

РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ НАСЛІДКІВ БОЙОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ЦИВІЛЬНИХ ОСІБ: РЕЗУЛЬТАТИ ROC-АНАЛІЗУ

Кутовий І. О.^{1,2}, Волкова Ю. В.², Тарабрін О. А.³

¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³Міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна

УДК 616.831-001.36:577.1:616-073.75:519.24
DOI

РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ НАСЛІДКІВ БОЙОВОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ЦИВІЛЬНИХ ОСІБ: РЕЗУЛЬТАТИ ROC-АНАЛІЗУ

Кутовий І. О., Волкова Ю. В., Тарабрін О. А.

Бойова черепно-мозкова травма у цивільних осіб характеризується високим ризиком ранніх та віддалених ускладнень, і лише клінічні шкали часто не забезпечують достатньої точності прогнозу. Нейроспецифічні біомаркери можуть підвищити інформативність ранньої діагностики та стратифікації ризику.

Мета. Оцінити діагностичну та прогностичну значущість S100 β , GFAP, NSE, MBP, IL-6 та NF-L у пацієнтів із бойовою ЧМТ та визначити їх прогностичну цінність за результатами ROC-аналізу залежно від часу евакуації.

Результати. У «ранньому вікні» (≤ 3 год) найвищу точність прогнозування мали MBP (AUC $\approx 0,90$), IL-6 ($\approx 0,84$) та NF-L ($\approx 0,84$). При надходженні > 3 год провідними стали GFAP ($\approx 0,76$), NSE ($\approx 0,65$) та S100 β ($\approx 0,64$). Показники IL-6 зберігали прогностичну цінність у всіх часових інтервалах. Побудована мультифакторна модель (AUC $\approx 0,95$), що включила біомаркери, APACHE II та фактор пізньої евакуації, суттєво перевищила прогностичну здатність окремих маркерів.

Висновки. Поєднання клінічних шкал із панеллю біомаркерів значно підвищує точність прогнозування 30-добових наслідків у пацієнтів із комбінованою бойовою ЧМТ. Час евакуації визначає провідні механізми ураження та оптимальний біомаркерний профіль для ранньої стратифікації ризику.

Ключові слова: бойова черепно-мозкова травма, біомаркери, ROC-аналіз, GFAP, S100 β , IL-6, NF-L, MBP, NSE, прогнозування.

THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF OUTCOMES IN CIVILIAN COMBAT-RELATED TRAUMATIC BRAIN INJURY: RESULTS OF ROC ANALYSIS**Kutovyi I.O., Volkova Yu.V., Tarabrin O.A.**

Introduction. Combat-related traumatic brain injury (TBI) in civilian populations is associated with a high risk of early and long-term complications, while traditional clinical scales often lack sufficient prognostic accuracy. Neurospecific blood biomarkers may improve early diagnostic precision and risk stratification.

Aim. To evaluate the diagnostic and prognostic significance of S100 β , GFAP, NSE, MBP, IL-6, and NF-L in patients with combat TBI and to determine their predictive value based on ROC analysis depending on evacuation time.

Results. Within the “early window” (≤ 3 hours), MBP (AUC ≈ 0.90), IL-6 (≈ 0.84), and NF-L (≈ 0.84) demonstrated the highest predictive accuracy. In patients evacuated > 3 hours after injury, GFAP (≈ 0.76), NSE (≈ 0.65), and S100 β (≈ 0.64) became the leading predictors. IL-6 retained prognostic value across all time intervals. A multi-variable model (AUC ≈ 0.95) that incorporated biomarkers, APACHE II, and delayed evacuation significantly outperformed individual biomarkers.

Conclusions. Integration of clinical scoring systems with a biomarker panel substantially enhances prediction of 30-day outcomes in civilians with combined combat-related TBI. Evacuation time determines the dominant injury mechanisms and the optimal biomarker profile for early risk stratification.

Key words: combat traumatic brain injury, biomarkers, ROC analysis, GFAP, S100 β , IL-6, NF-L, MBP, NSE, prognosis.

