасының төмендеуі - $rSO_2 < 48\%$ -ға, $AVDO_2 > 52\%$ -ға артуымен, ми метаболизмі маркерлерінің белсенділігі жоғары - ЛДГ ($\geq 273,0$) ОШ 2,79-дан (95% СИ: 1,74-4,48) және лактат ($\geq 3,3$) ОШ 3,58-ден (95% СИ: 2,32-5,53), GCS корреляциясы бар ОАҚ ≥ 169 сб.б.б ОШ - 5,86 (95% СИ: 3,82-9,00) ми тінінің гипоксиялық және ишемиялық зақымдануын куәландырады және мидың екіншілік зақымдануының ерте алдын-алу өлшемдері болып табылады.

3. Нейромаркерлерді, церебральды газ алмасуды, ми метаболизмін және гемодинамиканы кешенді бағалау негізінде мидың екіншілік зақымдануын және мидың жедел тамырлы және жарақаттық зақымдануы бар науқастарда аурудың нәтижесін болжау модельдері жасалды. Модельдің қысқаша мазмұны: - 2 LL-162.997; Кокс пен Снелл r -квадрат=0.454, R-Найджелкерке квадраты =0.612 (Nagelkerke); $\chi^2=131.834$. Модельдің ең жақсы болжамды мәні кесу нүктесі 99,33%, AuROC -0,915; Se - 89,77%; Sp - 78,91%; NPV - 91,82%; PPV-74,53%.

Практикалық ұсыныстар:

1. Церебральды маркерлер (S100 β , NSE) жедел нейропатологиясы бар науқастарда мидың екіншілік зақымдануын ерте диагностикалық бағалау үшін ұсынылуы мүмкін.

2. $AVDO_2$ жоғарылауымен церебральды газ алмасу маркерлерінің (rSO_2) белсенділігінің жоғарылауы, церебральды метаболизм (лактат, глюкоза және ЛДГ) жедел ми инсульттары мен жарақаттары бар науқастарда 85,3% өлім қаупі бар ми тінінің гипоксиялық зақымдануын көрсетеді.

3. Мидың екіншілік зақымдануымен байланысты қауіп факторларының коэффициенттері бар жеке математикалық модель аурудың нәтижесін болжауға мүмкіндік береді.

4. Мидың екіншілік зақымдануының немесе аурудың қолайсыз нәтижесінің дамуының жеке қаупінің математикалық моделінің калькуляторын ауруханаға түскен кезде науқастің электрондық медициналық картасына біріктіру ұсынылады. Қолайсыз нәтиженің жоғары коэффициенті бар науқастарға анықталған қауіп факторларын түзетудің жеке алдын алу шараларын қолдануға мүмкіндік береді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // *Semin Neurol.* – 2018. – Vol. 38, №2. – P. 208-211.
- 2 Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Жангалиева Д.Р. и др. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2017. – №4. – С. 126-129.
- 3 Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120, Issue 3. – P. 439-448.
- 4 Krishnamurthi R.V., Moran A.E. et al. Stroke Panel Experts Group. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease // *Neuroepidemiology.* – 2015. – Vol. 45, №3. – P. 190-202.
- 5 Аханов Г.Ж., Утеулиев Е.С., Дюсембеков Е.К. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2018. – №3. – С. 113-116.
- 6 Ng S.Y., Lee A.W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets // *Front Cell Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 528.
- 7 Рахимбаева Г.С., Арифджанов Ш.Х., Мирзоев Ж.Б. Вторичная ишемия мозга при геморрагических инсультах // *Вестник экстренной медицины.* – 2018. – №2. – С. 94-99.
- 8 Naranjo D., Arkuszewski M., Rudzinski W. et al. Brain ischemia in patients with intracranial hemorrhage: pathophysiological reasoning for aggressive diagnostic management // *Neuroradiol J.* – 2013. – Vol. 26, №6. – P. 610-628.
- 9 Busch D.R., Balu R., Baker W.B. et al. Detection of Brain Hypoxia Based on Noninvasive Optical Monitoring of Cerebral Blood Flow with Diffuse Correlation Spectroscopy // *Neurocrit Care.* – 2019. – Vol. 30, №1. – P. 72-80.
- 10 Cash A., Theus M.H. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Traumatic Brain Injury // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, №9. – P. 3344.
- 11 Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции // *Нервные болезни.* – 2021. – №1. – С. 18-26.
- 12 Bharosay A., Bharosay V.V., Saxena K. et al. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke // *Indian J Clin Biochem.* – 2018. – Vol. 33, №2. – P. 178-183.
- 13 Forti R.M., Katsurayama M., Menko J. et al. Real-Time Non-invasive Assessment of Cerebral Hemodynamics With Diffuse Optical Spectroscopies in a Neuro Intensive Care Unit: An Observational Case Study // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – P. 147-1-147-8.
- 14 Петриков С.С., Крылов В.В. Вторичные повреждения головного мозга у больных с внутричерепными кровоизлияниями // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2011. – Т. 5, №1. – С. 44-51.
- 15 Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Петриков С.С. и др. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме

часть 2. Принципы коррекции факторов вторичного повреждения мозга // Неотложная медицинская помощь. – 2012. – №2. – С. 59-65.

16 Cash A., Theus M.H. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Traumatic Brain Injury // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(9). – P. 3344-1-3344-27.

17 Zhang S., Tang H., Yu Y.N. et al. Optimal magnetic resonance perfusion thresholds identifying ischemic penumbra and infarct core: a Chinese population-based study // *CNS Neurosci Ther.* – 2015. – Vol. 21, №3. – P. 289-295.

18 Tang T.Y., Jiao Y., Cui Y. et al. Development and validation of a penumbra-based predictive model for thrombolysis outcome in acute ischemic stroke patients // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 35. – P. 251-259.

19 Takemoto-Kimura S., Suzuki K., Horigane S.I. et al. Calmodulin kinases: essential regulators in health and disease // *J Neurochem.* – 2017. – Vol. 141, №6. – P. 808-818.

20 Lindeman J.H., Wijermars L.G., Kostidis S. et al. Results of an explorative clinical evaluation suggest immediate and persistent post-reperfusion metabolic paralysis drives kidney ischemia reperfusion injury // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98, №6. – P. 1476-1488.

21 Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72, №3. – P. 355-362.

22 Агаджанян Е.Ф., Зарубина И.В. Фармакотерапия посттравматической церебрастении: зависимость от стратегии адаптивного поведения // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2009. – Т. 7, №3. – С. 3-23.

23 Rueda C.B., Llorente-Folch I., Traba J. et al. Glutamate excitotoxicity and Ca^{2+} -regulation of respiration: Role of the Ca^{2+} activated mitochondrial transporters (CaMCs) // *Biochim Biophys Acta.* – 2016. – Vol. 1857, №8. – P. 1158-1166.

24 Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2011. – Т. 5, №2. – С. 5-12.

25 Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // *Nature reviews Molecular cell biology.* – 2020. – Vol. 21. – P. 363-383.

26 Kloner R.A., King K.S. et al. No-reflow phenomenon in the heart and brain // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2018. – Vol. 315, №3. – P. 550-562.

27 Hammad A., Westacott L., Zaben M. The role of the complement system in traumatic brain injury: a review // *J Neuroinflammation.* – 2018. – Vol. 22, Issue15. – P. 24-1-24-15.

