

ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК



Журнал
Українського лікарського товариства
Північної Америки

Journal of the
Ukrainian Medical Association
of North America

<http://www.umana.org>

Vol. 52, No. 1 (156)

2007 - 2012

Рік 52, ч. 1 (156)

2007 - 2012



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Журнал Українського лікарського товариства Північної Америки (156)
Journal of the Ukrainian Medical Association of North America (156)
(ISSN – 0041607X)

Рада редакції

Головний редактор

Роксоляна Горбова

Почесні редактори

Павло Джуль

Роман Воробець

Члени ради редакції

Андрій Василенко

Марія Грицеляк

Андрій Джуль

Михайло Носовський

Христина Пригула Кузьмович

Яромир Оришкевич

Володимир П'ятоха

Світлана Ревнюк

Михайло Самотовка

Петро Свирида

Юрій Турянський

Юрій Фломин

Видавництво

Адреса на листування

Ukrainian Medical Association of North America

2247 W. Chicago Avenue, Chicago, IL 60622

888.rx.umana; 888.798.6262; fax: 773.278.6962

jumana@umana.org; rihrih@pol.net

Друкар

Computoprint Corporation

1360 Clifton Avenue #402, Clifton, NJ 07012

973.574.8800; fax 973.574.8887

Computopr@aol.com

Editorial Board

Editor – in - Chief

Roxolana Horbowyj

Editors Emeritus

Paul Dzul

Roman Worobec

Editorial Board Members

Andrew Dzul

Yuriy Flomin

Maria Hrycelak

Chrystyna Prytula Kuzmowych

Mykhaylo Nosovskyy

Yaromyr Oryshkevych

Volodymyr Pyatokha

Svitlana Revniuk

Michael Samotowka

Petro Svyryda

George Turiansky

Andriy Vasylenko

Publisher

Contact Information

Printer

Твердження, дані і думки подані у Лікарському віснику належать до авторів і не обов'язково відображають погляди редакції чи УЛТПА, хіба коли вказано. Немає твердження авторського права будь-які роботи уряду США чи оригінальні роботи яка видана в інших місцях.

Statements, data and opinions expressed in JUMANA are those of the authors and do not necessarily reflect those of the editors or UMANA unless so stated. No copyright is claimed to any work of the U.S. government or original work published elsewhere.



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Журнал Українського лікарського товариства Північної Америки (156)
Journal of the Ukrainian Medical Association of North America (156)

3	Зміст	Table of Contents
5	Огляди випадків з вибраних “e-Зустрічі лікарів”	Case Reports from selected “e-Grand Rounds”
5	Інсульт – не тільки в похилому віці <i>Марія Грицеляк</i>	Stroke - not only in old age <i>Maria Hrycelak</i>
12	Синдром Леннокса-Гасто вроджена вада розвитку центральної нервової системи <i>Ірина Даценко</i>	Lennox-Gasto syndrome: congenital malformation of the central nervous system <i>Irina Datsenko</i>
19	Звіти дослідження	Reports of Original Research
19	Хронічний рубцевий стеноз гортані у дітей. порушення ковтання <i>Анатолій Косаковський, Ілона Косаківська</i>	Chronic laryngostenosis due to scar in children: swallowing dysfunction <i>Anatolii Kosakovskiy Ilona A.Kosakivska</i>
28	Генетичні чинники очних недуг <i>Оксана Рудковська</i>	Genetic factors in eye disease <i>Oxana Rudkovska</i>
33	Передбачення наслідків черепно-мозкової травми: розвиток та міжнародне підтвердження прогностичних шкал, які базуються на характеристиках хворого підчас прийомного обстеження <i>Евоут Штеєрберг, та ін.</i>	Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics <i>Ewout Steyerberg, etal</i>
61	Огляди книжок	Book reviews
61	Українсько-англійський ілюстрований словник Дорланда, 30-видання, Українсько - Англійська версія, 2007 <i>Роман Воробець</i>	Ukrainian-English Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th edition, Ukrainian - English version, 2007 <i>Roman Worobec</i>
64	З історії Українських лікарських товариств	From the History of Ukrainian Medical Associations
64	Харківське медичне товариство – досвід історії <i>Микола Хвисяк Борис Рогожин</i>	History of the kharkiv medical society - Lessons <i>Mykola Khvysiuk Boris Rohozhyn</i>
73	Новинки	News
74	Вказівки для авторів	Instructions for Authors



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Журнал Українського лікарського товариства Північної Америки (156)
Journal of the Ukrainian Medical Association of North America (156)

Від головного редактора

Шановні колеги!

Ласкаво просимо до нового випуску журналу Українського лікарського товариства Північної Америки - «Лікарський вісник». Двомовний вид «Лікарського вісника» спрямований на одну галузь лікування походить від рішення Асамблеї делегатів 2008 року щоб забезпечити міжнародним багатодисциплінарним читачам доступ до унікального україно-англомовного фахового медичного журналу.

З метою широкого розповсюдження науково-практичних медичних даних на благо хворих усього світу, дане число "Лікарського вісника" містить реферовані статті про унікальні випадки, а також оригінальні дослідження, доповнені коротким оглядом книги, історії Українського лікарського товариства та новинами. «Лікарський вісник» ч. 156 спрямований по неврології, містить огляд україно-англійської версії Дорландського ілюстрованого медичного словника 2007 року випуску (30 видання) та опис 150-річчя Харківського медичного товариства. «Лікарський вісник» ч.156 – це поєднання зусиль визначних авторів та членів редколегії.

Сподіваємося, що новий випуск «Лікарського вісника» доцільний і буде Вам корисним у вашій послугі хворим. Щиро запрошуємо Вас до співпраці та чекаємо на ваш відгук!

From the Editor – in – Chief

Dear Colleagues!

Welcome to the newly formatted Journal of the Ukrainian Medical Association of North America, JUMANA. In this new bi-lingual format each issue focuses on a specialty to follow the 2008 UMANA Assembly of Delegates decision to provide JUMANA's international multi-specialty readership a unique scientific Ukrainian - English medical journal.

With intent to broadly share academically practical medical information for the benefit of patients world – wide, this new JUMANA is a collection of peer-reviewed reports: selected cases and original research, complimented with briefs of book review and Ukrainian medical association history, as well as news. JUMANA 156 focuses on Neurology, includes an - editorial review of the 2007 Ukrainian - English version of Dorland's Illustrated Medical Dictionary (30th edition) and shares the principled history of the Kharkiv Medical Society. JUMANA 156 is the product of distinguished and globally diverse authors and editors.

We hope you find the new JUMANA enriching to your care of patients and warmly welcome your feedback and collaboration!

Огляди випадку

Case Report

ІНСУЛЬТ – НЕ ТІЛЬКИ В ПОХИЛОМУ ВІЦІ

Марія Грицеляк

Приватної педятричної практики в Парк Ридж
Парк Ридж, Ілиной США

STROKE - NOT ONLY IN OLD AGE

Maria R Hrycelak, MD

Park Ridge Pediatrics, Park Ridge, IL USA

prp1218@sbcglobal.net**Основні скарги:** численні випадки посіпунання лівої ноги та руки**Історія:** “BL” – це дівчинка вагою 3010 грамів, група крові 0+, народжена шляхом повторного кесаревого розтину на 39 тижні вагітності, від серонегативної матері з групою крові 0+. Пологи без ускладнень, оцінка за шкалою APGAR при народженні 9 і 9 (див. табл. 1). Матір була здоровою, родинна історія без особливостей. Новонароджена виглядала добре до 36 годин життя, коли у неї проявились декілька випадків посіпунання лівих кінцівок. Дівчинку було переведено до відділення невідкладної допомоги новонароджених.**Chief Complaint** - multiple twitching episodes of the left leg and arm**History:** “BL” is a 3,010 gram, blood type 0+, female delivered by repeat C-section at 39 weeks gestation to a 0+, serology negative mother. APGAR scores were 9 / 9 with no complications at time of the delivery. See table 1. The mother was noted to have no medical problems and family history was unremarkable. The newborn was doing well until 36 hours of age, when she was observed to have multiple twitching episodes of the left leg and arm. The patient was transferred to the neonatal intensive care unit (NICU).

Таблиця 1	Шкала APGAR
Вигляд	Забарвлення шкіри
Пульс	Частота серцебиття
Гримаси	Відповідь на на подразники
Активність	Тонус м'язів
Дихання	Частота дихання

Table 1	APGAR score
Appearance	Skin color
Pulse	Heart rate
Grimace	Response to stimuli
Activity	Muscle tone
Respiration	Respiratory rate

Таблиця 1 – 1а. Шкала APGAR. Це практичний спосіб оцінювання фізичного стану новонароджених одразу після народження, як правило, на 1 і 5 хвилин життя. Оцінка за шкалою АПГАР – це число, яке визначається на підставі частоти серцевого биття, дихальних зусилля, тону м'язів, краски шкіри та відруху на легкий дотик катетером до ніздрі. За кожен з ознак нараховується 0, 1 чи 2 бали, тому найвища оцінка, яка відповідає найліпшому стану - це 10. Звичайна оцінка за шкалою Апгар є 8/9 або 9/9 для здорової дитини і означає, що дитина мала оцінку 8 або 9 в перші хвилини життя, і 9 на п'ятій хвилині життя. Найчастіше оцінка знижена від 10 через забарвлення новонародженої дитини.[7]**Table 1 – 1a. APGAR score.** A practical method of evaluating the physical condition of a newborn infant shortly after delivery, usually at 1 and 5 minutes. The APGAR score is a number determined by rating the heart rate, respiratory effort, muscle tone, skin color, and response to a catheter gently touched in the nostril. Each of these objective signs can receive 0, 1, or 2 points for a maximum best score of 10. The usual Apgar score is 8/9 or 9/9 for a healthy baby. This means the baby had a score at one minute of age of 8 or 9, and at five minutes of age had a score of 9. Points are usually taken off for the baby's color.⁷

Таблиця 1а	Оцінка = Ознака	0	1	2
Вигляд	Забарвлення шкіри	Блакитна, бліда	Тіло рожеве, руки і ноги блакитні	Тіло повністю рожеве, в тому числі кінцівки
Пульс	Частота серцевого биття	Анітрохи	Менш 100 ударів в хвилину	Добре, більше 100 ударів в хвилину
Гримаси	Відповідь на подразники	Без відповіді	Гримаса / кривляння	Плач
Активність	Тонус м'язів	Слабкий, млявий	Деякі згинання кінцівок, пальців рук і ніг	Активні рухи всіх кінцівок
Дихання	Дихальне зусилля	Анітрохи	Повільно, нерівне дихання, слабкий плач	Сильний плач, рівне дихання

Table 1a	SCORE SIGN	= 0	= 1	= 2
Appearance	COLOR	Blue, pale	Body pink, hands and feet bluish	Completely pink, including extremities
Pulse	HEART RATE	None	Less than 100 beats per minute	Good, over 100 beats per minute
Grimace	RESPONSE TO STIMULI (REFLEX)	No Response	Grimace	Cry
Activity	MUSCLE TONE	Limp, flaccid	Some flexing of extremities - fingers, toes	Active movement of all extremities
Respiration	RESPIRATORY EFFORT	None	Slow, irregular breathing; weak cry	Strong cry; regular breathing

Огляд: виявлено, що дитина добре вгодована і мала нормальний вигляд. Не мала гарячки. Її вітальні функції були в межах вікової норми, стабільні. Під час огляду дитини спостерігалися епізодичні посіпування лівої руки та ноги. Чинники, що посилювали або зменшували напади, не виявлялись.

