



УКРАЇНА

(19) UA (11) 4677 (13) U  
(51) 7 G01N33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

1

2

(21) 20040806787

(22) 13 08 2004

(24) 17 01 2005

(46) 17 01 2005, Бюл. № 1, 2005 р.

(72) Шевага Володимир Миколайович, Задорожна  
Божена Володимирівна, Паснок Анжеліка Володи-  
мирівна(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО(57) Спосіб диференціальної діагностики легкої  
черепно-мозкової травми, що полягає у визначенні  
активності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ),  
який відрізняється тим, що активність перекисно-  
го окислення ліпідів визначають у сироватці крові,  
додатково у сироватці крові визначають вміст ДНК

та концентрацію середніх молекул (СМ), причому  
при значеннях активності ПОЛ  $0,13 \pm 0,01$  ум од.,  
концентрації СМ  $0,30 \pm 0,01$  ум од., вмісту ДНК  
 $5,08 \pm 0,3$  мг/л на 1-2 добу,  $0,13 \pm 0,01$  ум од.,  
 $0,34 \pm 0,01$  ум од. і  $5,20 \pm 0,26$  мг/л відповідно на 3-5  
добу та  $0,17 \pm 0,01$  ум од.,  $0,42 \pm 0,02$  ум од. і  
 $4,36 \pm 0,18$  мг/л відповідно на 7-10 добу діагносту-  
ють струс головного мозку, а при значеннях актив-  
ності ПОЛ, концентрації СМ та вмісту ДНК відпові-  
дно  $0,24 \pm 0,05$  ум од.,  $0,36 \pm 0,03$  ум од.,  $8,00 \pm$   
 $0,96$  мг/л на 1-2 добу,  $0,32 \pm 0,03$  ум од.,  
 $0,43 \pm 0,04$  ум од.,  $9,42 \pm 0,91$  мг/л на 3-5 добу та  
 $0,33 \pm 0,04$  ум од.,  $0,51 \pm 0,04$  ум од.,  $2,59 \pm 0,45$  мг/л на  
7-10 добу діагностують удар мозку легкого ступе-  
ня

Корисна модель стосується медицини, зокре-  
ма нейрохірургії, неврології, нейротравматології,  
судової медицини і може бути використана для  
визначення важкості черепно-мозкової травми  
(ЧМТ)

Відомий спосіб визначення важкості черепно-  
мозкової травми (Патент РФ №2146060, Кл.  
G01N33/92, публ. 2000р.), який полягає у визна-  
ченні в спинномозковій рідині вмісту продуктів пе-  
рекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - малонового  
диальдегду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК). При  
підвищенні концентрації МДА і ДК не більше ніж в  
3,7 і 3,4 рази відповідно діагностують удар мозку  
легкого ступеня, при підвищенні концентрації МДА  
і ДК в 3,8-10,5 і 3,5-9,0 разів відповідно - удар го-  
ловного мозку середнього ступеня важкості. При  
збільшенні концентрації МДА більш ніж в 10,5 ра-  
зів і концентрації ДК більш ніж в 9 разів діагносту-  
ють важку черепно-мозкову травму.

Цей спосіб є достатньо достовірним та має не-  
значні терміни проведення діагностики важкості  
черепно-мозкової травми. Однак, вибір спинномо-  
зкової рідини в якості матеріалу дослідження має  
певні труднощі (неможливість виконання пункції  
через анатомічні зміни ділянки хребта, травматич-  
не ушкодження ділянки шкіри в місці пункції) і мо-  
же мати низку негативних наслідків (від розвитку  
явищ менінгізму при легкій черепно-мозковій тра-

вмі до розвитку вклинення і летального закінчення  
при важкій черепно-мозковій травмі), причому са-  
ма люмбальна пункція є травматичною для хворо-  
го. Крім того цей спосіб не дає можливості тонкої  
диференціації легкої черепно-мозкової травми на  
струс головного мозку (СГМ) і удар легкого ступе-  
ня.

В основу корисної моделі поставлене завдан-  
ня забезпечити можливість проведення діагности-  
ки без ризику виникнення негативних наслідків для  
хворого, а також підвищити об'єктивність і достові-  
рність диференціальної діагностики струсу і удару  
головного мозку легкого ступеня.