28 Li Y., Liu S. The Effect of Dexmedetomidine on Oxidative Stress Response Following Cerebral Ischemia-Reperfusion in Rats and the Expression of Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and S100B // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 867-873.

29 Lauritzen M., Strong A.J. 'Spreading depression of Leão' and its emerging relevance to acute brain injury in humans // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2017. – Vol. 37, Issue 5. – P. 1553-1570.

- 30 Peña I.D., Borlongan C., Shen G. et al. Strategies to Extend Thrombolytic Time Window for Ischemic Stroke Treatment: An Unmet Clinical Need // *J Stroke*. – 2017. – Vol. 19, №1. – P. 50-60.
- 31 Knecht T., Story J., Liu J. et al. Adjunctive Therapy Approaches for Ischemic Stroke: Innovations to Expand Time Window of Treatment // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18, Issue 12. – P. 2756-1-2756-18.
- 32 Dela Peña I.C., Yang S., Shen G. et al. Extension of Tissue Plasminogen Activator Treatment Window by Granulocyte-Colony Stimulating Factor in a Thromboembolic Rat Model of Stroke // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, Issue 6. – P. 1635-1-1635-12.
- 33 Kanazawa M., Takahashi T., Nishizawa M. et al. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke // *J Atheroscler Thromb*. – 2017. – Vol. 24, №3. – P. 240-253.
- 34 Hase Y., Horsburgh K., Ihara M. et al. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias // *J Neurochem*. – 2018. – Vol. 144, №5. – P. 617-633.
- 35 Wallace E.J., Mathias J.L., Ward L. et al. A fixel-based analysis of micro- and macro-structural changes to white matter following adult traumatic brain injury // *Hum Brain Mapp*. – 2020. – Vol. 41, №8. – P. 2187-2197.
- 36 Ramos-Cejudo J., Wisniewski T., Marmar C. et al. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 28. – P. 21-30.
- 37 Goulay R., Mena Romo L., Hol E.M. et al. From Stroke to Dementia: a Comprehensive Review Exposing Tight Interactions Between Stroke and Amyloid- β Formation // *Transl Stroke Res*. – 2020. – Vol. 11, №4. – P. 601-614.
- 38 Qin C., Zhou L.Q., Ma X.T. et al. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke // *Neurosci Bull*. – 2019. – Vol. 35, №5. – P. 921-933.
- 39 Frati A., Cerretani D., Fiaschi A.I. et al. Diffuse Axonal Injury and Oxidative Stress: A Comprehensive Review // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18, Issue 12. – P. 2600-1-2600-20.
- 40 Fu X., Zhou G., Zhuang J. et al. White Matter Injury After Intracerebral Hemorrhage // *Front Neurol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 562090-1-562090-12.
- 41 Scott G., Ramlackhansingh A.F. et al. Amyloid pathology and axonal injury after brain trauma // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, Issue 9. – P. 821-828.
- 42 Santacruz C.A., Vincent J.L. Bader A. et al. Association of cerebrospinal fluid protein biomarkers with outcomes in patients with traumatic and non-traumatic acute brain injury: systematic review of the literature // *Crit Care*. – 2021. – Vol. 25, Issue 1. – P. 278-1-278-14.
- 43 Wegner S., Uhlemann R., Boujon V. et al. Endothelial Cell-Specific Transcriptome Reveals Signature of Chronic Stress Related to Worse Outcome After Mild Transient Brain Ischemia in Mice // *Mol Neurobiol*. – 2020. – Vol. 57, №3. – P. 1446-1458.

- 44 Robinson B.D., Tharakan B., Lomas A. et al. Exploring blood-brain barrier hyperpermeability and potential biomarkers in traumatic brain injury // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2020. – Vol. 33, №2. – P. 199-204.
- 45 Zhu J., Li X., Yin J. et al. Glycocalyx degradation leads to blood-brain barrier dysfunction and brain edema after asphyxia cardiac arrest in rats // J Cereb Blood Flow Metab. – 2018. – Vol. 38, №11. – P. 1979-1992.
- 46 Yang C., Hawkins K.E., Doré S. et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke // Am J Physiol Cell Physiol. – 2019. – Vol. 316, №2. – P. 135-153.
- 47 Abdullahi W., Tripathi D., Ronaldson P.T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection // Am J Physiol Cell Physiol. – 2018. – Vol. 315, №3. – P. 343-356.
- 48 Kiyatkin E.A., Sharma H.S. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature // Neuroscience. – 2009. – Vol. 161, №3. – P. 926-939.
- 49 van Vliet E.A., Ndoe-Ekane X.E., Lehto L.J. et al. Long-lasting blood-brain barrier dysfunction and neuroinflammation after traumatic brain injury // Neurobiol Dis. – 2020. – Vol. 145. – P. 105080-105083.
- 50 Lykke K., Assentoft M., Hørlyck S. et al. Evaluating the involvement of cerebral microvascular endothelial Na⁺/K⁺-ATPase and Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co-transporter in electrolyte fluxes in an in vitro blood-brain barrier model of dehydration // J Cereb Blood Flow Metab. – 2019. – Vol. 39, №3. – P. 497-512.
- 51 Rueda C.B., Llorente-Folch I., Traba J. et al. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) // Biochim Biophys Acta. – 2016. – Vol. 1857, №8. – P. 1158-1166.
- 52 Zhou X., Chen H., Wang L. et al. Mitochondrial Dynamics: A Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke // Front Aging Neurosci. – 2021. – Vol. 13. – P. 721428-1-721428-14.
- 53 Duan X., Wen Z., Shen H. et al. Intracerebral Hemorrhage, Oxidative Stress, and Antioxidant Therapy // Oxid Med Cell Longev. – 2016. – Vol. 1. – P. 1-17.
- 54 Klyushnik T.P., Otman I.N., Chukanova A.S. et al. The dynamics of markers of apoptosis in the acute period of ischemic stroke // Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018. – Vol. 118, №9. – P. 26-31.
- 55 Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патофизиологические механизмы вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме // Неврологический журнал. – 2013. – Т. 18, №4. – С. 4-7.
- 56 Shao A., Lin D., Wang L. et al. Oxidative Stress at the Crossroads of Aging, Stroke and Depression // Aging Dis. – 2020. – Vol. 11, №6. – P. 1537-1566.
- 57 Palmieri M., Frati A., Santoro A. et al. Diffuse Axonal Injury: Clinical Prognostic Factors, Molecular Experimental Models and the Impact of the Trauma Related Oxidative Stress. An Extensive Review Concerning Milestones and Advances. // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, Issue 19. – P. 10865-1-10865-14.
- 58 Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V. et al. Neuronal Cell Death // Physiol Rev. – 2018. – Vol. 98, №2. – P. 813-880.

59 Jiang W., Jin P., Wei W. et al. Apoptosis in cerebrospinal fluid as outcome predictors in severe traumatic brain injury: An observational study // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, Issue 26. – P. 1-4.

60 Danielsson O., Häggqvist B., Grönroft L. et al. Apoptosis in idiopathic inflammatory myopathies with partial invasion; a role for CD8+ cytotoxic T cells? // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, Issue 9. – P. e0239176-1-e0239176-18.