Актуальність та постановка проблеми. Бойова черепно-мозкова травма (БЧМТ) лишається однією з провідних причин ранньої летальності та довгострокової інвалідизації серед цивільного населення у зонах збройних конфліктів, що зумовлює потребу у швидкій стратифікації ризику й оптимізації маршрутизації постраждалих [1]. У гострому періоді клінічні шкали FOUR та APACHE II забезпечують оперативну оцінку неврологічного статусу і загальної тяжкості, однак їхня дискримінаційна здатність щодо віддалених неврологічних наслідків (зокрема при поєднаній вибуховій травмі) обмежена, оскільки вони не відображають приховані молекулярно-патобіологічні процеси у мозку [2–4]. На цьому фоні зростає інтерес до нейроспецифічних біомаркерів крові, що відбивають ушкодження різних компартментів нервової тканини: GFAP/UCH-L1 (астроцитарний/нейрональний пошкодження) вже продемонстрували високу чутливість для виключення КТ-позитивних уражень та клінічну прогностичну цінність у «день травми»; S100B корисний для «rule-out» у легкій ЧМТ за умови правильного відбору пацієнтів і таймінгу; NSE має гірший баланс чутливості/специфічності і чутливий до гемолізу; NF-L відображає дифузне аксональне ушкодження з повільнішою кінетикою і релевантний для віддаленого прогнозу; прозапальні маркери типу IL-6 підсилюють багатопараметричні моделі як індикатори вторинного нейрозапалення [5–12]. Сукупне використання біомаркерів разом із клінічними шкалами формує основу багатфакторних прогностичних моделей, здатних підвищити точність стратифікації ризику, зменшити необов'язкові КТ-дослідження та під-

тримати алгоритми тактичної неврологічної допомоги у «золоті години» після травми [5-9].

Також відомо, що нейрофіламент NF-L має прогностичну значущість для довготривалих наслідків і корелює з аксональним пошкодженням за даними мультицентрових когорт; його підвищення зберігається тижні-місяці, що дає змогу моніторувати підгостре/хронічне ураження, доповнюючи гострі маркери (GFAP/UCH-L1, S100B) [10-13].

Метою дослідження було вивчити діагностичну та прогностичну значущість біомаркерів (S100 β , GFAP, NSE, MBP, IL-6, NF-L) у пацієнтів з БЧМТ та визначити їх прогностичну цінність на момент надходження та 30-ту добу лікування.

Матеріали та методи. Було обстежено 42 пацієнта із комбінованою мінно-вибуховою травмою, середній вік яких був $46,2 \pm 8,9$ років, тяжкість стану за шкалою APACHE II на момент надходження $18,2 \pm 4,6$ балів, які були розподілені на 2 групи: група I (n=20), пацієнти, доставлені до стаціонару впродовж 3 годин з моменту отримання травми, група II (n=22), пацієнти, евакуйовані пізніше ніж через 3 години після травми.

На момент надходження оцінювали: неврологічний статус за FOUR та загальну тяжкість за APACHE II; рівні біомаркерів у крові, які за визначеною метою дослідження – визначення прогностичної цінності – максимально охоплювали всі можливі наслідки травми: S100 β , GFAP, NSE, MBP, IL-6, NF-L. Дослідження визначених маркерів проводили в лабораторіях «Др. Рьодгера» і «Євролаб». Прогноз оцінювали через 30 діб за клінічними наслідками (виживання, наявність неврологічного дефіциту, інвалідизація). Для визначення предиктивної цінності застосовували ROC-аналіз та багатофакторну логістичну регресію.

Результати досліджень та їх обговорення. Визначення ймовірності виникнення ранніх і віддалених ускладнень БЧМТ у цивільних осіб є важливою частиною розробки індивідуальної лікувально-реабілітаційної траєкторії пацієнтів. Акцентування в алгоритмі надання всіх рівнів медичної допомоги на провідній ланці патогенезу посттравматичного періоду є запорукою максимально раннього впливу на його провідні ланки – порушення ГЕБ (S100 β), глибоке ушкодження астроцитів (GFAP), гибель нейронів (NSE), демієлінізація, аксональні ушкодження (MBP, Myelin basic protein), системне та нейрозапалення (IL-6), дифузне аксональне ураження (NF-L) – з відповідним коригуванням протоколу терапії.