Можливі причини: Випадки подібних нападів, можуть виникати при різних захворюваннях, зокрема

1. Травматичному крововиливі пологів
2. Анатомічних відхиленнях

Physical exam: revealed a well - nourished normal - appearing female newborn in no obvious distress. The patient was afebrile. Her vital signs were normal for age and stable. Observation found the child to have intermittent twitching episodes of the left leg and arm. No factors were noted to aggravate or spontaneously relieve a twitching episode.

Possible causes: Seizure - like episodes can occur in a variety of illnesses / diseases including:

1. Traumatic hemorrhage from delivery
2. Anatomic abnormalities

3. Інсульти
4. Сепсисі
5. Метаболічних хворобах

Обстеження: Безконтрастна комп'ютерна томографія (КТ) мозку (рис. 1) не виявила ознак пухлин, крововиливів чи інфарктів. Повне обстеження на сепсис, що включало клінічні аналізи крові, посів крові та сечі, поперекову пункцію з посівом на бактерії та віруси, фарбування за Грамом, полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) на віруси герпесу та ентеровіруси, не виявило відхилень від норми. Повний метаболічний вид (включаючи глюкозу та кальцій) був нормальним. Екокардіограма також була нормальною.

На початкові 16-канальної електроенцефалографії (ЕЕГ) було відхилення - спайки в правій скроневій долі проявились одночасно з посіпуванням ноги та цмокання губами) – рис. 2 (подібний запис від іншого хворого). Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з внутрішньовенним контрастом (гадолініум), яку було проведено у віці 56 годин, виявила інфаркт перивентрикулярно і в базальних гангліях праворуч (рис. 3)

3. Stroke
4. Sepsis
5. Metabolic disease

Work-up: Non-contrast computer tomography (CT) scan of the brain (Fig. 1) was performed and read as negative for masses, hemorrhages and infarcts.

A complete septic workup including a complete blood count (CBC), blood culture, urine culture, lumbar puncture with bacterial and viral cultures, gram stain, herpes simplex virus and enterovirus polymerase chain reaction (PCR) were performed and all results were normal. A comprehensive metabolic profile (including glucose and calcium) and urine for amino acids were drawn and reported as normal. An echocardiogram was read as normal.

The initial 16 channel EEG was abnormal with spikes noted in the right temporal brain with concomitant seizure activity - leg twitching and lip smacking. Fig. 2 shows similar EEG findings from another patient.

An MRI with intravenous gadolinium contrast was performed at about 56 hours of age and revealed a right periventricular and basal ganglion infarction. (Fig. 3)

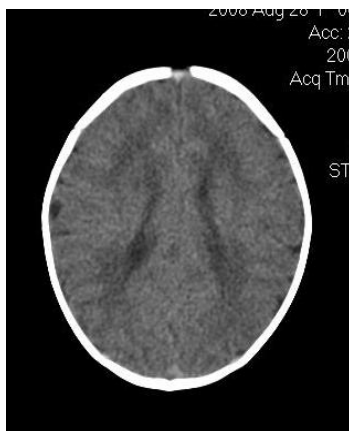


Рисунок (Рис.)1.
Нормальна КТ.

Figure (Fig.) 1:
CT scan within normal.

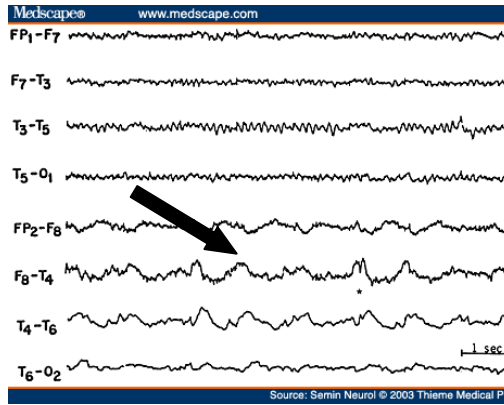


Рис. 2 (інший хворий). Спайки у правій скроневій долі

Fig. 2 (of a different patient): Right temporal lobe spikes present.

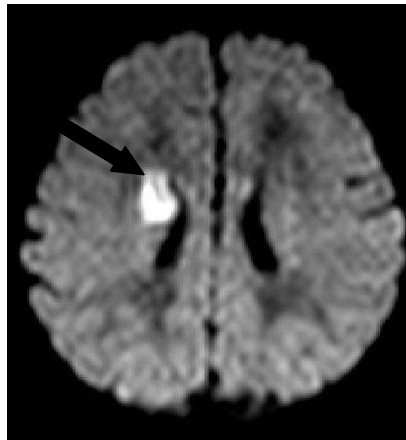


Рис. 3. Інфаркт базальних гангліїв біля правого бокового шлуночка мозку (за МРТ).

Fig. 3: Right periventricular and basal ganglion infarction (by MRI).

Аналіз даних і остаточний діагноз: Перинатальний інсульт (за визначенням, виникає між 28 тижнями гестації та 7 днем після народження) зустрічається у 1 з 4000 новонароджених. Напади є найбільш типовими клінічними проявами, виникають у 12% хворих, після чого спостерігається гіпотонія та млявість. Ретроспективно на інфаркт мозку можуть вказувати порушення розвитку або ознаки геміпарезу. Чинників ризику артеріального інсульту багато, зокрема, вроджена патологія серця, інфекції центральної нервової системи, порушення плаценти, дегідратація та асфіксія при народженні. Тромбофілія у матері чи дитини, що спричинена браком факторів зсідання крові чи мутаціями генів, які їх кодують, поряд з синдромами підвищеної в'язкості та дегенерації плаценти можуть збільшувати можливість утворення тромбу, що призводить до ішемічного інсульту. при

Data analysis & definitive diagnosis: Perinatal stroke (defined as occurring between 28 weeks gestation and 7 days of age) occurs in 1/4000 births. Seizures are the most common presenting symptom occurring in 12% of patients followed by hypotonia and lethargy. Retrospectively, failure to reach milestones or development of hemiparesis could indicate presence of an infarct. Risk factors for an arterial ischemic stroke are multifactorial and include heart disease with congenital defects, central nervous system infections, placental disorders, dehydration and birth asphyxia. Maternal or neonatal thrombophilia due to deficiencies or mutations in coagulation factors, hyperviscosity syndromes as well as placental degeneration can increase the risk of thrombus formation resulting in a ischemic stroke. Blood analyses for disseminated intravascular coagulation

перевірки крові на дисеміноване внутрішньосудинне зсідання, активність протеїнів С та S, антитромбін III, лейденський фактор V та гомоцистеїн не виявлено відхилень від норми. Дослідження на мутацію гену протромбіну 20210A та Лейденську мутацію фактора V були негативними

Лікування: “BL” отримувала внутрішньовенний ампіцилін, гентаміцин та ацикловір через 72 год. коли стало відомо що усі посіви негативні. Спочатку призначили лоразепам (0,1 мг/кг), і, коли напади припинились, навантажили фенобарбіталом (20 мг/кг) з подальшою підтримуючою дозою 5 мг/кг/добу. Протягом перебування в лікарні нападів більше не було. Дівчинка почала самостійно харчуватись на 3 день життя, лікування було продовжене устним фенобарбіталом.

Подальше спостереження: Дівчинку виписали з лікарні на фенобарбіталі. В 1 міс її знову оглянули невролог та педіатр. Повторна ЕЕГ у 4 тижні не виявила ознак нападів. Фізичні дані та розвиток відповідали віку під час огляду у 2 місяців.

Висновки: Інсульт є відносно поширеною причиною нападів у новонароджених. Хоча неврологічний дефіцит може бути тяжким, причини інсультів новонароджених залишаються невідомі. Приблизно у 60% випадків інфаркт не має неврологічних наслідків. Головною метою лікування ішемічного інсульту новонароджених є відновлення кровоплину та поліпшення постачання кисню.

Досліджень свідчать про наявність бодай одного з протромботичних факторів у більш ніж 65% хворих з інсультами новонароджених (табл. 2). Хоча у дорослих використанні тромболітичних засобів, таких як тканинний активатор плазміногену, виявилось ефективним, тромболізіс у немовлят залишається дослідним втручанням.

Проходять дослідження лікувальної гіпотермії новонароджених з метою покращення функціонального вислідку. Першим і найбільшим з досліджень такого типу є

(DIC), protein C and protein S activity, Antithrombin III, Factor V Leiden and homocysteine levels were drawn and all were found to be within normal limits. Assessment for prothrombin gene mutation 20210A and Factor V Leiden gene mutation were also negative.

Treatment: “BL” received intravenous Ampicillin, Gentamycin and Acyclovir until all cultures were reported negative at 72 hours of age. Initially Lorazepam (0.1 mg/kg) was given and when seizure activity stopped the patient was given a loading dose of Phenobarbital 20mg/kg and continued on a 5mg/kg daily dose. No further seizures occurred during hospitalization. Patient began oral feedings on day 3 of life and was continued on oral phenobarbital.

Follow-up: The patient was discharged continuing on phenobarbital and was seen at 1 month of age by the neurologist and pediatrician. Repeat EEG at 4 weeks of age showed no evidence of seizure activity. Physical examination and development were appropriate for age at the 2-month check - up.

Key points: Neonatal stroke is a relatively common cause of neonatal seizures. Although neurologic deficits can be severe, the etiology of neonatal stroke is unclear. About 60% of infants have no neurologic sequelae due to infarction. The primary objective in the treatment of neonatal ischemic stroke is to re-establish obstructed blood flow to improve oxygen supply.

Studies have shown the presence of at least one prothrombotic risk factor in over 65% of neonatal stroke patients (Table 2). While the use of thrombolytic agents such as tissue plasminogen activators has been found to be effective in adults, the use of thrombolytic agents in neonates remains experimental.

Studies are underway to evaluate the use of induced hypothermia in newborns to improve functional outcome. The first and largest study of its kind ever published is a

міжнародне багаточентрове рандомізоване клінічне дослідження 225 дітей з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), які перебували у дитячих відділеннях невідкладної допомоги. У віці 6 місяців, 32 (31%) з 102 дітей з групи гіпотермії мали несприятливі наслідки у порівнянні з 23 (22%) зі 103 дітей з групи нормотермії [6].

В цьому дослідженні гіпотермію розпочинали перших 8 годин після тяжкої ЧМТ і проводили до 24 годин з метою лікування підвищення внутрішньочерепного тиску. Знижували температуру тіла засобами поверхневого охолодження. Температуру у стравоході підтримували в середньому на рівні 32,5°C впродовж 24 годин. Під час відігріву температуру підвищували 0,5°C на 2 години. Після відігріву у групі активного втручання, а весь час у контрольній групі, температуру тіла підтримували на рівні 37°C до зникнення внутрішньочерепної гіпертензії.