61 Liu W., Chen X., Zhang Y. Effects of microRNA-21 and microRNA-24 inhibitors on neuronal apoptosis in ischemic stroke // *Am J Transl Res*. – 2016. – Vol. 8, №7. – P. 79-87.

62 McGinn M.J., Kelley B.J., Akinyi L. et al. Biochemical, Structural, and Biomarker Evidence for Calpain-Mediated Cytoskeletal Change After Diffuse Brain Injury Uncomplicated by Contusion // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2009. – Vol. 68, Issue 3. – P. 241-249.

63 Jassam Y.N., Izzy S. et al. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift // *Neuron*. – 2017. – Vol. 95, №6. – P. 1246-1265.

64 Simon D.W., McGeachy M.J., Bayır H. et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury // *Nat Rev Neurol*. – 2017. – Vol. 13, №3 – P. 171-191.

65 Muccigrosso M.M., Ford J., Benner B. et al. Cognitive deficits develop 1month after diffuse brain injury and are exaggerated by microglia-associated reactivity to peripheral immune challenge // *Brain Behav Immun*. – 2016. – Vol. 54. – P. 95-109.

66 Ruhnau J., Schulze J., Dressel A., Vogelgesang A. Thrombosis, Neuroinflammation, and Poststroke Infection: The Multifaceted Role of Neutrophils in Stroke // *J Immunol Res*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5140679-1-5140679-7.

67 Shoamanesh A., Preis S.R., Beiser A.S. et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, №8. – P. 825-832.

68 Wang A., Quan K., Tian X. et al. Leukocyte subtypes and adverse clinical outcomes in patients with acute ischemic cerebrovascular events // *Ann Transl Med*. – 2021. – Vol. 9, Issue 9. – P. 748-1-748-20.

69 Chiu C.C., Liao Y.E., Yang L.Y. et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury // *J Neurosci Methods*. – 2016. – Vol. 272. – P. 38-49.

70 Witcher K.G., Bray C.E., Chunchai T. et al. Traumatic Brain Injury Causes Chronic Cortical Inflammation and Neuronal Dysfunction Mediated by Microglia // *J Neurosci*. – 2021. – Vol. 41, №7. – P. 1597-1616.

71 Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В. и др. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто тромбоцитарного гемостаза при черепно мозговой травме // *Общая реаниматология*. – 2016. – Т. 12, №5. – С. 42-51.

72 Wu Q.J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection // *Mol Brain*. – 2018. – Vol. 11, Issue 1. – P. 15-1-15-14.

73 Nichols J., Perez R., Wu C. et al. Traumatic brain injury induces rapid enhancement of cortical excitability in juvenile rats // *CNS Neurosci Ther.* – 2015. – Vol. 21, №2. – P. 193-203.

74 Wijanarko F., Alifianto U., Setyono H. et al. S100 β protein levels as a parameter to assess the clinical development of adult patients with mild traumatic brain injury in Dr. Moewardi Public Hospital, Surakarta // *Surg Neurol Int.* – 2021. – Vol. 12, Issue 342. – P. 1-5.

75 Mercier E., Boutin A., Shemilt M. et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ Open.* – 2016. – Vol. 4, №3. – P. e371-e382.

76 Kang C., Jeong W., Park J.S. et al. Comparison of Prognostic Performance between Neuron-Specific Enolase and S100 Calcium-Binding Protein B Obtained from the Cerebrospinal Fluid of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors Who Underwent Targeted Temperature Management // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, Issue 7. – P. 1531-1-1531-12.

77 Rezaei O., Pakdaman H., Gharehgozli K. et al. S100 B: A new concept in neurocritical care // *Iran J Neurol.* – 2017. – Vol. 16, №2. – P. 83-89.

78 Серикова И.Ю., Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И. Лабораторные маркеры отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков // *Медицина и образование в Сибири.* – 2013. – №2. – С. 21-27.

79 Клименко Л.Л. и др. Класс нейроспецифических белков s100 и металлолигандный гомеостаз в этиопатогенезе ишемического инсульта: обзор литературы // *Микроэлементы в медицине.* – 2019. – Т. 20, №4. – С. 3-13.

80 Ценципер Л.М. и др. Биомаркеры повреждения головного мозга при чмт – возможности и перспективы // *Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова.* – 2018. – Т. 10, №2. – С. 79-86.

81 Фатеева В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117, №4. – С. 107-110.

82 Усманова Д.Д. Роль нейротрофических факторов в патогенезе хронической ишемии мозга // *Медицинские новости.* – 2015. – №9. – С. 66-67.

83 Белошицкий В.В., Кобылецкий О.Я. Возможности биохимических биомаркеров как средство прогнозирования течения черепно-мозговой травмы // *Ukrainian Neurosurgical Journal.* – 2015. – №1. – С. 4-15.

84 Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение // *Неврологический журнал.* – 2012. – Т. 17, №1. – С. 37-42.

85 Елифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А. и др. Прогностическое значение белка S100, нейронспецифической енолазы, эндотелина в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы // *Медицина неотложных состояний.* – 2013. – №3(50). – С. 85-90.

86 Galyautdinov G.S., Lonkin M.A. New therapeutic possibilities at cognitive lesions of patients with chronic heart failure // *Neurology Bulletin*. – 2016. – Vol. 48, №3. – P. 63-69.

87 Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю. Изменения содержания нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2010. – Т. 9, №4. – С. 38-43.

88 Нерянова Ю.Н. Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта // *Запорожский медицинский журнал*. – 2014. – №6(87). – С. 48-51.

89 Galyautdinov G.S., Lonkin M.A. New therapeutic possibilities at cognitive lesions of patients with chronic heart failure // *Neurology Bulletin*. – 2016. – Vol. 48, №3. – P. 63-69.

90 Батурич В.А., Можейко Р.А., Ермаков С.В. и др. Динамические изменения титра аутоантител к протеину S-100 в крови наукасов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2017. – Т. 12, №2. – С. 213-214.

91 Ермаков С.В., Можейко Р.А., Батурич В.А. и др. Уровень аутоантител к белку S-100 - возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения // *Вестник современной клинической медицины*. – 2018. – Т. 11, №6. – С. 11-15.

92 Ефимов А.А. и др. Диффузное аксональное повреждение мозга с судебнo-медицинских позиций // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – №5. – С. 142-154.

93 Дербенёва О.А. Клиническая значимость протеина S100 как маркера острого церебрального повреждения // *Медицина и образование в Сибири*. – 2013. – №2. – С. 14-20.

94 Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е. и др. Сравнительная характеристика содержания кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте // *Общая реаниматология*. – 2021. – Т. 17, №5. – С. 23-34.

95 Иванова М.Ф., Евтушенко С.К., Евтушенко И.С. Особенности консервативной терапии черепно-мозговых травм в остром и отдаленном периодах (лекция) // *Международный неврологический журнал*. – 2015. – №2. – С. 76-80.

96 Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – №5 – С. 206-206.

97 Приходько А.М., Киртбая А.Р., Романов А.Ю. и др. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 70-76.

98 Выгодчикова Г.Ю. и др. Иммуноцитохимическая диагностика состояния нервной ткани у наукасов с травматическими очаговыми

повреждениями головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С. 317-322.