Поставлене завдання вирішується тим, що у  
спосіб диференціальної діагностики легкої чере-  
пно-мозкової травми (ЛЧМТ), який полягає у ви-  
значенні активності перекисного окислення ліпідів,  
згідно з корисною моделлю, активність перекисно-  
го окислення ліпідів визначають у сироватці крові,  
додатково у сироватці крові визначають вміст ДНК  
та концентрацію середніх молекул (СМ), причому  
при значеннях активності ПОЛ  $0,13 \pm 0,01$  ум од.,  
концентрації СМ  $0,30 \pm 0,01$  ум од., вмісту ДНК  
 $5,08 \pm 0,3$  мг/л на 1-2-у добу,  $0,13 \pm 0,01$  ум од.,  
 $0,34 \pm 0,01$  ум од. і  $5,20 \pm 0,26$  мг/л відповідно на 3-5-у  
добу та  $0,17 \pm 0,01$  ум од.,  $0,42 \pm 0,02$  ум од. і  
 $4,36 \pm 0,18$  мг/л відповідно на 7-10-у добу діагносту-  
ють струс головного мозку, а при значеннях актив-

(13) U

(11) 4677

(19) UA

ності ПОЛ, концентрації СМ та вмісту ДНК відповідно  $0,24 \pm 0,05$  ум од.,  $0,36 \pm 0,03$  ум од.,  $8,00 \pm 0,96$  мг/л на 1-2-у добу,  $0,32 \pm 0,03$  ум од.,  $0,43 \pm 0,04$  ум од.,  $9,42 \pm 0,91$  мг/л на 3-5-у добу та  $0,33 \pm 0,04$  ум од.,  $0,51 \pm 0,04$  ум од.,  $2,59 \pm 0,45$  мг/л на 7-10-у добу - діагностують удар мозку легкого ступеня

В плазмі крові, як і в інших екстрацелюлярних рідинах організму, міститься значна кількість нуклеїнових кислот, зокрема ДНК. Руйнування клітин, підвищення проникливості або розрив лізосомальних мембран обумовлює вихід нуклеїнових кислот в міжклітинний простір, а значить в кров і спинномозкову рідину, із подальшою реалізацією деструктивних змін на рівні тканин і цілих органів. Результати клініко-лабораторних досліджень показали, що у хворих зі СГМ істотних змін вмісту ДНК в сироватці крові порівняно з контролем протягом усього періоду спостереження не реєструється. Очевидно, це можна пояснити тим, що ДНК локалізується переважно в ядрі клітини і, на відміну від багатьох інших макромолекул, у тому числі РНК, метаболічно стабільна і склад не змінюється до того часу, поки підтримується нормальне функціонування клітини. Рівень ДНК у крові залежить від кількості зруйнованих клітин, оскільки ДНК відображає ступінь реєстрації. Тому при травмі легкого ступеня вже на першу-другу добу після травми відмічається достовірне підвищення ДНК у порівнянні з контролем та струсом головного мозку. Крім того встановлено, що важкість пошкодження мозкової тканини і протікання патологічного процесу при ЧМТ корелює із кількісним вмістом СМ в крові і лікворі. У здорових людей СМ є звичайними продуктами життєдіяльності організму і близько 95% їх ефективно виводиться нирками. За нормального стану організму невелика їх кількість контролює діяльність органів і систем. В здорових людей рівень СМ є відносно стабільним у всіх вікових групах, що дозволяє використовувати його як інформативний тест оцінки стану організму і якості лікування.

Проведення диференціальної діагностики легкої черепно-мозкової травми, шляхом дослідження сироватки крові є легшою, більш доступною та менш травматичною процедурою.