Однак, ця штучно викликана гіпотермія не поліпшувала неврологічні висліди. В групі гіпотермії під час відігріву частіше спостерігалась гіпотензія та використовувались вазоактивні ліки у порівнянні з групою нормотермії. У хворих, які були охолоджені, спостерігалась вища смертність – померли 23 (21%) дитини з групи гіпотермії а 14 (12%) дітей з групи нормотермії. На підставі цих вислідів дослідники зробили висновок, що таке лікування у дітей з тяжкою ЧМТ є недоцільним і потрібні нові дослідження.

Зважаючи на погані наслідки лікування дітей з тяжкою ЧМТ за допомогою гіпотермії і враховуючи те, що гіпотермія може викликати коагулопатію кровотечі, збільшенням можливості кровотечі, використання гіпотермії для лікування інсультів новонароджених повинно розглядатися тільки в умовах старанно спланованого клінічного доладження.

randomized, multicenter study of 225 children with head injury in international pediatric intensive care units. At 6-month follow-up 32 (31%) of the 102 children assigned to the hypothermia group had unfavorable outcomes, compared with 23 (22%) of 103 children in the normothermia group.⁶

In this study, hypothermia therapy was initiated within 8 hours and continued for 24 hours in children with severe traumatic brain injury (TBI) to treat intracranial hypertension. Study subjects were cooled with the use of surface cooling techniques. Esophageal temperature was maintained at a mean of 32.5°C for 24 hours. For rewarming, the temperature was increased at a rate of 0.5°C every 2 hours. After rewarming in the hypothermia group and immediately in the normothermia group, temperature was maintained at 37°C until intracranial hypertension resolved.

However, this induced hypothermia therapy did not improve neurological outcome. There was more hypotension and more vasoactive agents were administered in the hypothermia group during the rewarming period compared to those in the normothermia arm. Mortality was also higher in subjects who received hypothermia compared with those in the normothermia group, with 23 deaths (21%) and 14 deaths (12%) respectively. On the basis of these results, the investigators concluded that this protocol is not warranted for the treatment of severe TBI in children with hypothermia and that more research is required.

Based on the negative outcomes of the clinical study of hypothermia to treat children with severe TBI, and because it is known that hypothermia may induce coagulopathy and therefore potentially increase local bleeding, treatment of neonatal stroke with induced hypothermia should only be considered in a carefully designed and conducted clinical trial.

Таблиця 2. Розподіл протромботичних чинників ризику у доношених немовлят з інсультом у порівнянні зі здоровою контрольною групою, підбраною за віком і статтю

Група	Хворі	Контрольна	ВШ/95% ДІ	«р»
Число Хворих	91	182		
Чинники ризику				
Ліпопротеїн(а) >300 мг/л	20 (22%)	10 (5,5%)	4,84/2,16–10,86	<0,001
Фактор V 1691GA*	17 (18,7%)	10 (5,5%)	3,95/1,72–9,0	0,016
Протромбін 20210GA	4 (4,4%)	4 (2,2%)	2,04/0,49–1,83	0,44 [†]
МТНFR 677ТТ	15 (16,5%)	20 (10,9%)	1,59/0,77–3,29	0,28
Брак протеїну С I типу	6 (6,6%)	–	–	0,0012 [†]
Разом	62 (68,0%)	62 (68,0%)	6,70/3,84–11,67	<0,001

Дані наведені у вигляді n (%). *Разом з ліпопротеїном(а) Lp: n=3 (не враховані в колонці Lp) та антикардіоліпіновими антитілами IgG (n=1). [†]Точний критерій Фішера.

Table 2. Distribution of prothrombotic risk factors in full-term neonatal stroke patients versus healthy age- and sex-matched controls

Cohort	Patients	Control	OR/95% CI	p
Number, patients	91	182		
Risk factors				
Lipoprotein(a) >30 mg/dL	20 (22%)	10 (5,5%)	4,84/2,16–10,86	<0,001
Factor V 1691GA*	17 (18,7%)	10 (5,5%)	3,95/1,72–9,0	0,016
Prothrombin 20210GA	4 (4,4%)	4 (2,2%)	2,04/0,49–1,83	0,44 [†]
МТНFR 677ТТ	15 (16,5%)	20 (10,9%)	1,59/0,77–3,29	0,28
Protein C deficiency type I	6 (6,6%)	–	–	0,0012 [†]
Total	62 (68,0%)	62 (68,0%)	6,70/3,84–11,67	<0,001

Values shown are n and (percent). *Combined with lipoprotein (a) Lp: n=3 (not included in the Lp column) and with anticardiolipin IgG antibodies (n=1). [†]Fisher's exact test.

Висновки: Наразі ще багато невідомо про природний перебіг інсультів новонароджених і немає доказово обґрунтованих стратегій щоб запобігти чи лікувати інфарктів мозку новонароджених. Збір даних про хворих в базу даних або реєстр для проведення порівняльної оцінки може покращити поліпшення розуміння цієї хвороби і догляду за хворим.

Літературні джерела / References

1. Azzopardi D, Robertson N, Cowan F. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:684-94.
2. Monagle P, Chan A, Massicote P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest* 2004; 126 (Suppl.3):S645-S687.
3. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurology* 2004; 3(3):150-8.
4. Smidchen M., Goldstein G et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke*. Online 2008, October 16. Available at <http://stroke.ahajournals.org/content/40/1/65.full>, Accessed February 8, 2012.
5. Wu YW, Lynch JK, Nelson KB. *Perinatal arterial stroke: Understanding mechanisms and outcomes*. *Semin Neurology* 2005;25(4):424-34.
6. Cassels C. Hypothermia Therapy May Do More Harm Than Good in Pediatric Traumatic Brain Injury Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/575600>, Accessed February 8, 2012.
7. Bovo MJ. The baby. Available at <http://www.mjbovo.com/Pregnancy/BabyWell.htm>, Accessed February 8, 2012.

Conclusion: At this time, there is much to be learned about the natural history of neonatal stroke, and there are no evidenced - based strategies for prevention or treatment of perinatal infarcts. Collecting patient data into a database or registry for comparative analysis may help to improve the understanding of this disease and patient care.

**СИНДРОМ ЛЕННОКСА-ГАСТО ВРОДЖЕНА ВАДА РОЗВИТКУ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ
– ГЕМІАТРОФІЯ ПРАВОЇ ПІВКУЛІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.**

Ірина Даценко, канд. мед. наук

Кафедри невропатології та дитячої неврології
Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків, Україна

**LENNOX-GASTO SYNDROME: CONGENITAL MALFORMATION
OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
– RIGHT CEREBRAL HEMIATROPHY.**

Irina Datsenko, MD, PhD

Department of neuropathology and child neurology,
Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkiv, Ukraine
e-mail: irina.datsenko@gmail.com

Основні скарги: затримка психічного і мовного розвитку, наявність частих судомних нападів і падінь.

Історія (Анамнез): клінічні прояви, позначки, ліки, доречні дані про родину та оточення: Хлопчик, 1999 року народження. Народився від другої вагітності, перебіг якої був з ускладненнями (хронічна внутрішньо-утробна гіпоксія плода, внутрішньо-утробна інфекція); строк гестації при народженні - 38 тижнів, вага - 2700 грам. Після народження оцінка за шкалою APGAR становила 8-9, ускладнень не було. У матері не відзначено якихось медичних проблем, сімейний анамнез без особливостей. До двох років розвиток хлопчика був нормальним, спостерігалася тільки незначна затримка темпів мовного розвитку. В родині ще є молодша сестра – здорова. В родині нема випадків захворювання епілепсії.

В 2 роки у дитини вперше розгорнувся клонічний геміконвульсивний припадок тривалістю до 15 хвилин, який купировано в умовах реанімації. Через тиждень приступи поновилися з поступовим зростанням їх частоти - до 10 нападів за добу. Через місяць приєдналися атипів абсанси з атонічним компонентом тривалістю до 30-35 сек. В три роки приєдналися атонічно-астатичні напади, коли дитина

Chief Complaint: Slowed psychological and speech development, frequent convulsive attacks and falling.

History: signs, symptoms, medications, relevant family and social information: The patient is a boy born in 1999 to a gravid 2, para 1 mother whose pregnancy was complicated by chronic intrauterine fetus hypoxia and intrauterine infection. The patient was born at 38 weeks, weighing 2700 grams, had an APGAR scale score of 8-9 and no obvious complications. The patient's mother and family had an unremarkable medical history, including no history of epilepsy. During his first two years of life, the boy developed normally except for minor delay in speech. A younger sister is healthy. .

During his second year of life, the boy had a clonic hemi-convulsive attack that lasted 15 minutes and stopped with intensive medical intervention. During the next week, seizures recurred at up to 10 events per day. Within the next month, atypical absence epileptic seizures with an atonic component lasting up to 30-35 seconds also presented. At the age of three, atypical absence seizures began causing the boy to

різко падала уперед і тяжко травмувала шкіру обличчя і голову. В чотири роки з'явилися генералізовані тонічні напади. Частота нападів сягала 15 -20 приступів за добу, переважно після пробудження. З появою нападів спостерігається затримка психічного і мовного розвитку, що не має прогресуючого характеру.

Неврологічний стан: Черепні нерви: недостатність VII і XII черепних нервів справа. Рухова сфера: парезів немає. Сухожильні рефлекси підвищені з поширеною зоною виклику, переважно зліва. Двосторонні патологічні пірамідні стопні знаки. Черевні рефлекси середньої жвавості, рівномірні. Дифузна м'язова гіпотонія. Хода дещо атактична. Координаторна сфера: моторна неспритність, легкий інтенційний тремор верхніх кінцівок з двох боків. Інтелект: затримка психічного та мовного розвитку, вимовляє окремі слова, короткі фрази. Прості інструкції виконує. Виражена гіперактивність.

Фізичний огляд - знахідки: Будова тіла дитини правильна, трішки підвищеного харчування. Множинні рубці на шкірі обличчя (переважно в ділянках лоба та перенісся) внаслідок частих генералізованих атонічних нападів з травматизацією

Диференційний діагноз: Поліморфізм епілептичних нападів, їх певне сполучення обумовлюють наступне:

- Симптоматичні парціальні епілепсії;
- Синдром псевдоленнокса;
- Синдром веста (пізній дебют);
- Епілепсії з міоклонусом;
- Деякі розлади сну.

Обстеження: тести та висліди: Без контрастна комп'ютерна томографія (КТ) голови (рис. 1 - 3) виявила ознаки помірно вираженої дифузної атрофії правої півкулі кірково-підкіркового типу з переважанням змін в потиличній та тім'яній ділянках мозку.

fall forward and incur substantial trauma to the skin of his face and head. At the age of four, he began to have generalized tonic seizures. Seizure frequency was 15 -20 per day, mostly after awakening. Non-progressive psychological and developmental speech delays were noted at the time of seizure onset.