99 Спирин Н.Н., Никанорова Т.Ю. Полинейропатия у наукасов с заболеваниями щитовидной железы // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, №4. – С. 26-30.

100 Барышников А.Ю., Голубцова Н.В., Бурова О.С. и др. Экспрессия антигена CD44 у больных метастатической меланомой кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – №4. – С. 17-20.

101 Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А. и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, №6. – С. 694-703.

102 Маркова Т.Г., Брагина Н.В., Горбачёв В.И. Прогнозирование неврологического исхода у наукасов с постреанимационной болезнью // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – №3. – С. 72-78.

103 Габдуллин М.М., Митракова Н.Н., Коптина А.В. Исследование нейроглиального белка S100b для ранней диагностики синдрома жировой эмболии // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, №3. – С. 33-36.

104 Thelin E.P., Nelson D.W., Bellander B.M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury // Acta neurochirurgica. – 2017. – Vol. 159, №2. – P. 209-225.

105 Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. – 2014. – №2. – С. 83-91.

106 Thelin E., Al Nimer F., Frostell A. et al. A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury // J Neurotrauma. – 2019. – Vol. 36, Issue 20. – P. 2850-2862.

107 Chaudhari N., Talwar P. et al. CDDO and ATRA Instigate Differentiation of IMR32 Human Neuroblastoma Cells // Front Mol Neurosci. – 2017. – Vol. 10. – P. 310-326.

108 Chi Y.L. et al. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2017. – Vol. 21, №6. – P. 1346-1354.

109 Hong S.K., Kim J.H. et al. Autophagy sensitivity of neuroendocrine lung tumor cells // Int J Oncol. – 2013. – Vol. 43, Issue 6. – P. 2031-2038.

110 Xu C.M., Luo Y.L., Li S. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases // Biosci Rep. – 2019. – Vol. 39, Issue 11. – P. BSR20192732-1-BSR20192732-16.

111 Hagemeyer S., Romão M.A., Cristóvão J.S. et al. Distribution and Relative Abundance of S100 Proteins in the Brain of the APP23 Alzheimer's Disease Model Mice // Front Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 640-1-640-10.

112 Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S. et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term

ischemic stroke prognosis // *J Physiol Pharmacol.* – 2019. – Vol. 70, Issue 2. – P. 209-217.

113 Anderson B.J., Reilly J.P., Shashaty M.S. et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis // *J Crit Care.* – 2016. – Vol. 36. – P. 18-23.

114 Cheng F., Yuan Q., Yang J. et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, Issue 9. – P. e106680-1e106680-15.

115 Mattos J.D., Campos M.O., Rocha M.P. et al. Human brain blood flow and metabolism during isocapnic hyperoxia: the role of reactive oxygen species // *J Physiol.* – 2019. – Vol. 597, Issue 3. – P. 741-755.

116 Czupryna P., Grygorczuk S., Pancewicz S. et al. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis // *Brain Behav.* – 2018. – Vol. 8, Issue 12. – P. 1-9.

117 Lindblad C., Nelson D.W., Zeiler F.A. et al. Influence of Blood-Brain Barrier Integrity on Brain Protein Biomarker Clearance in Severe Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Prospective Study // *J Neurotrauma.* – 2020. – Vol. 37, №12. – P. 1381-1391.

118 Zhang L., Yu Y., Xue J. et al. Effect of Deliberate Hypotension on Regional Cerebral Oxygen Saturation During Functional Endoscopic Sinus Surgery: A Randomized Controlled Trial // *Front Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 681471-1-681471-9.

119 Barud M., Dabrowski W., Siwicka-Gieroba D. et al. Usefulness of Cerebral Oximetry in TBI by NIRS // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, Issue 13. – P. 2938-1-2938-9.

120 Weaver J.M., Liu K.J. In vivo electron paramagnetic resonance oximetry and applications in the brain // *Med Gas Res.* – 2017. – Vol. 7, Issue 1. – P. 56-67.

121 Dixon B., MacLeod D.B. Assessment of a Non Invasive Brain Oximeter in Volunteers Undergoing Acute Hypoxia // *Med Devices (Auckl).* – 2020. – Vol. 13. – P. 183-194.

122 Miller M.A., Dukkipati S.R., Mitnacht A.J. et al. Activation and entrainment mapping of hemodynamically unstable ventricular tachycardia using a percutaneous left ventricular assist device // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, №13. – P. 1363-1371.

123 Vos J.J., Ellermann S.F., Scheeren T.L. Journal of Clinical Monitoring and Computing 2017/2018 end of year summary: monitoring-and provocation-of the microcirculation and tissue oxygenation // *J Clin Monit Comput.* – 2019. – Vol. 33, №2. – P. 201-209.

124 Adatia K., Geocadin R.G., Healy R. et al. Effect of Body Temperature on Cerebral Autoregulation in Acutely Comatose Neurocritically Ill Patients // *Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 46, №8. – P. e733-e741.

125 Naftalovich R., Pantin E.J., Denny J.T. Cerebral Oximetry Decrease After External Carotid Clamping with Normal Electroencephalography and No Change

After Internal Carotid Clamping // A A Case Rep. – 2015. – Vol. 5, №12. – P. 216-218.

126 Евсюкова И.И. Церебральная оксиметрия в неонатологии // Педиатр. – 2017. – Т. 8, №4. – С. 86-91.

127 Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Церебральная оксиметрия в кардиохирургии // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, №2. – С. 67-73.

128 Rocha-Neves J.P., Pereira-Macedo J., Moreira A.L. et al. Efficacy of near-infrared spectroscopy cerebral oximetry on detection of critical cerebral perfusion during carotid endarterectomy under regional anesthesia // Vasa. – 2020. – Vol. 49, №5. – P. 367-374.

129 Ševerdija E.E., Vranken N.P., Teerenstra S. et al. Impact of Intraoperative Events on Cerebral Tissue Oximetry in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass // J Extra Corpor Technol. – 2015. – Vol. 47, №1. – P. 32-37.

130 Steppan J., Hogue C.W. Jr. Cerebral and tissue oximetry // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2014. – Vol. 28, Issue 4. – P. 429-439.

131 Vavilala M.S., Lee L.A., Lam A.M. Cerebral blood flow and vascular physiology // Anesthesiology Clinics of North America. – 2002. – Vol. 20, №2. – P. 247-264.

132 Banaji M., Tachtsidis I., Delpy D. et al. A physiological model of cerebral blood flow control // Math Biosci. – 2005. – Vol. 194, №2. – P. 125-173.

133 Armstead W.M. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation // Anesthesiol Clin. – 2016. – Vol. 34, №3. – P. 465-477.

134. Ogoh S. Cerebral blood flow regulation during hypoxia // Exp Physiol. – 2015. – Vol. 100, №2. – P. 109-110.

135 Karmen N.B., Moroz V.V., Maevsky E.I. Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (Part 1) // Obshchaya Reanimatologiya. – 2011. – Vol. 7, Issue 4. – P. 56-59.

136 Livanov G.A., Kalmanson M.L., Batotsyrenov B.V. et al. Farmakologicheskaya korraktsiya posledstviy gipoksii u bolnykh v toksicheskoi kome vsledstvie ostrykh otravlenii yadami neirotrpnogo deistviya. [Drug correction of hypoxia aftereffects in patients with toxic coma caused by acute neutropic poisoning] // Anesteziologiya i Reanimatologiya. – 2002. – Vol. 2. – P. 14-17.