При визначенні чутливості й специфічності досліджуваних маркерів як прогностичного фактору визначення ймовірності віддалених (через 30 діб) наслідків отримання ушкоджень – виживання, наявність неврологічного дефіциту, інвалідизація – в залежності від часу, який пройшов з моменту отримання комбінованої БЧМТ – менше/більше 3 годин – ми провели ROC-аналіз їх значущості у визначенні прогнозу перебігу посттравматичного періоду (рис. 1–4).

Результатами проведеного ROC-аналізу, де ключовим моментом був 30-добовий результат лікування, проведеного відповідно клінічного протоколу «Нейрохірургія і тяжка травма голови», затвердженого Наказом МОЗ України № 1237 від 16.07.2024 р., було визначено, що маркерами, які високоймовірно прогнозують негативні наслідки після 30 днів з моменту отримання травми при ранньому вікні можливостей (до 3-х годин) є рівень MBP більше 9 нг/мл (AUC 0,90) – його підвищення відображає гостру демієлінізацію/аксональну деструкцію ще до розгорнутого цитокінового каскаду; має низький рівень хибних результатів; IL-6

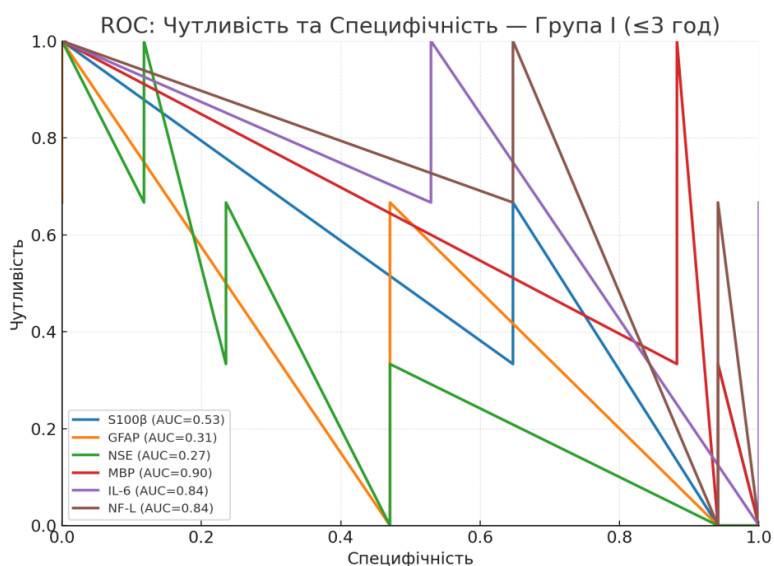


Рис. 1. Значущість нейромаркерів у прогнозуванні віддалених наслідків БЧМТ у пацієнтів групи I

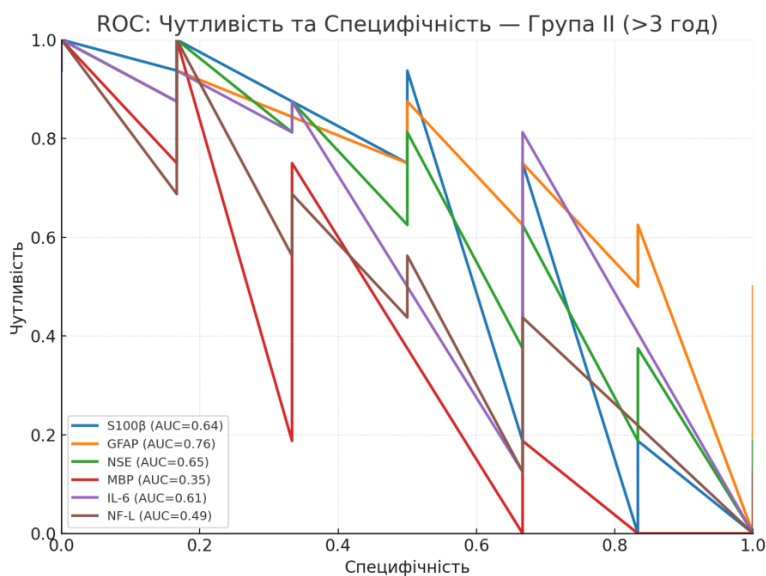


Рис. 2. Значущість нейромаркерів у прогнозуванні віддалених наслідків БЧМТ у пацієнтів групи II

(AUC 0,84), рівень більше 50,9 пг/мл; NF-L (AUC 0,84), рівень більше 59,5 пг/мл (низький рівень NF-L практично виключає тяжкий 30-добовий результат).