Neurologic status: Physical exam found right VIIth and XIIth right cranial nerve palsy. Motor functions were grossly intact. Tendon hyper-reflexia was noted bilaterally, more severe on the left. Bilateral pathological pyramidal signs were present. Muscle reflexes were normal bilaterally. However, there was diffuse muscular hypotonia and ataxic gait. Motor coordination was clumsy, and there was light intentional tremor in both upper extremities. The boy had delays in psychological and speech development. He spoke in single words and short phrases, followed simple instructions and showed signs of hyperactivity.

Physical exam findings: Physical exam revealed a slightly over-nourished boy of otherwise normal stature, with multiple facial scars (mostly on forehead and bridge of nose) due to fall injury sustained during his frequent generalized atonic seizures.

Differential diagnoses: The seizure spectrum suggested the following differential diagnosis:

- Symptomatic partial epilepsies;
- Pseudolennax syndrome;
- West syndrome (late debut);
- Epilepsies with myoclonus;
- Sleep disorders.

Work-up: tests & outcomes: Non-contrast computer tomography (CT) (figs. 1 - 3) showed signs of moderately diffuse cortical-subcortical atrophy of right hemisphere, predominately with changes in the occipital and parietal brain zones.

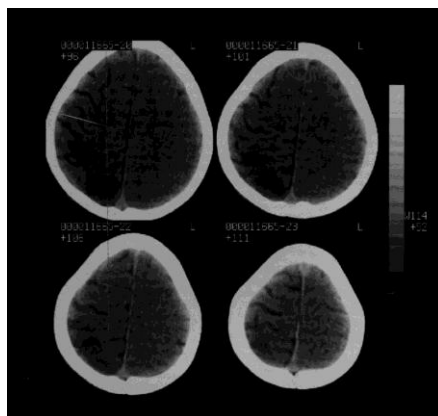


Рис.1.

Fig.1.



Рис.2.

Fig.2.



Рис.3.

Fig.3.

Електроенцефалографія (ЕЕГ)

На фонівій кривій зареєстровано генералізовану активність у виді пік-хвиля, спайк-розрядів з акцентом в скроневих відведеннях. Спостерігається переважання повільнохвильової активності, спалахів поліфазних комплексів в відведеннях з правої півкулі (рис. 4). На фоні тета-ритму, який домінує, зареєстровано епілептичні феномени у виді як генералізованих, так і асинхронних розрядів комплексів «пік-хвиля» з частотою 1,5 – 2 Гц (рис.5).

Огляд окуліста: очне дно без особливостей. Електрокардіограма: ритм синусовий з незначною аритмією. Положення електричної осі серця нормальне. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – без порушень.

Electroencephalography (EEG)

Generalized activity in the way of peak-waves, spike-discharges with the accent in temple abductions registered in the background. Predominating peak-wave activity was observed along with flashes of polyphasic complexes in right hemisphere leads (fig. 4). Epileptic phenomena consisting of generalized and asynchronous “peak-waves” complexes with frequency of 1.5 – 2 Hz registered (fig. 5) on a background of dominant tetra-rhythm.

Ophthalmic exam found eye grounds to be unremarkable. Electrocardiogram showed sinus rhythm with benign arrhythmia and normal electrical axis. Abdominal cavity ultrasound exam was unremarkable.

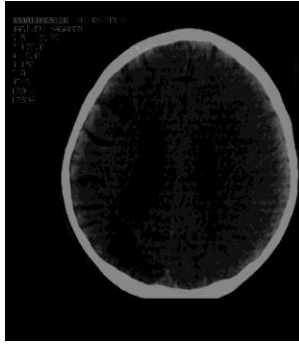


Рис.4.

КТ СКАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ (рис. 1-4): Речовина головного мозку без осередкових змін, щільністю 24-37 HU.

Серединні структури головного мозку не зсунені. Шлуночки мозку звичної форми, розширені, з незначною перевагою правого бічного в задніх відділах. Конвексимальні підпаутинні простори справа дифузно розширені, переважно задніх відділів тім'яної та потиличної часток. Помірне розширення сильвієвої щілини справа, цистерн мосту. Субтенторіальні структури без особливостей. Селярна область не змінена. Кістково-деструктивні зміни не визначаються.

Заключення: КТ ознаки помірно виразного дифузного атрофічного процесу правої напівкулі коркового-підкоркового типу з перевагою змін в потиличній та тім'яній частках.

Fig.4.

CT SCAN of the Brain (fig. 1-4): brain parenchyma with density 24-37 HU, no focal changes or midline shift. Ventricles shaped within normal limits except for mild dilation of the posterior aspect of the right lateral ventricle. Right subarachnoid space diffusively dilated, predominately in the posterior aspects of the parietal and occipital lobes. Right sylvian fissure and cisterns - moderately dilated. Subtentorial structures and sella turcica - unremarkable. Bony structures - within normal limits.

Conclusion: CT scan signs of a moderately expressed diffuse cortical-subcortical type atrophic process of the right hemisphere with predominant changes in the occipital and parietal brain.



Рис. 5. На фонівій кривій зареєстровано генералізовану активність у виді «пик -хвиля», спайк-розрядів з акцентом в скроневих відведеннях. Спостерігається переважання повільнохвильової активності, спалахів поліфазних комплексів в відведеннях з правої півкулі.

Fig.5. Background with generalized peak-waves activity and spike-discharges with temple abduction accent. Predominant slow peak-wave activity and flashes of polyphase complexes are observed in right hemisphere abductions.

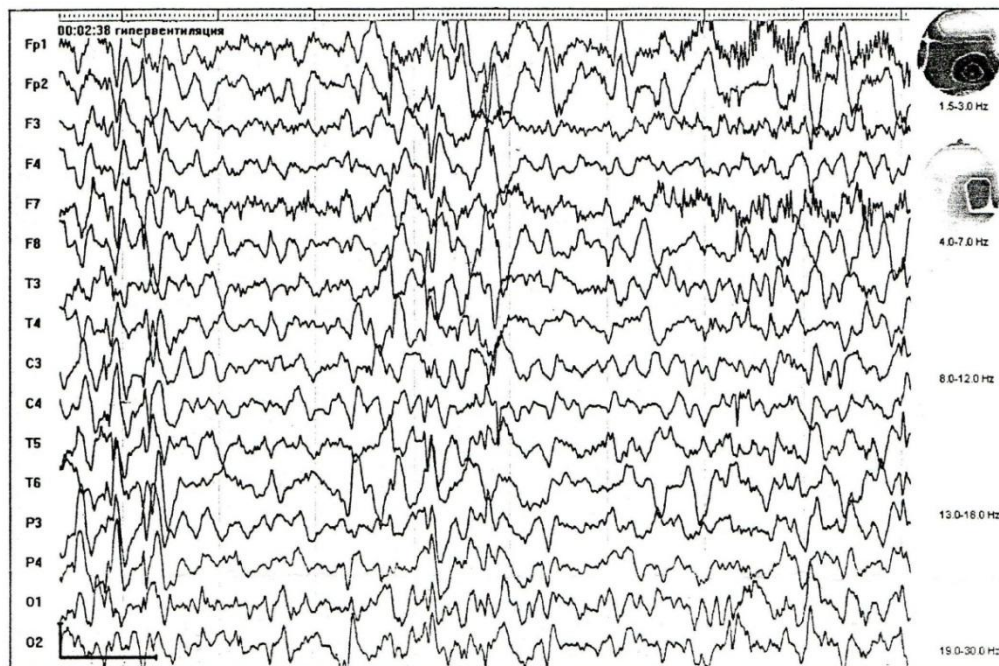


Рис.6. На фоні тета-ритму, який переважає, зареєстровано епілептичні феномени у виді як генералізованих, так і асинхронних розрядів комплексів «півхвиля» з частотою 1,5 – 2 Гц.

Аналіз даних, обґрунтування остаточного діагнозу

Синдром Ленокса-Гасто (СЛГ) завжди починається в дитячому віці та супроводжується затримкою психомоторного розвитку. Частота синдрому складає 0,3:1000 народжених живими. СЛГ характеризується сполученням кількох типів епілептичних нападів (тонічні, міоклонічні, атипові абсанси). Тонічні напади - один з найбільш частих типів припадків, які зустрічаються при СЛГ. Під час нападу дитина втрачає рівновагу і тому паде. СЛГ характеризується дуже високою частотою нападів – багаторазово за добу.

Відмітною електроенцефалографічною рисою СЛГ є повільні комплекси півхвиля, які домінують за амплітудою на фоні патологічного уповільнення основної активності фоновому запису ЕЕГ, також спостерігаються генералізовані розряди у виді повільних комплексів

Fig.6. Background dominated by tetra-rhythm epileptic phenomena with generalized and asynchronous “peak-waves” complexes at 1.5 – 2 Hz frequency.

Data analysis & discussion of logic for definitive diagnosis

Lennox-Gasto Syndrome (LGS) presents in childhood with delayed psycho-motor development; LGS has been found in 0.3:1000 live births. LGS is characterized by a spectrum of seizure activity: tonic, myoclonic, atypical, absentia epileptic. Tonic seizures are observed most frequently. During a seizure, a child loses balance and falls. LGS is characterized by a very high seizure rate and multiple seizures per day.

Distinguishing electro-encephalographic features of LGS are slow peak-wave complexes whose amplitude dominates the background of pathologic slowing of the fundamental background activity. Observations include generalized discharges such as slow peak-wave

пiк-хвиля або гостра-повiльна хвиля з частотою 1,5-2,5 Гц.

Лiкування СЛГ є складною задачею, оскільки повного контролю над нападами отримати не вдається.

Лiкування: Протягом кількох років пацієнту було призначено цілу низку сучасних антиепілептичних засобів, як в монотерапії, так і в комбінаціях. Застосування вальпроату натрію в цьому випадку не було ефективним. В теперішній час певну стабілізацію було досягнуто шляхом застосування наступної комбінації антиепілептичних засобів: топамакс (7,4 мг/кг/добу), клоназепам (0,1 мг/кг/добу) та фінлепсин-ретард (27 мг/кг/добу). У якості достаточних засобів (переважно з метою поліпшення когнітивних функцій) хлопчикові призначали ноофен, кальцію гопантенат, а також кардонат, діакарб, магне-В6, гепатопротектори та ін.

Подальше спостереження: Остання комбінація антиепілептичних засобів, яку було призначено, привела до зниження частоти нападів у пацієнта: спостерігається один тонічний приступ, іноді – атонічний, один раз за 3-4 доби переважно в першу половину дня. Визначено певне поліпшення когнітивних функцій дитини – став більш спокійним, зібраним, цікавиться книгами, малюнками.

Ключові висновки / уроки з цього випадку: Синдром Леннокса-Гастро – одна з найбільш тяжких за перебігом та лікуванням вік-залежна й резистентна форма дитячої епілепсії. Поліпшення якості життя і зниження частоти нападів при призначенні навіть сучасних високо-ефективних антиепілептичних препаратів у більшості випадків незначне.