137 Stefánsson E., Olafsdottir O.B., Eliasdottir T.S. et al. Retinal oximetry: Metabolic imaging for diseases of the retina and brain // Prog Retin Eye Res. – 2019. – Vol. 70. – P. 1-22.

138 Olafsdottir O.B., Saevarsdottir H.S., Hardarson S.H. et al. Retinal oxygen metabolism in patients with mild cognitive impairment // Alzheimers Dement (Amst). – 2018. – Vol. 10. – P. 340-345.

139 Eliasdottir T.S., Bragason D., Hardarson S.H. et al. Retinal oximetry measures systemic hypoxia in central nervous system vessels in chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, Issue 3. – P. e0174026-1-e0174026-12.

140 Stefánsson E., Olafsdottir O.B., Einarsdottir A.B. et al. Retinal Oximetry Discovers Novel Biomarkers in Retinal and Brain Diseases // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2017. – Vol. 58, Issue 6. – P. BIO227-BIO233.

141 De Cort S.C., Innes J.A., Barstow T.J. et al. Cardiac output, oxygen consumption and arteriovenous oxygen difference following a sudden rise in exercise level in humans // *J Physiol.* – 1991. – Vol. 441. – P. 501-512.

142 Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы // *Волгоградский научно-медицинский журнал.* – 2013. – №3. – С. 10-20.

143 Селиверстов П.А., Шапкин Ю.Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // *Современные технологии в медицине.* – 2017. – Т. 9, №2. – С. 207-218.

144 Семенов А.В., Семенова Ю.А. Прогнозирование летального исхода у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой // *Скорая медицинская помощь.* – 2016. – Т. 17, №4. – С. 26-32.

145 Черний Т.В., Андропова И.А., Черний В.И. и др. Прогнозирование исхода тяжелой черепно-мозговой травмы // *Медицина неотложных состояний.* – 2020. – Т. 16, №5. – С. 87-94.

146 Дзяк Л.А., Зозуля О.А. Поэтапная модель прогноза исходов тяжелой черепно-мозговой травмы // *Медицина неотложных состояний.* – 2016. – №4. – С. 79-83.

147 Семенов А.В., Сороковиков В.А. Шкалы оценки тяжести и прогнозирования исхода травм // *Политравма.* – 2016. – №2. – С. 80-90.

148 Чепкий Л.П., Минов С.В., Чернышов В.И. Патогенез, клиника, прогнозирование и профилактика полиорганной недостаточности при черепно-мозговой травме // *Ukrainian Neurosurgical Journal.* – 2011. – №2. – С. 56-59.

149 Масалитин И.Н. Гендерные особенности черепно-мозговой травмы *Актуальні проблеми сучасної медицини // Вісник української медичної стоматологічної академії.* – 2017. – Т. 17, №1. – С. 148-152.

150 Гришанова Т.Г., Будаев А.В., Григорьев Е.В. и др. Патогенез, маркеры повреждения головного мозга и интегральные оценки состояния больных при тяжелых сочетанных травмах // *Медицина в Кузбассе.* – 2010. – №3. – С. 3-8.

151 Нассар А.Н., Мадай Д.Ю. Объективная оценка тяжести сочетанной черепно-лицевой травмы (обзор) // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2020. – Т. 27, №5. – С. 144-162.

152 Кобылецкий О.Я., Бельская Л.Н., Шевага В.Н. и др. Оценка сывороточной концентрации убиквитин-С-концевой гидролазы L1 как предиктора последствий тяжелой черепно-мозговой травмы // *Ukrainian Neurosurgical Journal.* – 2017. – №1. – С. 24-32.

153 Maeda Y., Ichikawa R., Misawa J. et al. External validation of the TRISS, CRASH, and IMPACT prognostic models in severe traumatic brain injury in Japan // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, Issue 8. – P. e0221791-1-e0221791-10.

154 Majdan M., Lingsma H.F., Nieboer D. et al. Performance of IMPACT, CRASH and Nijmegen models in predicting six month outcome of patients with severe or moderate TBI: an external validation study // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2014. – Vol. 22. – P. 68-1-68-10.

155 Maas A.I., Steyerberg E.W., Marmarou A. et al. IMPACT recommendations for improving the design and analysis of clinical trials in moderate to severe traumatic brain injury // *Neurotherapeutics.* – 2010. – Vol. 7, №1. – P. 127-134.

156 Moorthy D.K., Rajesh K., Priya S.M. et al. Prediction of Outcome Based on Trauma and Injury Severity Score, IMPACT and CRASH Prognostic Models in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury in the Elderly // *Asian J Neurosurg.* – 2021. – Vol. 16, №3. – P. 500-506.

157 Gao J., Zheng Z. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: a systematic review // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, №11. – P. 19881-19885.

158 Khaki D., Nietanen V., Corell A. et al. Selection of CT variables and prognostic models for outcome prediction in patients with traumatic brain injury // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2021. – Vol. 29, Issue 1. – P. 94-1-94-9.

159 Астахин А.В., Евлашева О.О., Левитан Б.Н. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазов медицинской практике // *Астраханский медицинский журнал.* – 2016. – Т. 11, №4. – С. 9-17.

160 Tokshilykova A.B., Sarkulova Z.N., Kabdrakhmanova G.B. et al. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies // *J Mol Neurosci.* – 2020. – Vol. 70. – P. 1267-1273.

161 Glushakova O.Y., Glushakov A.V., Miller E.R. et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units // *Brain Circ.* – 2016. – Vol. 2, Issue 1. – P. 28-47.

162 Ералина С.Н., Пугач О.М., Тобулбаева А.А. и др. Мониторинг исследования маркеров повреждения мозга белка S-100 и нейроспецифической енолазы (NSE) для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы // *Медицина и экология.* – 2010. – №3. – С. 159-163.

163 Onatsu J., Vanninen R. et al. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events // *In Vivo.* – 2020. – Vol. 34, №5. – P. 2577-2586.

164 Abboud T., Mende K.C., Jung R. et al. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 108. – P. 669-675.

165 Lai P.M., Du R. Association between S100B Levels and Long-Term Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Pooled Analysis // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, Issue 3. – P. 1-10.

166 Slavoaca D., Birlu C., Stan A. et al. Prediction of Neurocognitive Outcome after Moderate-Severe Traumatic Brain Injury Using Serum Neuron-Specific Enolase and S100 biomarkers // *J Med Life.* – 2020. – Vol. 13, Issue 3. – P. 306-313..

167 Yoon S.M., Choi Y.J., Kim H.J. et al. Prognostic value of serum s100 protein by elecsys s100 immunoassay in patients with spontaneous subarachnoid and intracerebral hemorrhages // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2008. – Vol. 44, №5. – P. 308-313.

168 Yin W., Weng S., Lai S. et al. GCS score combined with CT score and serum S100B protein level Can evaluate severity and early prognosis of acute traumatic brain injury // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2021. – Vol. 41, №4. – P. 543-548.