Інші маркери, S100 β (AUC 0,53), GFAP (AUC 0,31), NSE (AUC 0,28), за результатами ROC-аналізу мають низьку прогностичну 30-добову здатність у ранньому діагностичному періоді.

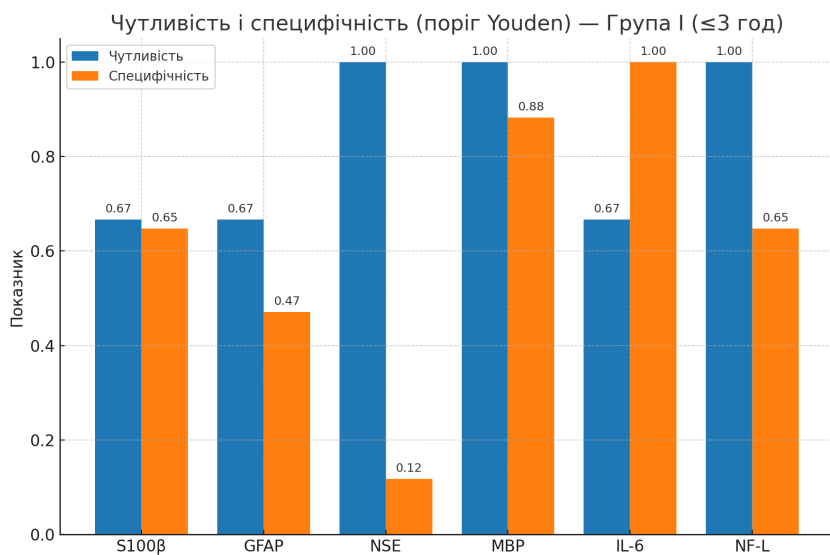


Рис. 3. Чутливість і специфічність нейроспецифічних маркерів у пацієнтів групи I (рання, до 3-х годин, евакуація)

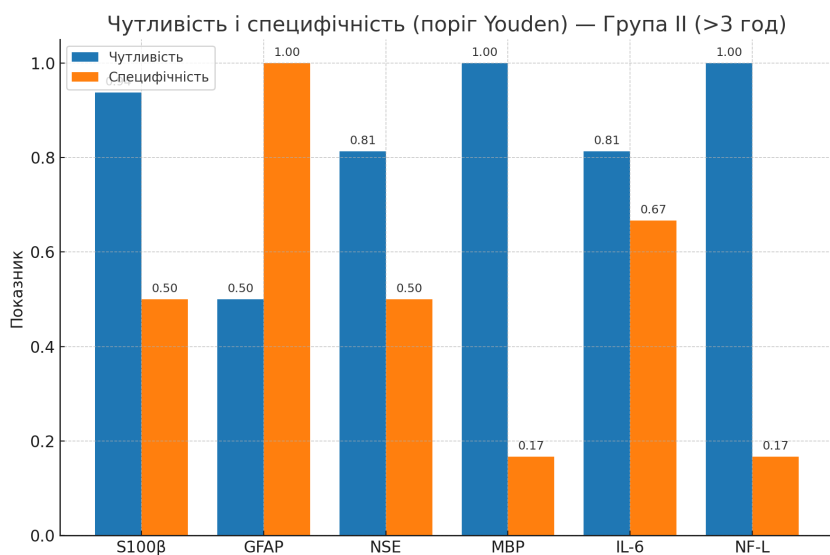


Рис. 4. Чутливість і специфічність нейроспецифічних маркерів у пацієнтів групи II (пізня, більше 3-х годин, евакуація)

Відповідно до отриманих даних, маркерами, які високоймовірно прогнозують негативні наслідки після 30 днів з моменту отримання травми при пізньому надходженні у стаціонар (через 3 години) виявились GFAP (AUC 0,76) рівень більше 0,199 нг/мл – ключовий гліальний/астроцитарний маркер з високою специфічністю при затримці евакуації; NSE (AUC 0,65) рівень більше 20,82 нг/мл – інтер-

претупе суттєву гибель нейронів; S100 β (AUC 0,64) рівень більше 0,225 нг/мл – за отриманими відповідно ROC-аналізу даними негативний тест ефективно виключає тяжкий результат.