Провідними клінічними симптомами цієї форми епілепсії є тонічні спазми, тонічні генералізовані напади, атипові абсанси, атонічні та міоклонічні напади. Типовим для цієї форми епілепсії є комбінація більше ніж двох типів нападів. Простежується висока частота травматизації дитини під час падінь, тому основна увага повинна приділятися атонічним нападам

complexes or acute-weak waves with 1.5-2.5 Hz frequency.

LGS treatment is a difficult task, as absolute suppression of seizure attacks has not been possible.

Treatment: Over the course of several years, the patient was prescribed a number of contemporary antiepileptic treatments, consisting of single and multi-drug regimens. Sodium valproate was not effective in this case. Most recently, some stability was achieved with a combination of topamax (7,4 mg/kg/day), clonazepam (0,1 mg/kg/day) and slow-release finlepsin (27 mg/kg/day). Assuming sufficient supply and access, the boy was also prescribed noofen, calcium gopantenate, cardonate, diacarb, magne-B6, hepatoprotectors and others with intent to improve cognitive function.

Follow-up: The last combination of anti-epileptics prescribed lead to a decrease in attack frequency: a tonic attack, sometimes an atonic attack, once in 3-4 days, most commonly during the first half of the day. Some cognitive function improvement was observed. The child became more peaceful, self-disciplined, interested in books and pictures.

Key lessons learned / demonstrated by this case: Lennox-Gasto syndrome is one of the most severe age-dependent and resistant forms of infantile epilepsy, with respect to the clinical course and treatment. Improvement of quality of life and reduction of the frequency of attacks even by treatment with modern highly effective anti-epileptic preparations in most cases is ineffective.

The main clinical symptoms of this form of epilepsy are tonic spasms, tonic generalized attacks, atypical absentia epileptic, atonic and myoclonic attacks. A combination of more than two of such attacks is typical for this form of epilepsy. The high frequency of trauma observed in these children has been traced to falling. Therefore atonic attacks (with traumatic

(з падіннями і травматизацією) та атипичним абсансом, які посилюють тяжкість епілептичної енцефалопатії. Розумова відсталість є не тільки від органічного ураження мозку, а й також наслідком постійної епілептичної активності в ньому.

Наявність виражених порушень нервопсихічного розвитку, структурних змін головного мозку, та резистентність до антиепілептичної терапії спричиняють глибоку інвалідизацію хворого.

Перспективним лікування таких випадків - це аденокортикотропний гормон.

Висновки: Цей випадок представляє типовий випадок симптоматичного СЛГ. Характерним є сполучення клінічних ознак: атонічно-астатичні, тонічні напади та атипичні абсанси; затримка психічного та мовного розвитку; на ЕЕГ загальноповільна активність у виді «пік-хвиль» та гостро-повільні хвилі з частотою 1,5 – 2 Гц; на КТ - вроджена вада розвитку головного мозку. Відносно достатнє лікування було досягнуто політерапією топамаксу, фінлепсину і клоназепаму.

Це захворювання є найбільш тяжкою формою дитячої епілепсії. Резистентність до антиконвульсантів сприяє подальшому прогресуючому зниженню інтелекту та різноманітним ускладненням, які виникають внаслідок тривалого прийому великих доз антиепілептичних засобів.

Літературні джерела

1. Гузева В.И. Епілепсія та не- епілептичні пароксизмальні стани у дітей. – М.: ООО “Медична інформаційна агенція”, 2007. 568с.
2. Томас Р. Броун, Григорі Л. Голмс. Епілепсія. Клінічне керівництво. Переклад з англійської. М.: “Видавництво БІНОМ”, 2006.- 288с., іл.
3. Епілептіологія дитячого віку: Керівництво для лікарів/ Під ред. А.С, Петрухіна.- М.: Медицина, 2000.-624 с.

falls) and atypical absences, which increase the severity of epileptic encephalopathy, warrant attention. Mental retardation is a consequence of this organic brain disorder and constant epileptic activity.

Expressed neurologic-and-behavioral developmental disorders, cerebral structural changes, and resistance to antiepileptic therapy contribute to severe disability.

Treatment with adrenocorticotrophic hormone is promising for these cases.

Conclusion: This case demonstrates a typical case of symptomatic LGS. The constellation of clinical features is characteristic: atonic-astatic, tonic attacks and atypical absentia epileptic; delayed psychological and speech development; EEG with generally weak peak-waves and acute-slow waves with 1.5 – 2 Hz frequency; CT Scan with congenitally anomalous brain development. Relatively sufficient therapeutic effect was achieved with a multi-drug regimen using topamax, finlepsin and clonazepam.

This disease is the most serious form of child epilepsy. Anticonvulsant therapy resistance contributes to progressive decline in intelligence and other complications resulting from long-term exposure to antiepileptic medication.

References

1. Goosen VI. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children. Moscow: OOO Medical Information Agency, 2007. p568.
2. Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes. Epilepsy. Clinical management. English translation. Moscow: “Publishing House BINOM”, 2006. 288p., Il.
3. Epileptology of Childhood: A Guide for Physicians / Ed. AC, Petrukhin. Moscow: Medicine, 2000. 624 pp.

Звіти дослідження

Research Report

**ХРОНІЧНИЙ РУБЦЕВИЙ СТЕНОЗ ГОРТАНІ У ДІТЕЙ.
ПОРУШЕННЯ КОВТАННЯ****Професор Анатолій Косаковський****Ілона Косаківська, канд. мед. наук**Кафедри дитячої отоларингології, аудіології та фоніатрії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
м. Київ, Україна**CHRONIC LARYNGOSTENOSIS DUE TO SCAR IN CHILDREN:
SWALLOWING DYSFUNCTION**

Professor Anatoliy Kosakovskiy, MD, PhD, DSci

Ilona Kosakivska, MD, PhD

Department of Pediatric Otolaryngology, Audiology and Phoniatics
P. L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education

Kyiv, Ukraine

e-mail: alkoss@bk.ru**Співпраця:**

Уява і розробка дослідження чи теми: АК

Збір даних: ІК

Розгляд і обговорення даних: ІК, АК

Початковий рукопис: ІК

Необхідний перегляд: АК

Contributions:

Study conception and design: АК

Data acquisition: ІК

Data analysis and interpretation: ІК, АК

Manuscript drafting: ІК

Critical revision: АК

Ключові слова: хронічний рубцевий стеноз, гортань, порушення ковтання, діти, лікування**Вступ.** Хронічний рубцевий стеноз гортані є тяжким інвалідизуючим захворюванням, що супроводжується порушенням або повним виключенням дихальної і голосоутворювальної функцій гортані, що особливо негативно позначається на стані дитячого організму (1). Частіше на рубцевий стеноз гортані хворіють діти у віці від 1 до 6 років (63,1%). (1, 2).**Мета:** вивчення частоти порушення ковтання у дітей з рубцевим стенозом гортані та нашої ефективності його лікування.**Спосіб дослідження.** Наша діагностика рубцевого стенозу гортані включала розгляд скарги, анамнез (історія) захворювання, ларингоскопію (пряму, непряму, ретроградну, мікроларингоскопію, фібрларингоскопію), трахеоскопію**Key words:** chronic laryngostenosis cicatrix, swallowing dysfunction, children, treatment**Introduction.** Chronic laryngeal stenosis is a severely disabling disease of the larynx and upper trachea that presents with partial or complete disruption of the respiratory and vocal functions. Such disease has notably negative impact on a child (1). In our practice, laryngeal stenosis presents most commonly in children of age 1 through 6 years (63.1%). (1,2)**Objective:** to assess the frequency of swallowing dysfunction in children with laryngotracheal stenosis and the effectiveness of our treatment.**Research method.** Our diagnosis of laryngotracheal stenosis included review of symptoms and history of present illness, laryngoscopy (direct, indirect, retrograde, microlaryngoscopy, fiberoptic laryngoscopy), tracheoscopy (from above or

(верхню, нижню), рентгенографію, магніто-резонансну томографію, ультразвукове сканування гортані, вивчення роздільної функції гортані.

Критерії включення хворих в дослідження: стать (хлопчики і дівчатка); вік від 1 до 15 років; діагноз (хронічний рубцевий стеноз гортані); письмова згода батьків пацієнта брати участь в дослідженні та виконувати його вимоги.

Діти включались в дослідження після письмової згоди батьків та письмової згоди дітей яким виповнилося 6 років.

Критерії виключення - тяжкі неврологічні розлади, небажання пацієнта (його батьків) виконувати вимоги протоколу, включаючи підписання інформованої згоди.

Лікування хворих із хронічним рубцевим стенозом гортані повинно забезпечити вільне дихання через природні шляхи, звільнити їх від трахеостомічної трубки, відновити тою чи іншою мірою фонаторну функцію та відновити роздільну функцію гортані. У наших хворих застосовувались ендоскопічні, екстра-ларингальні, ендокстра-ларингальні способи хірургічних втручань, в окремих випадках - способи накладання трахео-гортанних або міжтрахеальних анастомозів.

Для видалення рубців використовували як традиційні хірургічні інструменти, так і електрозварювальні технології. При хірургічних втручаннях - видалення рубцевої мембрани гортаноглотки та гортані, при звільненні від рубців надгортанника, видаленні рубців гортані та трахеї ми користувались біполярним скальпелем власної конструкції (рис. 1) та електрохірургічне обладнання ЕК-300М1 (3, 4, 5), що дозволило провести операції безкровно. Електрохірургічний ефект різання і коагуляції біологічних тканин при використанні нашого біполярного приладу до м'яких тканин заснований на забезпеченні достатньо високого ступеня нагріву біологічних тканин (40-70°C) потоком струму (66 кГц) між двома частинами біполярного леза.

below). Radiologic studies include simple lateral neck soft tissue x-ray, magnetic resonance imaging tomography, laryngeal ultrasound scan and swallowing evaluation.

Inclusion criteria for study were: children between the ages of 1 and 15 years; chronic laryngeal stenosis diagnosis; parental written consent to participate in the study and to follow its requirements.

Children were included in the study after the parents as well as by children older than 6 years provided written informed consent.

Exclusion criteria were severe neurological disorders and unwillingness of the patient or parents to comply with the study protocol, including signature for informed consent.

Treatment of children with chronic laryngotracheal stenosis should establish safe, stable airflow through the natural upper airway; allow tracheostomy tube decannulation, renew phonation and swallowing without aspiration. In our patients we used endoscopic, extralaryngeal and endoextralaryngeal approaches for surgical intervention, and in select cases, laryngotracheal or tracheo-tracheal anastomoses.

To excise scar tissue within the larynx and trachea, we used standard manual surgical instruments, as well as electrocautery. To excise the laryngeal and laryngopharyngeal cicatricial membrane and to free the epiglottis, larynx and trachea of scar, we used a bipolar scalpel that we have designed (Fig. 1) along with EK-300M1 electrosurgical equipment (3, 4, 5). This allowed us to operate without blood loss. The electrosurgical effects of cutting and coagulating biological tissues with our bipolar application of current to soft tissue were based upon and required achievement of sufficiently high tissue heating (40-70°C) with the 66 kHz frequency current passing between the poles of the bipolar unit.