169 Shakeri M., Mahdkhah A., Panahi F. S100B Protein as a Post-traumatic Biomarker for Prediction of Brain Death in Association With Patient Outcomes // *Arch Trauma Res.* – 2013. – Vol. 2, №2. – P. 76-80.

170 Kedziora J., Burzynska M., Gozdzik W. et al. Biomarkers of Neurological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as Early Predictors at Discharge from an Intensive Care Unit // *Neurocrit Care.* – 2021. – Vol. 34, №3. – P. 856-866.

171 Koliass A.G., Guilfoyle M.R., Helmy A. et al. Traumatic brain injury in adults // *Pract Neurol.* – 2013. – Vol. 13, №4. – P. 228-235.

172 Yum S.K. et al. Changes in lactate dehydrogenase are associated with central gray matter lesions in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, №10. – P. 1177-1181.

173 Godoy D.A., Lubillo S., Rabinstein A.A. Pathophysiology and Management of Intracranial Hypertension and Tissue Brain Hypoxia After Severe Traumatic Brain Injury: An Integrative Approach // *Neurosurg Clin N Am.* – 2018. – Vol. 29, №2. – P. 195-212.

174 Reddy A.J., Lam S.W., Bauer S.R. et al. Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies // *Cleve Clin J Med.* – 2015. – Vol. 82, №9. – P. 615-624.

175 Vincent J.L. et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20, Issue 1. – P. 257-1-257-14.

176 De Dombal F.T. et al. Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain // *Br Med J.* – 1972. – Vol. 2, №5804. – P. 9-13.

177 Frankel M., Fan L., Yeatts S.D. et al. Association of Very Early Serum Levels of S100B, Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and Spectrin Breakdown Product with Outcome in ProTECT III // *J Neurotrauma.* – 2019. – Vol. 36, Issue 20. – P. 2863-2871..

178 Yuh E.L., Jain S., Sun X. et al. Pathological Computed Tomography Features Associated With Adverse Outcomes After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study With External Validation in CENTER-TBI // *JAMA Neurol.* – 2021. – Vol. 78, Issue 9. – P. 1137-1148.

179 Lanzillo B., Piscoquito G., Marcuccio L. et al. Prognosis of severe acquired brain injury: Short and long-term outcome determinants and their potential clinical relevance after rehabilitation. A comprehensive approach to analyze cohort studies // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, Issue 9. – P. e0216507-1- e0216507-17.

180 Anderson T.N., Hwang J., Munar M. et al. Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2020. – Vol. 89, №1. – P. 80-86.

181 Ritter A.C., Wagner A.K., Szaflarski J.P. et al. Prognostic models for predicting posttraumatic seizures during acute hospitalization, and at 1 and 2 years following traumatic brain injury // *Epilepsia.* – 2016. – Vol. 57, №9. – P. 1503-1514.

182 Li X., Lü C., Wang J. et al. Establishment and validation of a model for brain injury state evaluation and prognosis prediction // *Chin J Traumatol.* – 2020. – Vol. 23, №5. – P. 284-289.

183 Toth D., Tamas A., Reglodi D. The Neuroprotective and Biomarker Potential of PACAP in Human Traumatic Brain Injury // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, Issue 3. – P. 827-1-827-11.

184 Ercole A., Thelin E.P., Holst A. et al. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury // *BMC Neurol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 93-1-93-8.

185 Lin C., Zhao X., Sun H. Analysis on the risk factors of intracranial infection secondary to traumatic brain injury // *Chin J Traumatol.* – 2015. – Vol. 18, №2. – P. 81-83.

186 Rubin M.L., Yamal J.M., Chan W. et al. Prognosis of Six-Month Glasgow Outcome Scale in Severe Traumatic Brain Injury Using Hospital Admission Characteristics, Injury Severity Characteristics, and Physiological Monitoring during the First Day Post-Injury // *J Neurotrauma.* – 2019. – Vol. 36, №16. – P. 2417-2422.

187 Mahmood A., Roberts I., Shakur H. A nested mechanistic sub-study into the effect of tranexamic acid versus placebo on intracranial haemorrhage and cerebral ischaemia in isolated traumatic brain injury: study protocol for a randomised controlled trial (CRASH-3 Trial Intracranial Bleeding Mechanistic Sub-Study [CRASH-3 IBMS]) // *Trials.* – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 330-1-330-13.

188 Mahmood A., Roberts I., Shakur-Still H. A nested randomised trial of the effect of tranexamic acid on intracranial haemorrhage and infarction in traumatic brain injury (CRASH-3 trial intracranial bleeding mechanistic study): Statistical analysis plan // *Wellcome Open Res.* – 2019. – Vol. 3. – P. 99-1-99-25.

189 Fuller G.W., Ransom J., Mandrekar J. et al. Long-Term Survival Following Traumatic Brain Injury: A Population-Based Parametric Survival Analysis // *Neuroepidemiology.* – 2016. – Vol. 47, №1. – P. 1-10.

190 Mollayeva T., Hurst M., Chan V. et al. Pre-injury health status and excess mortality in persons with traumatic brain injury: A decade-long historical cohort study // *Prev Med.* – 2020. – Vol. Vol. 139. – P. 106213-1-106213-22.

191 Pattharanitima P., Thongprayoon C., Petnak T. et al. Machine Learning Consensus Clustering Approach for Patients with Lactic Acidosis in Intensive Care Units // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11, Issue 11. – P. 1132-1-1132-15.

192 Filho R.R., Rocha L.L., Corrêa T.D. et al. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis-Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study // *Shock.* – 2016. – Vol. 46, Issue 5. – P. 480-485.

193 Schork A., Moll K., Haap M. et al. Course of lactate, pH and base excess for prediction of mortality in medical intensive care patients // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, Issue 12. – P. e0261564-1-e0261564-12.

194 Борщикова Т.И. и др. Нарушения антиоксидантного статуса у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – №12-5. – С. 645-646.

195 González-Quevedo A. et al. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension // Journal of the neurological sciences. – 2016. – Vol. 363. – P. 158-163.

196 Pilar D., Jose A.S., Esteban S. et al. Plasma S100B Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2837-2839.

197 Yum S.K. et al. Changes in lactate dehydrogenase are associated with central gray matter lesions in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Vol. 30, Issue 10. – P. 1177-1181.

198 Bellander B.M., Olafsson I.H., Ghatan P.H. et al. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B // Acta Neurochir. – 2011. – Vol. 153. – P. 90-100.

199 Goyal A., Failla M.D., Niyonkuru C. et al. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury // J Neurotrauma. – 2013. – Vol. 30, Issue 11. – P. 946-957.

200 Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. и др. Вторичные факторы повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме // Российский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 23-28.

201 Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – Т. 4, №1. – С. 4-12.

202 Balestreri M., Czosnyka M., Steiner L.A. et al. Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? // Acta Neurochir. (Wien). – 2004. – Vol. 146, Issue 2. – P. 131-141.

203 Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // Nat. Med. – 2009. – Vol. 14, Issue 5. – P. 497-500.

204 Wang Q., van Hoecke M., Tang X.N. et al. Pyruvate protects against experimental stroke via an anti-inflammatory mechanism // Neurobiol Dis. – 2009. – Vol. 36, Issue 1. – P. 223-231.