Діагностику проводять таким чином:

У хворих на 1-2-у, 3-5-у та 7-10-у доби після травми проводять забір крові з вени і визначають активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за величиною оптичної густини спектрофотометричним методом, запропонованим Р.А. Тимірбулатовим і Є.І. Селезньовим, концентрацію середніх молекул (СМ) скринінговим методом, запропонованим Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатовою та вміст дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) за методом Р.Г. Цанаєва і П.Л. Маркова. За умови значень активності ПОЛ  $0,13 \pm 0,01$  ум од., концентрації СМ  $0,30 \pm 0,01$  ум од., вмісту ДНК  $5,08 \pm 0,3$  мг/л на 1-2-у добу,  $0,13 \pm 0,01$  ум од.,  $0,34 \pm 0,01$  ум од. і  $5,20 \pm 0,26$  мг/л відповідно на 3-5-у добу та  $0,17 \pm 0,01$  ум од.,  $0,42 \pm 0,02$  ум од. і  $4,36 \pm 0,18$  мг/л відповідно на 7-10-у добу діагностують струс головного мозку, а при значеннях активності ПОЛ, концентрації СМ та вмісту ДНК відповідно  $0,24 \pm 0,05$  ум од.,  $0,36 \pm 0,03$  ум од.,  $8,00 \pm 0,96$  мг/л на

$0,36 \pm 0,03$  ум од.,  $8,00 \pm 0,96$  мг/л на 1-2-у добу,  $0,32 \pm 0,03$  ум од.,  $0,43 \pm 0,04$  ум од.,  $9,42 \pm 0,91$  мг/л на 3-5-у добу та  $0,33 \pm 0,04$  ум од.,  $0,51 \pm 0,04$  ум од.,  $2,59 \pm 0,45$  мг/л на 7-10-у добу - діагностують удар мозку легкого ступеня.

Ілюстрацією клінічного спостереження, лікування та вивчення вмісту ДНК, СМ, активності ПОЛ в сироватці крові хворих при ЛЧМТ можуть бути два нижченаведені приклади.

#### Приклад 1

Хворий Ш., 37 років, поступив зі скаргами на біль голови розлитого характеру, нудоту, слабкість, головокружіння, шум в голові. Відомо, що впав з висоти 5 метрів. Короткочасно (до 5-6хв) втрачав свідомість, після чого з'явилися вищевказані скарги.

Об'єктивно стан хворого середньої важкості, шкірні покрови та слизові оболонки бліді. Серцеві тони звучні, ритмічні. А/Т - 135/80 мм рт.ст. Пульс - 82 уд/хв. У легенях - везикулярне дихання, ЧДР - 22/хв. Зі сторони органів черевної порожнини - без патологічних змін. Симптом Пастернацького від'ємний з двох сторін. Активні та пасивні рухи в суглобах у повному об'ємі, не болючі. У лобній ділянці зліва забійне садно на шкірі (1,5х4см), незначна інфільтрація кров'ю параорбітальної клітковини зліва. Удари кистей обох рук.

Неврологічний стан свідомість пригнічена по типу легкого оглушення. Оцінка за ШКГ - 14 балів. Обставин травми хворий не пам'ятає. Поклики на блювоту. Хворий лежить на каталці пасивно. Зиниці D=S, м'яз, фотореакції живі. Рухи очних яблук у повному обсязі. Горизонтальний дрібноорозмашистий клонічний ністагм в обидві сторони. Корнеальні рефлексі живі. Легка асиметрія мимічної мускулатури. Язик по середній лінії. Рефлексі з піднебіння живі. Черевні рефлексі легко пригнічені. Тонус м'язів кінцівок D=S, ізометричний. Сухожилкові рефлексі D=S, похвалювані. Стопні патологічні рефлексі не викликаються. Субкортикальні знаки не викликаються. Менінгеальні симптоми відсутні. Гіпергідроз долоней, стоп. Лабільність вазомоторів обличчя. Змін зі сторони загальних аналізів крові та сечі не виявлено. Аналіз крові на етанол від'ємний.

При проведенні Ехо-ЕС - зміщення серединного комплексу на 1,5 мм вправо, основа його - 2 мм. На ЕЕГ - помірно виражені загальноомозкові зміни дифузного характеру. При огляді очного дна патологічних змін немає.

На рентгенограмах черепа деструктивних кісткових змін немає.

Встановлений діагноз: закрита черепно-мозкова травма, струс головного мозку, забійне садно шкіри лівої лобної ділянки, навколоорбітальна гематома зліва. Удари кистей обох рук.

Захворювання мало сприятливий розвиток. Вже протягом перших двох годин практично повністю нормалізувалися рефлексі. На фоні стабілізації вегетативних та мікровогнищевих функцій утримувалися загальноомозкові прояви та помірно виражені вестибулярні.