Рис.1.

Fig.1.

При застосуванні екстраларингеальної методики ларинготрахеопластики лікування включало 4 етапи: перший – розтин перстнеподібного, в окремих випадках і нижньої третини щитоподібного хряща гортані і видалення рубцевої тканини, що спричиняла стеноз; другий – формування просвіту гортані; третій – перевірка стійкості створеного каналу; четвертий – пластичне закриття трахеостоми. Гортань під час операції пошарово зашивали. За показами використовували різні методики розширення просвіту гортані на рівні перстнеподібного хряща (з застосуванням фрагмента хряща або під'язикової кістки). Для дилатації гортані і трахеї використовували дилататори власної конструкції, виготовлені із сорбційних волокнистих матеріалів (6, 7).

Перевага останніх: збільшення об'єму дилататора в наслідок поглинання вологи та бактерицидні властивості сорбційного матеріалу (1, 7). Тампони-дилататори в гортань вводили через трахеостому.

У дітей-канюленосіїв після пори дилатації гортані виконували деканюляцію. Остання нерідко мала певні труднощі. Для запобігання ускладнень деканюляції перед її проведенням упевнювалися в наявності достатнього просвіту гортані і трахеї, виконавши для цього необхідні дослідження, не проводили деканюляцію на фоні загострення бронхіту чи хронічної пневмонії, в ряді випадків

In our extralaryngeal approach, laryngo-tracheoplasty treatment included four stages: 1 - incision through the cricoid cartilage, and occasionally through the lower third of the thyroid cartilage, then excision of the stenosing scar tissue; 2 - recreation of the laryngeal lumen; 3 - evaluation of the stability of the newly formed airway; and 4 - plastic closure of the tracheostomy. During surgery, the larynx was closed in layers. Depending upon indications, we used a variety of methods to enlarge the laryngeal lumen at the level of the cricoid cartilage, for example, by implanting a fragment of cartilage or the hyoid bone. To dilate the larynx and trachea we used dilators that we have designed and constructed from absorptive, fibrous materials. (6, 7)

There are two recognized advantages of the latter dilators: the increasing dilator volume attributed to dilator absorption of humidity and the bacteriocidal properties of the absorptive material. Tampon - dilators were placed into the larynx through the tracheostomy.

After a period of dilation, children with tracheostomy were decannulated. The last often had certain difficulties. To avoid complications of decannulation, before attempting decannulation, we reconfirmed adequate tracheal and laryngeal patency with a minimum battery of tests. Also, we did not decannulate in the presence of acute bronchitis or chronic pneumonia. In these cases, we prescribed relieving therapy. Before decannulation, we gradually reduced

призначали заспокійливу терапію. Перед деканюляцією зменшували діаметр трахеостомічної трубки з подальшим закриванням просвіту трубки у продовж 3 днів, або застосовували спеціальну трахеостомічну трубку власної конструкції (1, рис. 2). При збереженні трахеостоми виконували її пластику. Тривалість дилатації гортані і трахеї дітей становила не менше 3 місяців.

the diameter of the tracheostomy tube to close the lumen incrementally over a period of 3 days. Or, we used a tracheostomy tube that we have specifically designed to help in this “weaning” procedure. (1, fig. 2) In cases of residual tracheostomy, we surgically closed the remaining tracheostomy. The duration of laryngeal and tracheal dilatations in children was not less than 3 months.

Рис.2.

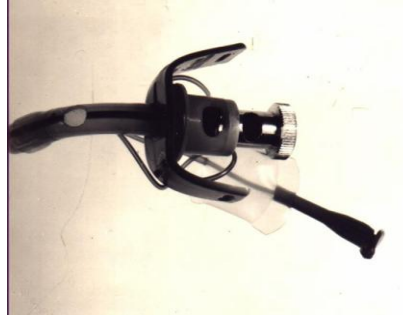


Fig. 2

При ендоскопічному видаленні рубців (діти без трахеостоми) в післяопераційні порі проводили внутрішньотканинний ультрафонофорез кортикостероїдів і інших лікарств по методиці, розробленій в клініці (1). В цих хворих дилатацію гортані в післяопераційному періоді не проводили. Тривалість лікування по даній методиці становило біля 1 місяця. Ендоекстраларингеальний метод заключався в тому, що першим етапом операції було ендоскопічне видалення рубців в гортані і лише при неможливості відновити повністю просвіт гортані і трахеї переходили до екстраларингеального доступу.

Способи міжтрахеального або трахеогортанного анастомозів заключалися у видаленні враженої патологічним процесом ділянки трахеї чи гортані з подальшим накладанням анастомозу між напівкільцями трахеї або між трахеєю і щитоподібним (щитоподібним і перстнеподібним) хрящами гортані. При цьому трахея мобілізувалася до біфуркації і підтягується вгору. Такі операції виконували разом з торакальним хірургом або хворого переводили на лікування в торакальний

As part of endoscopic cicatrectomy in children without tracheostomy, corticosteroids and other drugs were applied to resected surface areas during post-operative follow-up. We used techniques for ultraphonophoresis that we developed in our clinic (1). In these cases, post-operative laryngeal dilatations were not performed. Treatment lasted about 1 month.

Endo-extra-laryngeal procedures included an initial stage of endoscopic resection of laryngeal scar. Only cases recalcitrant to fully adequate renewal of the laryngeal lumen and trachea were converted to “open” extralaryngeal approaches.

Intratracheal or laryngotracheal anastomosis is needed after a diseased segment of the larynx or trachea has been excised to join healthy segments of trachea (tracheal rings), the cricoid or thyroid cartilages. In these cases, the trachea is mobilized to its bifurcation (carina) and pulled up. Such surgeries are performed together with a thoracic surgeon or the patient is transferred to a thoracic unit.

центр.

Висліди лікування оцінювали за такими показниками: факт деканюляції, відновлення голосової функції, відновлення роздільної функції гортані, кратність хірургічних втручань, середні терміни лікування, кількість рецидивів захворювання.

Висліди та їх обговорення:

Під спостереженням перебувало 146 хворих з рубцевим стенозом гортані і шийного відділу трахеї віком від 1 до 15 років, 122 з них були діти-канюленосії. Найбільша кількість хворих була у віці від 1 до 6 років – 92 (63%) дитини. У віці від 7 до 15 років було 54 (37%) хворих. Хлопчиків було 101 (69,2%), дівчаток – 45 (30,8%).

Причиною захворювання були: продовжена інтубація у 112 пацієнтів, багаторазові хірургічні втручання в гортані з видаленням папілом – у 15, верхня трахеостомія та ларинготрахеостомія – у 7, природжені аномалії розвитку гортані – у 6, опік гортаноглотки та гортані перманганатом калію – у 4 пацієнтів, зовнішня травма гортані – у 1, травматичні маніпуляції в гортані (видалення стороннього тіла) – у 1.

Тривалість продовженої інтубації у цих пацієнтів була від 3 днів до 3 місяців.

Тривалість знаходження трахеостомічної трубки в трахеї була до 6 місяців у 31, від 6 місяців до 1 року – у 22, 1-3 роки – у 61, 4-6 років – 6, 8 років – у 2 хворих з рубцевим стенозом гортані. У 6 дітей трахеостомічна трубка була металева, у решти – пластмасова. Однак у 5 (4,1%) трубка мала значно більший діаметр, ніж просвіт трахеї, а у 7 (5,7%) – була з надмірною кривизною.

Локалізація рубцевого процесу в гортані: присінок гортані та власне голосовий апарат – у 4,2%, власне голосовий апарат – у 2,8%, власне голосовий апарат і підголосникова порожнина – у 25%, підголосникова порожнина – у 66,6%, всі відділи гортані – у 1,4% дітей.

Крім того, майже у половини хворих рубцевий процес в гортані поєднувався з

Our treatment outcomes were judged by the following criteria: successful tracheotomy decannulation, restoration of voice, swallowing without aspiration, successful healing of surgical incisions, average treatment time and the recurrence rate.

Results and discussion.

Our study enrolled 146 patients with laryngotracheal stenosis, age 1 to 15 years old. Of these, 122 patients had cannulated tracheostomies. Most children (92 or 63%) were in the 1 to 6 age group. Fifty-four (37%) of the children were 7 to 15 years old. There were 101 (69.2%) boys and 45 (30.8%) girls.

Etiologies of laryngotracheal stenosis were as follows: prolonged endotracheal intubation in 112 patients, multiple surgical interventions for recurrent laryngeal papilloma in 15; high tracheostomy or cricothyrotomy in 7, congenital anomalies of larynx in 6, permanganate burns in 4, external laryngeal trauma in 1, and complications of removal of a laryngotracheal foreign body in 1 patient.

Duration of intubation ranged from 3 days to 3 months.

Tracheostomy tubes were indwelling for less than 6 months in 31 patients, for 6 months to 1 year in 22 patients, for 1 to 3 years in 61 patients, for 4 to 6 years in 6 patients, for 8 years and beyond in 2 patients. Six children had a metal tracheostomy tube; other children had a plastic trach tube. Five children wore a tracheostomy tube that was wider than the trachea itself. Seven children had an overly curved tracheostomy tube.

The cicatricial process was localized in the laryngeal vestibule and vocal cords in 4.2%, at the glottis in 2.8%, at the glottis and infraglottic cavity in 25%, within in the infraglottic cavity in 66.6% and throughout all levels of the larynx in 1.4% of children.

Additionally, in nearly half of these patients, the laryngeal cicatricial process

рубцевою деформацією трахеї вище трахеостоми, рідше – з рубцевою деформацією трахеї вище і нижче трахеостоми. У кожного шостого хворого був хондроперихондрит хрящів гортані, а в кожного сьомого хондромалія від 1 до 6 напівкілець трахеї.

У третини хворих до поступлення в нашу клініку було проведено від 1 до 5 оперативних втручань з приводу рубцевого стенозу гортані і трахеї, які не призвели до одужання, а в деяких випадках значно погіршили стан хворих.

Стеноз гортані мав місце у 75,4% хворих, атрезія (стеноз ІV ступеня) гортані – у 24,6%. Обмежений рубцевий процес виявлений у 47,2%, поширений – у 52,8% випадків. Утруднення дихання при закритій трахеостомі мало місце у 75,4% хворих, не було – у 24,6%. Захриплість голосу спостерігалась у 16,9% дітей із стенозом гортані, а його відсутність у всіх хворих з атрезією гортані.

Порушення ковтання виявлено у 16 (11%) дітей з рубцевим стенозом гортані. Причиною порушення ковтання були: рубцева деформація надгортанника у 2, дефект хряща надгортанника (розрізаний шлунковим зондом) – у 1, відсутність надгортанника після опіку кристалами перманганатом калію – у 2, рубцева мембрана гортаноглотки після опіку кристалами перманганатом калію – у 3, хондроперихондрит хрящів гортані – у 4, трахеостравохідна нориця вроджена – у 1, трахеостравохідна нориця після трахеостомії – у 1, вроджена розщелина гортані – у 1, причина не була виявлена – у 1 хворого.