205 Summy Long J.Y., Hu S. Peripheral osmotic stimulation inhibits the brain's innate immune response to microdialysis of acidic perfusion fluid adjacent to supraoptic nucleus // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 297, Issue 5. – P. R1532-R1545.

206 Mangia S., Simpson I.A., Vannucci S.J. et al. The in vivo neurotoxicity of astrocyte lactate shuttle in human brain: evidence from modeling of

measured lactate levels during visual stimulation // *J. Neurochem.* – 2009. – Vol. 109, Suppl 1. – P. 55-62.

207 Magistretti P.J., Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule // *Nat Rev Neurosci.* – 2018. – Vol. 19, Issue 4. – P. 235-249.

208 Venkatesan M., Smith R.P., Balasubramanian S. et al. Serum lactate as a marker of mortality in patients with hip fracture: A prospective study // *Injury.* – 2015. – Vol. 46, Issue 11. – P. 2201-2205.

209 Ouellet J.F., Roberts D.J., Tiruta C. et al. Admission base deficit and lactate levels in Canadian patients with blunt trauma: are they useful markers of mortality? // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – Vol. 72, Issue 6. – P. 1532-1535.

210 Badjatia N., Carney N., Crocco T.J. et al. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury 2nd edition // *Prehosp Emerg Care.* – 2008. – Vol. 12, Suppl 1. – P. S1-52.

ҚОСЫМША А

Авторлық куәлік

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК
2020 ЖЫЛҒЫ «2» МАУСЫМ № 10456

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ТОҚШИ ТЫКОВА АЙНУР БИСЕНБАЕВНА, САРКУЛОВА ЖАНСТУ НУҚИНОВНА,
КАБДРАХМАНОВА ГУЛЬНАР БАЯНОВНА, УТЕПКАЛИЕВА АЙГУЛЬ ПАЗЫЛБЕКОВНА, ТЛЕУОВА
АРЗИХИЯ СЕЙЛХАНОВНА, САТЕНОВ ЖУСУПБЕК ҚУАНЫШЕВИЧ**

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ**

Объектінің атауы: **Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales In Patients with
Acute Neuropathologies**

Объектіні жасаған күні: **29.04.2020**





Құжат түпнұсқарының <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП Куантыров Е.С.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2020 жылғы «2» маусым № 10487

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ТОҚШЕЛЫКОВА АЙНУР БИСЕНБАЕВНА, САРКУЛОВА ЖАНСТУ НУКИНОВНА, ЖИЕНАЛИН
РУСЛАН НУРБАЕВИЧ, САРБАЕВА АЙНАГУЛЬ МУРАТОВНА, ҚАБДРАХМАНОВА ГУЛЬНАР
БАЯНОВНА, УТЕШКАЛИНЕВА АЙГУЛЬ ПАЗЫЛБЕКОВНА, ТЛЕУОВА АРЗИХИЯ СЕЙЛХАНОВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ**

Объектінің атауы: **ИНСУЛЬТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ПНЕВМОНИЯ ДАМУЫНЫҢ КАУШ
ФАКТОРЛАРЫ**

Объектіні жасаған күні: **23.03.2020**



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Куантыров Е.С.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2021 жылғы «9» желтоқсан № 22285

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
САРКУЛОВА ЖАНСЛУ НУКИНОВНА, Тоқшылықова Айнур Бисенбаевна, Хамидулла Алима Абевна,
Утепқалиева Айгүль Пазылбековна, Аяганов Динмухамед Нурныязович, Саркулов Марат Нукинович

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ

Объектінің атауы: Establishing prognostic significance of hypoxia predictors in patients with acute cerebral pathology

Объектіні жасаған күні: 10.11.2021



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Абулкаиров Н.А.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

ҚУӘЛІК

2021 жылғы «13» желтоқсан № 22399

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ТОҚШИЛЫКОВА АЙНУР БИСЕНБАЕВНА, Саркулова Жансұлу Нукиновна, Сатенов Жусупбек
Куанышевиг, Саркулов Марат Нукинович, Тлеуова Арзилия Сейлхановна, Калиева Ботагоз Маратовна,
Даниярова Камила Ринатқызы

Авторлық құқық объектісі: **ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ**

Объектінің атауы: **Прогностическое значение уровняNSE в сыворотке крови как фактор плохого исхода при вторичных поражениях головного мозга**

Объектіні жасаған күні: **26.11.2021**



Құжат түпнұсқарлығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Куантыров

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ
ҚУӘЛІК**

2019 жылғы «28» қараша № 6726

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ТОҚШИЛЫҚОВА АЙНУР БИСЕНБАЕВНА, САРҚУЛОВА ЖАНСТУ ПУКИНОВНА, ЖИЕНА ДІН
РУСЛАН НУРБАЕВИЧ, УТЕПҚАЛІЕВА АЙГУЛЬ ПАЗЫЛБЕКОВНА, ДАРИН ДАУРЕН
БАКУЗАКОВИЧ**

Авторлық құқық объектісі: ғылыми туынды

Объектінің атауы: **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ НУТРИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПО
ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С
ГЕМОРАГИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ**

Объектіні жасаған күні: **01.07.2019**



Құжат тіркелуінің сайты <http://www.kazpatent.kz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е. К.

ҚОСЫМША Ә

Акт енгізу

КЕЛІСІЛДІ
Ақтөбе облыстық денсаулық сақтау
басқармасының жетекшісі



Исаев Р.К.
2021ж.

КЕЛІСІЛДІ
Марат Оспанов атындағы БҚМУ
стратегиялық даму, ғылым және халықаралық
серіктестік жөніндегі проректор,
Басқарма мүшесі
Сапарбаев С.С.
2021ж.



Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру АКТИ №196

ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу
ШЖҚ "Жедел медициналық жәрдем ауруханасы" МКК, Анестезиология, реанимация және
карқынды терапия бөлімі, М. Оспанов атындағы БҚМУ

(жұмыс ендірілетін мекеменің атауы)

Ұсыныстың атауы: Мидың жедел травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда қайталама церебральды зақымданулардың нәтижесін болжаудағы S100 нейронспецификалық ақуызының болжамды мәні.

Жұмыс ендірілді М.Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медициналық университетінің Анестезиология және реаниматология кафедрасының ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарынан

Ендіру түрі S100 нейронспецификалық ақуызы мидың жедел травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда қайталама церебральды зақымдану қаупінің жоғарылауын болжайды.
(дәрістер, семинарлар, емдеу және оқу процесі)

Ендіруге жауапты және орындаушы Токшилыкова А.Б. - кафедра PhD докторанты,
Сарқұлова Ж.Н. - м.ғ.д., кафедра жетекшісі және ассистенттер: Сатенов Ж.К., Тлеуова А.С., Калиева Б.М.

Ендірудің тиімділігі Мидың қайталама зақымдануының нәтижесін болжауда S100 ақуызын қолдану мүмкіндігін анықтау үшін көп факторлы регрессиялық және ROC-талдаулар жүргізілді. S100 > 0,2 мкг/л тәуекелінің артуы мен қайталама церебральды зақымдану аясында қолайсыз нәтиже қаупі арасында статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуы анықталды. S100 үшін модельдің ең жақсы болжамды мәні 88,89% кесу нүктесі болды, ROC қисығының ауданы - 0,873; сезімталдық - 91,30%; ерекшелігі - 72,09%; теріс болжамды мәні - 93,94%; оң нәтиженің болжамды мәні - 63,64%.