Інші маркери, IL-6 (AUC 0,62); NF-L (AUC 0,49); MBP (AUC 0,35) за результатами ROC-аналізу мають низьку прогностичну 30-добову здатність у пізньому діагностичному періоді.

Таким чином можна відзначити, що при затримці евакуації пацієнтів з комбінованою БЧМТ більше ніж 3 години діагностичний профіль зміщується у бік гліального ушкодження/дисфункції ГЕБ та масивнішого нейронального ураження: провідну роль беруть GFAP, NSE, S100 β (і IL-6 як стабільний запальний індикатор). Ранні маркери аксонального/демієлінізуючого ушкодження (NF-L, MBP) втрачають дискримінаційну здатність як ізольовані предиктори.

При проведенні статистичного аналізу методом багатofакторної логістичної регресії ми спробували на сукупній когорті пацієнтів, n=42, побудувати мультифакторну модель з бінаризованими предикторами (пороги Youden), якість якої є AUC 0,95, що перевищує показник будь якого одиночного маркера. За отриманими даними, найбільший незалежний внесок у ризик, що прогнозується, мають IL-6 (запалення), кількість балів за APACHE II (загальна тяжкість), а також S100 β , MBP, NF-L (ГЕБ/демієлінізація/аксональне ураження). Фактор пізньої евакуації утримує самостійний негативний вплив. При перетворенні коефіцієнтів у бали можемо запропонувати шкалу оцінки ризику відділених (30 діб) наслідків у цивільних пацієнтів з комбінованою БЧМТ, де клінічні категорії ризику це: низький 0-2 бали ($\leq 10\%$), помірний 3-5 балів ($\sim 20-50\%$), високий 6-8 балів ($\sim 70-90\%$), дуже високий: ≥ 9 балів ($> 95\%$). При перетворення коефіцієнтів (орієнтовних відношень шансів) на бали, пропонуємо підрахунок проводити як IL-6 $> 0,9$ пг/мл – 3 бали, APACHE II > 22 балів – 2 бали, S100 β $> 0,257$ нг/мл – 2 бали, MBP > 9 нг/мл – 1 бал, NF-L $> 76,9$ пг/мл – 1 бал, NSE $> 23,3$ нг/мл – 1 бал, GFAP $> 0,163$ нг/мл – 1 бал, евакуація > 3 год – 1 бал, підсумок = сума балів (0–12).

Отримані дані підтверджують, що традиційні клінічні шкали повинні поєднуватися з біомаркерами для підвищення точності прогнозування. Використання комбінованої панелі дозволяє формувати більш точні прогностичні моделі для прийняття рішень щодо інтенсивної терапії та профілактики ускладнень. Особливої уваги заслуговує можливість профілактичних заходів при затримці евакуації – застосування антицитокінової терапії, протизапальних стратегій та ранньої нейропротекції може зменшити ризик вторинних ушкоджень.

Висновки

1. Час евакуації критично впливає на прогностичний профіль. У вікні ≤ 3 годин найбільшу дискримінаційну здатність продемонстрували MBP, IL-6 та NF-L; після 3 годин провідними стають GFAP, S100 β та NSE (збережена корисність IL-6). Це узгоджується з послідовністю патофізіологічних подій: ранні аксонально-демієлінізуючі та запальні зсуви змінюються більш вираженим гліальним/нейрональним ушкодженням.

2. ROC-аналіз підтвердив практичну придатність маркерів. Для групи ≤ 3 год найвищі показники точності отримано для MBP (AUC $\approx 0,90$), IL-6 ($\approx 0,84$), NF-L ($\approx 0,84$); для групи > 3 год – GFAP ($\approx 0,76$), S100 β ($\approx 0,64$), NSE ($\approx 0,65$). Оптимальні пороги визначали за максимальним індексом (Se+Sp–1), що забезпечує найкращий баланс чутливості/специфічності.

Багатофакторна модель перевищує окремі маркери. Мультифакторна логістична регресія, що поєднує біомаркери з APACHE II та фактором евакуація >3 год, продемонструвала AUC $\approx 0,95$, істотно переважаючи будь-який одиночний предиктор. Найбільший незалежний внесок мали IL-6, APACHE II, а також S100 β /MBP/NF-L; пізня евакуація зберігає негативний самостійний вплив.