У 5 випадках рубцевий процес в гортані обмежував рухливість голосових складок і надавав вид серединного стенозу гортані. Після видалення рубців рухливість голосових складок відновилося.

Серед 146 дітей з рубцевим стенозом гортані і трахеї, що лікувалися під нашим спостереженням, 24 поступили без трахеостоми і були прооперовані ендоскопічним способом. Серед них лише в 1 випадку ми були змушені

conjoined scar deformity in the trachea above the tracheostomy. Less frequently scar deformity was superior and inferior to the tracheostomy. Every sixth patient had laryngeal cartilage perichondritis, while every seventh patient had chondromalacia of 1 to 6 tracheal rings.

Before coming to our clinic, one third of our patients had had several (1 to 5) surgical interventions for cicatricial stenosis of the larynx and trachea, which were not curative tissue. Several cases worsened in status.

Laryngeal stenosis was present in 75.4% of our patients, atresia (grade IV stenosis) in 24.6%. Mild scarring was present in 47.2% of cases, moderate scarring in 52.8%. Dyspnea during trial tracheostomy occlusion was observed in 75% of cases; 24.6% of cases maintained an adequate airway. Hoarseness was present in 16.9% of children with laryngeal stenosis; complete aphonia in all with laryngeal atresia.

Swallowing dysfunction was found in 16 (11%) of children with laryngeal stenosis.

Swallowing dysfunction was due to epiglottal scarring in 2 children; iatrogenic epiglottal defects of (nasogastric tube) in 1; epiglottal absence secondary to permanganate burn in 2; laryngopharyngeal scarring secondary to permanganate burn in 3; laryngeal cartilage perichondritis in 4; congenital trachea-esophageal fistula in 1; tracheoesophageal fistula after tracheotomy in 1; congenital laryngeal cleft in 1; and, idiopathic causes in 1 child.

In 5 cases, laryngeal scar membrane limited vocal fold mobility, giving the clinical appearance of glottic laryngeal stenosis. After scar excision, vocal fold mobility was restored in these cases.

Among the 146 children that we treated for laryngotracheal stenosis, 24 did not have a tracheotomy and underwent endoscopic procedures. Of these, one case required re-operation with endo-extralaryngeal technique. The other 23 children were

повторно оперувати по ендоекстраларингеальному способу. Всі інші були виписані з одужанням після відповідного лікування, що включало внутрішньотканинний ультрафонофорез ліків. У 8 з них в подальшому спостерігалось розростання рубцевої тканини, що потребувало повторних ендоскопічних втручань (від 1 до 4 разів), після чого просвіт гортані був відновлений.

У 120 дітей-канюлярів була виконана ларинготрахеопластика по ендоекстраларингеальному способу з подальшою дилатацією просвіту гортані і верхнього відділу трахеї. В деяких випадках хірургічні втручання проводились по декілька разів. У 3 хворих, у яких мала місце хондромалія чотирьох-п'яти верхніх напівкілець трахеї, після традиційної ларинготрахеопластики виникла потреба в накладанні гортанно-трахеального анастомозу, після чого наступило одужання.

У 1 хворого з рубцевою атрезією гортані і трахеї вище трахеостоми, у якого мали місце розрив надгортанника, анкілоз черпако-перстнеподібного зчленування зліва, залишкові явища черепно-мозкової травми у вигляді тетрапарезу і часткової атрофії зорового нерва, неправильно консолідовані переломи нижніх кінцівок і фізіоліз головки кульшової кістки, внаслідок лікування (2 операції) була відновлена цілість надгортанника і прохідність гортані, а також фонаторна функція гортані, однак залишилась трахеостома.

Відновлення дихальної та голосової функції після одноразового втручання на гортані наступило у 103 (84,4%) дітей-канюленосіїв. У 19 (15,6%) – деканюляцію виконано після повторних пластичних операцій на гортані.

У 2 дітей з рубцевою атрезією гортані після ларинготрахеопластики наступив рецидив хвороби.

Середня тривалість лікування дітей-канюленосіїв після операції становила $109,3 \pm 9,8$ дня. Кратність оперативних втручань була $1,2 \pm 0,1$. Середня тривалість лікування дітей без

discharged after endoscopic treatment, which included ultraphonophoretic instillation medications to internal tissues. Eight of these children had stenotic recurrence that required repeat endoscopic intervention (1-4 times) for an adequate laryngotracheal lumen to be re-established.

One hundred and twenty children with cannulated tracheostomy underwent laryngotracheoplasty using endo-extra-laryngeal technique and progressive dilatation of the laryngeal and upper tracheal lumen. In several cases surgery had to be repeated. In 3 patients who had chondromalacia of the 4th and 5th tracheal rings, after traditional laryngotracheoplasty, laryngo-tracheal anastomosis was required for successful recovery.

One patient with laryngotracheal atresia above the tracheostomy had also had pharyngeal rupture. This patient had ankylosis of the left cricoarytenoid joint as well as residual sequellae of closed head injury, quadraparesis, partial atrophy of the optic nerve, non-union of lower extremity fractures, and aseptic necrosis of the femoral head. After two procedures, the pharynx integrity was reconstructed; laryngeal patency and voice functions were restored. The tracheostomy remained.

Respiratory and phonatory functions were restored after single intervention to the larynx in 103 (84.4%) children with tracheostomy. In 19 (15.6%) cases, decannulation was achieved after a series of laryngeal reconstructions.

Two patients with cicatricial atresia of the larynx and laryngotracheoplasty had recurrent stenosis.

The average treatment duration for children with post-operative tracheostomy was 109 (+/-10) days. The average rate of operative intervention was 1.2 +/- 0.1. The average treatment duration for non-cannulated

трахеостоми була 31,6±5,9 днів. Голосова функція при виписці була повністю відновлена у 107 (87,7%), а при дослідженні у віддаленому часі (від 6 місяців до 10 років) - у 115 (94,3%) з 122 дітей-канюлярів. У 24 дітей, які поступили в клініку без трахеостоми, голосова функція була збережена.

Лікування порушень ковтання включало хірургічне виділення надгортанника з рубцевої тканини після опіку перманганатом калію у 2 дітей, пластику надгортанника – у 1, видалення рубцевої мембрани гортаноглотки – у 3, пластику трахеостравохідної нориці – у 2, лікування хондроперихондриту хрящів гортані з призначенням протизапальної та антибактеріальної терапії – у 4 хворих. Безпосередньо після лікування роздільна функція гортані відновилась у 12 дітей. У 2 хворих із зруйнованим, внаслідок опіку, надгортанником ковтання відновилось через 3 і 6 міс відповідно. У цих дітей спостерігалась гіпертрофія язикового мигдалика. Можна зробити припущення, що певну роль у відновленні ковтання у цих дітей відіграв корінь язика. У однієї дитини, у якої органічна причина порушення ковтання не була виявлена, роздільна функція гортані була відновлена лише через 3 роки після краніосакральної терапії. Одна дитина з вродженою розщелиною гортані померла від пневмонії у віці 1 міс через 2 дні після діагностування захворювання.

З вищевикладеного видно, що хронічний рубцевий стеноз гортані є досить складною інвалідизуючою патологією дитячого віку, лікування якого є складним, тривалим, нерідко багатостадійним, що потребує значних економічних затрат, великої витримки у хворого і немалих зусиль у хірурга.

Висновки:

1. Хронічний рубцевий стеноз гортані є складним інвалідизуючим захворюванням дитячого віку, хірургічне лікування якого є тривалим, нерідко багатостадійним, що потребує значних економічних

children was 32 (+/-6) days.

Vocal function at discharge was restored in 107 (88%) of our cases and during follow-up at 6 months to 10 years, in another 8 children, for a total of 115 (94.3%) of 122 children with tracheostomy. In the 24 children who presented and were treated without tracheostomy, vocal function was retained.

Swallowing dysfunction treatment included surgical dissection of the epiglottis from post-permanganate burn scar in 2 children, epiglottoplasty in 1, laryngopharyngeal cicatrixectomy in 3, tracheoesophageal fistula repair in 2, and laryngeal cartilage perichondritis treatment with anti-inflammatory and antibacterial drugs in 4 cases. Immediately after treatment, the partitioning function of the larynx was restored in 12 children. In 2 children with pharyngeal destruction due to burn, swallowing function recovered at 3 and 6 months respectively. In these children, the lingual tonsil became hypertrophic, suggesting that the base of tongue had a role in the restoration of swallowing in these children. In one child, in whom a specific cause of the dysphagia could not be established, successful swallowing was restored over a 3-year period using craniosacral therapy. One child born with congenital laryngeal cleft died at 1 month of age, 2 days after diagnosis.

The above supports that chronic laryngotracheal stenosis is a complex, disabling disease in childhood. Treatment is complex, prolonged, and not infrequently requires several surgeries along with substantial economic investment, great endurance by the patient and substantial surgical effort.

Conclusions:

1. Chronic cicatricial laryngeal stenosis is a complicated disabling childhood disease, the surgical treatment of which is prolonged, not infrequently multi-staged, incurs considerable economic investment

затрат та індивідуального підходу до вибору методики оперативного втручання в залежності від локалізації рубцевого процесу і супутньої патології.

2. У 11% дітей з хронічним рубцевим стенозом гортані і шийного відділу трахеї має місце порушення ковтання, частіше зумовлене рубцевим процесом в гортані і гортаноглотці та хондроперихондритом хрящів гортані.

3. Хірургічне лікування дітей з рубцевим стенозом гортані і трахеї у більшості випадків дозволяє відновити роздільну функцію гортані.

Література:

1. Косаковський А.Л. Етіологія, клініка, діагностика, лікування і профілактика хронічного рубцевого стенозу гортані і трахеї у дітей, Київ, 1998: 152 с.
2. Косаковський А.Л. Рубцевий стеноз гортані та шийного відділу трахеї у дітей // Мистецтво лікування, 2005, 7: 40-43.
3. Косаковський А.Л., Косаківська І.А. Хірургічні втручання на лімфаденоїдному глотковому кільці у дітей з використанням високочастотного біполярного зварювання біологічних тканин. Журнал вушних, носових і горлових хвороб, 2009, 5-с: 111-112.
4. Косаковський А.Л., Косаківська І.А. Досвід застосування високочастотного електрозварювання біологічних тканин під час хірургічного втручання на ЛОР-органах у дітей. Клінічна хірургія, 2009, 11-12: 47.
5. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия. Атлас./ Под ред. Б.Е. Патона и О.И. Ивановой; К.: НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України», 2009: 200 с.
6. Kossakovsky A.L. Treatment of chronic laryngeal wound stenosis in children using sorbtional material "Dnepr-MN". World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (Istanbul - Turkiye): Abstract book, Istanbul, 1993: 178.
7. Sakhno L., Kossakovsky A., Trush S., Nicolaev V. New copper-containing composite material of multidirectional bactericidal effect. The international Journal of Artificial Organs, 1997, Vol. 20, 9 (September): 517. (Milano – Birmingham - Osaka): Abstracts of the XXIV Congress of ESAO-Budapest, October 16-18, 1997.

and individualized approaches to operative intervention based upon the scar location and related pathologies.