(емдік-диагностикалық)

Ендіруді жүзеге асыратын мекеменің ұсыныстары ескертулер жоқ

Ендіру мерзімі: 2021ж

Комиссия төрағасы

Мүшелері (ендіруге жауаптылар):

Орындаушы:

Турушев А.А.
Токшилыкова А.Б.
Сарқұлова Ж.Н.
Сатенов Ж.К.
Тлеуова А.С.
Калиева Б.М.

КЕЛІСІЛДІ
Ақтөбе облыстық денсаулық сақтау
басқармасының жетекшісі



Исаев Р.К.
2021ж.

КЕЛІСІЛДІ
Мараг Оспанов атындағы БҚМУ
стратегиялық даму, ғылым және халықаралық
еріктік жөніндегі проректор,
Басқарма мүшесі
Сапарбаев С.С.
2021ж.



**Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру
АКТІ № 197**

ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу
ШЖҚ "Жедел медициналық жәрдем ауруханасы" МКК, Анестезиология, реанимация және
карқынды терапия бөлімі, М. Оспанов атындағы БҚМУ

(жұмыс ендірілетін мекеменің атауы)

Ұсыныстың атауы: Мидың травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда қайталама церебральды зақымданулардың нәтижесін болжаудағы NSE нейронспецификалық ақуызының болжамды мәні.

Жұмыс ендірілді М.Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медициналық университетінің анестезиология және реаниматология кафедрасының ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарынан

Ендіру түрі NSE нейронспецификалық ақуызы мидың жедел травматикалық және тамырлы зақымдануы бар науқастарда қайталама церебральды зақымдану қаупінің жоғарылауын болжайды.

(дәрістер, семинарлар, емдеу және оқу процесі)

Ендіруге жауапты және орындаушы Токшилыкова А.Б. - кафедра PhD докторанты, Саркулова Ж.Н. - м.ғ.д., кафедра жетекшісі және ассистенттер: Сатенов Ж.К., Жанкулов М.Х., Калиева Б.М.

Ендірудің тиімділігі Мидың қайталама зақымдануының нәтижесін болжауда NSE ақуызын қолдану мүмкіндігін анықтау үшін көп факторлы регрессиялық және ROC талдаулары жүргізілді. NSE >12,5 нг/мл тәуекелінің артуы мен қайталама церебральды зақымдану аясында қолайсыз нәтиже қаупі арасында статистикалық маңызды тікелей байланыстың болуы анықталды. NSE үшін модельдің ең жақсы болжамды мәні 88,89% кесу нүктесі болды, ROC қисығының ауданы-0,809; сезімталдық - 51,59%; ерекшелігі -95,06%; теріс болжамды мәні - 55,80; оң нәтиженің болжамды мәні-94,20%.

(емдік-диагностикалық)


Ендіруді жүзеге асыратын мекеменің ұсыныстары ескертулер жоқ

Ендіру мерзімі: 2021ж

Комиссия төрағасы

Мүшелері (ендіруге жауаптылар):

Орындаушы:


Турушев А.А.
Токшилыкова А.Б.
Саркулова Ж.Н.
Жанкулов М.Х.
Сатенов Ж.К.
Калиева Б.М.

КЕЛІСІЛДІ
Ақтөбе облыстық денсаулық сақтау
басқармасының жетекшісі



Исаев Р.К.
2021ж.

КЕЛІСІЛДІ
Марат Оспанов атындағы БҚМУ
стратегиялық даму, ғылым және
халықаралық
серіктестік жөніндегі проректор,
Басқарма мүшесі
Сапарбаев С.С.
2021ж.



**Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру
АКТИ № 198**

ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу
ШЖҚ "Жедел медициналық жәрдем ауруханасы" МКК, Анестезиология, реанимация және
карқынды терапия бөлімі, М. Оспанов атындағы БҚМУ

(жұмыс ендірілетін мекеменің атауы)

Ұсыныстың атауы: Бас миының жаракаттық және тамырлық зақымдануы кезінде екінші қайталамалы зақымдануын болжауға негізделген модель

Жұмыс ендірілді М.Оспанова атындағы Батыс Қазақстан медициналық университетінің анестезиология және реаниматология кафедрасының ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарынан

Ендіру түрі травматикалық және тамырлы зақымданулар кезінде мидың қайталама зақымдануларының нәтижесін болжау және алдын-алу бойынша заманауи ғылыми негізделген технологияларды енгізу

(дәрістер, семинарлар, емдеу үрдісі)

Ендіруге жауапты және орындаушы Токшилыкова А.Б. - кафедра PhD докторанты,
Сарқұлова Ж.Н. - м.ғ.д., кафедра жетекшісі және ассистенттер: Жанқұлов М.Х., Сатенов Ж.К.,
Тлеуова А.С.

Ендірудің тиімділігі Математикалық модельдеу әдісі болжауда ең ақпараттық және перспективалы болып табылады. Нәтижені болжауды кодтаудың жеңілдігі, мәліметтер базасын құру және жүргізу үшін дербес компьютерді пайдалану, математикалық есептеулер үшін қолданбалы бағдарламалардың қол жетімділігі көп факторлы болжау модельдерін құрудың алғышарты болды. Болжам екі санатты қамтитын дәйекті нәтижемен ұсынылды: 1 - қолайлы нәтиже, 2-қолайсыз нәтиже (вегетативті жағдай және ауыр мүгедектік). Көпфакторлы логистикалық регрессиялық талдау нәтиже/өлім мен зертханалық-аспаптық мәліметтер арасындағы статистикалық маңызды тікелей байланыстар анықталды: AVDO₂(оттегінің артерио-веноздық айырмашылығы), сол жақ>52% басқа айнымалылармен салыстырғанда 9 есе жоғары, тиісінше балл=21; AVDO₂, оң жақ>52% ОР (тәуекелдер қатынасы) 5,71-ге тең(95%СА:2,31-14,16), балл=16; лактат >3,3 ммоль/л артқан кезде ОР 4,30-ға тең(95%СА:1,61-11,51), балл=13; S100>0,1 мкг/л артқан кезде ОР 3,71(95%СА:1,62-8,73), балл=12; АКК_{орта}>169мм.сб. құжатталған ОР 3,27 (95%СА: 1,26-8,48), балл=12; >65 жаста ОР 2,43(95%СА: 1,04-5,68), балл=8; NSE>12,5 нг/мл жоғарылағанда ОР 2,69(95%СА:1,14-6,36), тиісінше балл=9. Барлығы=100 балл. Егер пациент қабылдау кезінде 100 балл жинаса, өлім қаупі 13,96 есе жоғары (95%СА:6,37- 30,61).

(емдік-диагностикалық, әлеуметтік)

Ендіруді жүзеге асыратын мекеменің ұсыныстары ескертулер жоқ

Ендіру мерзімі: 2021ж

Комиссия төрағасы

Мүшелері (ендіруге жауаптылар):

Орындаушы:

Турушев А.А.
Токшилыкова А.Б.
Сарқұлова Ж.Н.
Жанқұлов М.Х.
Сатенов Ж.К.
Тлеуова А.С.