На 1-2-у добу вміст досліджуваних показників складав: ДНК - 4,60 мг/л, ПОЛ - 0,07 ум од., СМ - 0,25 ум од. У комплексному лікуванні хворий отримував помірну дегідратуючу терапію (лазікс 2,0

2,0 дом'язево у перші три доби) на фоні калієвих препаратів (аспаркам по 1 таблетці тричі на добу), анальгетики, десенсибілізуючу та антиоксидантну терапію (50%розчин анальгіну 2мл+1мл 1% розчину дімедролу, беллатамінал по 1 таблетці 3 рази на добу, вітамін Е 100мг на добу в/м).

На 3-5-у добу вміст ДНК становив 4,60мг/л. Активність ПОЛ складала 0,10ум.од., кількість СМ - 0,28ум.од. З 3-ї доби при позитивній динаміці захворювання призначено ноотропіл, кавінтон. Загальний стан хворого поліпшився. З 5-ї доби на перший план виступили явища загальної астенизації.

На 7-10-у добу по мірі регресу вегетативної симптоматики вміст ДНК становив 4,20мг/л. Активність ПОЛ дорівнювала 0,27ум.од. Кількість СМ складала 0,29ум.од. На 10-у добу неврологічний дефіцит зник і хворий був виписаний зі стаціонару у задовільному стані на подальше амбулаторне спостереження.

Таким чином, у хворого зі струсом головного мозку і травмою м'яких тканин голови та кистей обох рук при обстеженні на 1-2-у добу після травми зростала активність ПОЛ та рівень СМ у сироватці крові. На 3-5-у добу після травми продовжували наростати активність ПОЛ та рівень СМ в сироватці крові. На 7-10-у добу після травми у даного хворого спостерігалися максимальна активність ПОЛ та рівень СМ. Протягом усього періоду спостереження вміст ДНК в сироватці крові практично не змінювався.

#### Приклад 2

Хвора П., 35 років, поступила зі скаргами на інтенсивні болі голови дифузного характеру, нудоту, неодноразову блювоту, головокружіння, загальну слабкість. З анамнезу відомо, що була побита невідомими на вулиці. Мала місце втрата притомності до 25-30хв. Під час транспортування двічі була блювота.

Об'єктивно при поступленні: загальний стан хворої середньої важкості, шкіра та слизові оболонки бліді. Серцеві тони приглушені, ритмічні, ЧСС 90уд/хв. А/Т 140/90мм.рт.ст. У легенях - везикулярне дихання, ЧДР - 26-28/хв. Зі сторони органів черевної порожнини - без видимих патологічних змін. Симптом Пастернацького - від'ємний з двох боків. Активні та пасивні рухи у суглобах у повному обсязі, неболючі. Удар перенісся, правої скроневої ділянки, навколоорбітальні гематоми з обох сторін, синці лівого плеча та на обох стегнах. Слідів кровотечі зі слухових або носових ходів немає, гематом в ділянках соскоподібних паростків немає.

Неврологічний стан: Свідомість пригнічена до глибокого оглушення. Оцінка за ШКГ - 13-14 балів. Ретроградна амнезія. Положення у ліжку пасивне, періодично спостерігається рухове збудження. Зіниці D=S. Фотореакції незначно пригнічені. Рухи очних яблук болючі, у повному обсязі. Горизонтальний клонічний дрібнорозмахистий ністагм у обидві сторони. Обличчя дещо асиметричне. Корнеальні рефлекси - живі. Рефлекси з піднебіння живі. Язик по середній лінії. Черевні рефлекси - легко пригнічені. М'язевий тонус D=S, ізометричний. Сухожилкові рефлекси погашані, D>S. Пірамідні патологічні стопні знаки справа. Слабо позитивний менингеальний синдром. Аналіз крові

синдром. Аналіз крові на етанол від'ємний.

На рентенограмах черепа у двох проекціях пошкодження кісток черепа не виявлено. При проведенні Ехо-ЕС - зміщення "М"-еха на 2мм вліво. Ширина "М"-еха 4мм (3-й шлуночок підтиснений). Хворій проведено люмбальну пункцію. Тиск ліквору - 210мм/вод.ст., кількість білку - 0,4г/л, еритроцити - 5тис/мм<sup>3</sup>.