Запропонована інтегральна шкала (0–12 балів) забезпечує швидку стратифікацію ризику пізніх (30 діб) несприятливих наслідків, перетворює значущі порогові рівні маркерів у клінічно зручні бали для прийняття тактичних рішень.

Доцільно рутинно вимірювати панель із 6 біомаркерів при надходженні та враховувати час від травми. У ранньому вікні (≤ 3 год) акцент робити на MBP/NF-L/IL-6; при затримці евакуації (>3 год) – на GFAP/S100 β /NSE, інтегруючи результат у шкалу для маршрутизації й інтенсивності терапії.

Отримані профілі підтримують доцільність раннього контролю системного запалення, підтримання «фізіологічних коридорів» мозкового кровообігу та таргетованих нейропротективних стратегій у пацієнтів із високим балом за шкалою (особливо при затримці евакуації).

Поєднання стандартизованих шкал (FOUR, APACHE II) із нейроспецифічними біомаркерами в формі інтегрованої шкали підвищує точність персоніфікованого прогнозу та покращує прийняття тактичних рішень щодо евакуації й інтенсивної терапії при БЧМТ у цивільних осіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Maas, A. I. R, Menon, D. K., Manley, G. T., et al. (2022). Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 21(11), 1004-1060. doi:10.1016/S1474-4422(22)00309-X.
2. Badjatia, N., Carney, N., Chesnut, R., et al. (2023). Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury, 3rd ed. *Prehosp Emerg Care.* 27(5), 507–538. doi:10.1080/10903127.2023.2169906.
3. Wijdicks, E. F. M, Bamlet, W. R., Maramattom, B. V., Manno, E. M., McClelland, R. L. (2005). Validation of the FOUR score in the medical ICU. *Ann Neurol.* 58(4), 585–593. doi:10.1002/ana.20611.
4. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 13(10), 818–829. doi:10.1097/00003246-198510000-00009.
5. Korley, F. K., Yue, J. K., Wilson, D. H., et al. (2022). Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 for functional recovery after TBI (TRACK-TBI). *Lancet Neurol.* 21(9), 803–813. doi:10.1016/S1474-4422(22)00256-3.
6. Bazarian, J. J., Biberthaler, P., Welch, R. D., et al. (2018). Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI). *Lancet Neurol.* 17(9), 782–789. doi:10.1016/S1474-4422(18)30231-X.
7. Lagares, A., de la Cruz, J., Terrisse, H., et al. (2024). An automated blood test for GFAP and UCH-L1 to predict absence of CT lesions in adult mTBI: BRAINI. *EBioMedicine.* 110, 105477. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105477.
8. Faisal, M., Vedin, T., Edellhamre, M., Forberg, J. L. (2023). Diagnostic performance of S100B and guideline adherence in routine care of mild head trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 31, 3. doi:10.1186/s13049-022-01062-w.
9. Zarei, H., Dizaji, S. R., Toloui, A., Yousefifard, M., Esmaeili, A. (2024). Diagnostic and prognostic values of S100B vs. NSE in TBI: systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 12(1), e29. doi:10.22037/aaem.v12i1.2222.

10. Shahim, P., Gren, M., Liman, V., et al. (2016). Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in TBI. *Sci Rep.* 6, 36791. doi:10.1038/srep36791.
11. Graham, N. S. N., Zimmerman, K., Moro, F., et al. (2021). Axonal marker neurofilament-light predicts long-term outcomes and progressive neurodegeneration after TBI. *Sci Transl Med.* 13(613), eabg9922. doi:10.1126/scitranslmed.abg9922.
12. Ooi, S. Z. Y., Toh, J. Y. X., Hiew, S., et al. (2022). Interleukin-6 as a prognostic biomarker in TBI: systematic review. *Neurosurg Rev.* 45(5), 3035–3054. doi:10.1007/s10143-022-01827-y.
13. Shahim, P., Politis, A., van der Merwe, A., et al. (2020). Neurofilament light as a biomarker in TBI. *Neurology.* 95(6), e610-e622. doi:10.1212/WNL.0000000000009983

Дата надходження статті: 25.10.2025

Дата прийняття статті: 05.11.2025

Опубліковано: 22.12.2025