При АКТ обстеженні знайдено звуження конвексимальних субарахноїдальних просторів у лобних ділянках, звуження ширини бокових шлуночків, більше правого, зона дещо пониженої щільності речовини мозку у правій гемисфері, незначне зміщення серединних структур (на 2мм) вліво.

Встановлено діагноз: Закрита черепно-мозкова травма. Забиття головного мозку легкого ступеня, субарахноїдальний крововилив, забиття м'яких тканин обличчя, підпапонеуротична гематома лівої тім'яної ділянки.

До кінця 1-2-ї доби стан хворої залишався без змін. Рівень ДНК становив 7,00мг/л. Активність ПОЛ дорівнювала до 0,20ум.од., кількість СМ - 0,47ум.од.

Хвора отримувала комплексне лікування з використанням салуретиків (лазікс 2,0в/м протягом перших 3-х діб) та препаратів калію (аспаркам по 1 таблетці тричі на день), анальгетиків та десенсибілізуючих препаратів (50%-н анальгіну 2,0+1%-н дімедролу 1,0). З 1-го дня застосовувалися вазотропні препарати (2,4%-н еуфіліну - 5,0 у фіз.розчині) та антиоксиданти (вітамін Е 100мг на добу в/м). З метою зниження проникливості гематоенцефалічного бар'єру застосовували препарати кальцію (10%-н кальцію хлориду 10,0 в/в, 5%-н аскорбінової кислоти 5,0 в/в). Для зняття тривожного стану призначали нозепам по 1 таблетці 3 рази на день.

На 3-ю добу стан хворої поліпшився. Утримувалися болі голови розлитого характеру, світлобоязнь. Нудота, блювота не турбували. У неврологічному статусі нарости двосторонні субкортикальні знаки. Продовжував утримуватись ністагм, анізорефлексія, асиметрія мимічної мускулатури, слабо позитивний менингеальний синдром. При повторній люмбальній пункції - тиск ліквору 190мм.вод.ст., білок - 0,5г/л, еритроцити - 8 тис/мм<sup>3</sup>.

Рівень ДНК становив 8,00мг/л. Активність ПОЛ дорівнювала 0,30ум.од., кількість СМ - 0,55ум.од. З метою поліпшення мікроциркуляції на 4-у добу був призначений трентал (5мл в/м), кавінтон (по 2,0 у 20мл фіз. розчину в/в краплинно двічі на день).

Під впливом проведеного лікування на 5-7-у добу з'явилася стійка тенденція до регресу неврологічних симптомів. На 7-10-у добу рівень ДНК становив 2,50мг/л. Активність ПОЛ та вміст СМ дорівнювали - 0,33ум.од. та 0,61ум.од., відповідно. На цей час повністю регресував менингеальний синдром, у комплексне лікування був доданий церебралізін по 5,0 в/в у фіз. розчині один раз на день. При позитивній динаміці захворювання на 10-у добу хворій призначено полівітамінні препарати, екстракт алое. На цей час регресувала анізорефлексія, у клінічній картині найбільшого розвитку набув астено-вегетативний синдром.

На 20-у добу стан хворої повністю

стабілізувався, хоча і залишалися скарги на періодичний дифузний біль голови, швидку втомлюваність, порушення сну. Недостатності неврологічних функцій виявлено не було. Хвора була виписана на подальше амбулаторне лікування на 21 добу після перенесеної ЧМТ.

Таким чином, у хворої із ударом мозку легкого ступеня, субарахноїдальним крововиливом, ударом м'яких тканин обличчя та підапоневротичною гематомою на 1-2-у після травми підвищувалися

травми підвищувалися всі досліджувані біохімічні показники: рівень ДНК, активність ПОЛ, вміст СМ в сироватці крові. На 3-5-у добу після травми максимально наростали вміст ДНК та активність ПОЛ в сироватці крові. Наростав рівень СМ в сироватці крові. На 7-10-у добу в даної хворої відмічений максимальний вміст СМ в сироватці крові. Активність ПОЛ також була високою. У цей період вміст ДНК в сироватці крові був мінімальним.