2. Eleven percent of children with chronic cicatricial stenosis of the larynx and upper trachea also have swallowing dysfunction, often aggravated by scarring within the laryngopharynx and laryngeal cartilage chondroperichondritis.

3. In the majority of cases, surgical treatment of children with stenosis of the larynx and trachea allows restoration of the partitioning function of the larynx.

References:

1. Kosakovskiy A.L. Etiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prophylaxis of chronic cicatricial laryngotracheal stenosis in children, Kyiv, 1998: 152 p.
2. Kosakovskiy A.L. Cicatricial laryngotracheal stenosis in children. The art of treating, 2005, 7: 40-43.
3. Kosakovskiy A.L., Kosakivska I.A. Surgical interventions on the lymphadenoid pharyngeal ring in children with use of high frequency bipolar welding of biological tissues. Journal of ear, nose and throat diseases, 2009, 5-p: 111-112.
4. Kosakovskiy A.L., Kosakivska I.A. Experience with high frequency electric welding of biological tissues while performing interventions on ENT organs in children. Clinical surgery, 2009, 11-12: 47.
5. Tissue preserving high frequency electric welding surgery. Atlas. |Edited by B. E. Paton and O. I. Ivanova;-K.: NVP «Publishing House «Scientific thought» NAS of Ukraine», 2009: 200 p.
6. Kossakovsky A.L. Treatment of chronic laryngeal wound stenosis in children using sorbtional material "Dnepr-MN". World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (Istanbul - Turkiye): Abstract book, Istanbul, 1993: 178.
7. Sakhno L., Kossakovsky A., Trush S., Nicolaev V. New copper-containing composite material of multidirectional bactericidal effect. The international Journal of Artificial Organs, 1997, Vol. 20, 9 (September): 517. (Milano – Birmingham - Osaka): Abstracts of the XXIV Congress of ESAO-Budapest, October 16-18, 1997.

ГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ОЧНИХ НЕДУГ**Оксана Рудковська, канд. мед. наук**Кафедра офтальмології Буковинського державного медичного університету
м.Чернівці, Україна**GENETIC FACTORS IN EYE DISEASE****Oxana Rudkovska, MD, PhD**Department of Ophthalmology, Bukovina State Medical University
Chernivtsi, Ukrainestorcbs@ukr.net

Зміст. На основі аналітичного дослідження зроблено припущення, що більшість очних недуг перебігають однотипно і початковий механізм, який запускає захворювання в оці – може бути один і той сам. Можливо, це зумовлена генетично особливістю будови ока, яка викликає слабкість акомодатії. Для розробки цієї думки необхідні багато центрові рандомізовані дослідження в галузі генетики, анатомії, патофізіології, медичної статистики очної патології.

Ключові слова: слабкість акомодатії, компенсаторні реакції, генетика ока.

Інвалідність по зору внаслідок більшості очних захворювань за останні десятиріччя не зменшується, не зважаючи на прогресивні технології у діагностиці та лікуванні. Це свідчення неповних знань про невідомі генетичні чинники в етіопатогенезі очних захворювань.

На думку дослідника, основна причина розвитку глаукоми, ретинопатії, вікової макулодистрофії, міопії, катаракти і увертів – генетично зумовлена слабкість акомодатії. Вказані захворювання розвиваються в анатомічно неблагополучних очах з „тісним” переднім сегментом. У таких очах у певному часі життя відстань між циліарним тілом і екватором кришталіка стає менше такої, що забезпечує достаточну взаємодію між кришталіком і циліарним м’язом у процесі акомодатії. Циннові зв’язки починають дещо провисати, м’яз частково працює без навантаження [13, 14, 15, 16]. Для того, щоб підвищити ефективність роботи акомодатії,

Abstract. Literature review has led to the hypothesis that most eye diseases have a natural history and initiating mechanism that may be one and the same. This may be due to genetic adaptation of the eye structure, which causes weakness in accommodation. Multi-center randomized studies in the areas of ocular genetics, anatomy, pathophysiology, epidemiology and pathology are needed for further evaluation of this hypothesis.

Key words: accommodation weakness, compensatory reaction, genetics, eye.

Despite technologic advances for diagnosis and treatment, visual disability due to most eye diseases has not decreased over the past decade. This suggests insufficient knowledge about genetic influences on the pathogenesis of eye diseases.

In this author’s opinion, the principal cause of glaucoma, retinopathy, age – related macular degeneration, myopia, cataracts and uveitis is a genetically conditioned weakness in accommodation. The named diseases develop in anatomically disadvantaged eyes that have a "tight" anterior segment. In such eyes, at a certain time in life, the distance between the ciliary body and equator of the lens loses ability to provide sufficient interaction between the lens and ciliary muscle during accommodation. Zinn’s ligaments begin to sag; their muscle begins to contract - partly without load [13, 14, 15, 16]. The body’s attempt to improve accommodation, can

ційного апарату, організм може скористатися декількома шляхами. Це – підвищення кровопостачання циліарного тіла (офтальмогіпертензія), ішемізація переднього відрізка ока і розтягнення очного яблука (глаукома, міопія), помутніння оптичних середовищ ока і виникнення патології сітківки (катаракта, увеїти, ретинопатії). Підвищення продуктивності роботи циліарного м'яза; збільшення відстані між циліарним тілом і кришталиком; зниження гостроти зору – все це шляхи створення вигідних умов для роботи акомодативного апарату. Природа передбачила декілька можливостей „допомоги” акомодативному апарату, тому що в процесі еволюції здатність ока швидко орієнтуватись у просторі (тобто бачити рівновіддалені предмети) мала вирішальний вплив у виживанні людини як виду [10].

Генетичні механізми всіх цих захворювань спрацьовують однаково – порушення перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту. Вільні радикали спричиняють патофізіологічні ефекти, які призводять до розвитку глаукоми, міопії, катаракти, увеїтів, ретинопатії, вікової макулодистрофії [1].

Всі ці захворювання в початковій стадії є компенсаторними реакціями на слабкість акомодативної, зумовлену генетично. Потім у частини хворих настають незворотні зміни, які призводять до сліпоти.

Загальнобіологічні закони такі, що приблизно 2/3 людей, які захворіли якоюсь нозологією, одужують або процес стабілізується („м'який перебіг”), у 1/3 хворих процес переходить у хронічну, рецидивуючу стадію („злоякісний перебіг”) [16].

Так, наприклад, американськими офтальмологами встановлено, що серед хворих з нормотензивною глаукомою, які не одержували лікування, розвиток захворювання відмічається тільки у 1/3 хворих [5]. При тривалому спостереженні за перебігом офтальмогіпертензії тільки у 1/3 хворих виникали клінічні прояви глаукоми [5].

take several paths. These can include increased blood flow to the ciliary body (e.g.: ophthalmic hypertension), ischemia of the anterior eye segment and lengthening of the eyeball (e.g.: glaucoma, myopia), opacification of the vitreous humor and retinal pathologies (e.g.: cataract, uveitis, and retinopathy). Improving ciliary muscle efficiency, increasing the distance between the ciliary body and lens, reducing visual acuity are also ways for the body to improve conditions for accommodation. Nature foresaw several options for helping the system for accommodation, because during evolution, visual ability to quickly orient in space to see equidistant things had a definitive influence on human survival as a species [10].

Genetic factors in these diseases work the same way, by disrupting lipid peroxidation and antioxidant effects. Free radicals cause pathophysiological effects that lead to the development of glaucoma, myopia, cataract, uveitis, retinopathy, and age – related macular degeneration [1].

In early stages, all of these diseases are compensatory responses for weak accommodation that are genetically conditioned. Later, in some patients, these changes become irreversible and lead to blindness.

Common laws of biology are such that approximately 2/3 of people, who have some type of disease, recover or stabilize ("benign course"); while 1/3 of people convert to chronic or recurrent disease, ("malignant course"). [16].

For example, American ophthalmologists have found that amongst patients with untreated normotensive glaucoma, disease progression is observed in only 1/3 of the patients [5].

In long-term follow-up of patients with ocular hypertension, only 1/3 of patients developed clinical manifestations of glaucoma [5].

Серед хворих на глаукому тільки 1/3 попадає в порочне коло і сліпне.

Ті самі тенденції спостерігаються і у людей з іншими очними захворюваннями. Так, повне одужання спостерігається у 2/3 хворих на увеїт, а у 1/3 хворих формується порочне коло і виникають повторні захворювання із серйозними ускладненнями, які ведуть до сліпоти та інвалідності по зору [6, 7, 14].

За даними Н.О.Пучківської [12], при тривалому спостереженні за хворими з віковою катарактою у 1/3 виникають покази до оперативного лікування, а у 2/3 – процес стабілізується.

При міопії у 70 % хворих ($\approx 2/3$) процес стабілізується в межах 3.0 дптр. Така рефракція оптимальна для роботи на близькій відстані („плата за цивілізацію”). Решта хворих ($\approx 1/3$) мають міопію середнього і високого ступеня, що потребує спеціальної корекції і лікування.

Візьмемо на себе сміливість висловити думку, що й оклюзійні процеси в сітківці і зоровому нерві – генетично зумовлені захворювання, які підлягають тим самим біологічним законам. Можна передбачити, що в основі їх виникнення так само лежить слабкість акомодатії.

Візьмемо для прикладу тромбоз центральної вени сітківки (ЦВС). Патогенез тромбозу ЦВС залишається до кінця не з'ясованим [3]. Тільки у 2 – 3% хворих зі змінами очного дна на тлі гіпертонії і атеросклерозу діагностуються тромбози вен сітківки. Отже, гіпертонія і атеросклероз самостійно не зумовлюють розвиток судинних катастроф органа зору [17].

Статистично, у 67% випадків (2/3) – виникає тромбоз гілки ЦВС, в 33% випадків (1/3) – тромбоз ЦВС [8]; 2/3 випадків оклюзії ЦВС – неішемічні, 1/3 випадків оклюзії ЦВС - ішемічні [9].

Цікаві спостереження і при передній ішемічній нейрооптикопатії - однобічне ураження диску зорового нерва у 2/3

Amongst patients with glaucoma only 1/3 enters a vicious cycle and becomes blind.

Similar trends are observed in people with other eye diseases. Thus, complete recovery is found in 2/3 of patients with uveitis, while 1/3 of patients enter a vicious circle with recurrent diseases and serious complications leading to visual disability and blindness. [6, 7, 14].

According to a report by N. Puchkivskoyi [12], during long-term follow-up of patients with age-related cataract, 1/3 develop indications for surgical treatment, while in 2/3 of these patients, disease stabilizes.

As to myopia, disease stabilizes within 3.0 diopters in 70% of patients, approximately 2/3. Such refraction is optimal for work at a short distance - perhaps the 'cost for civilization'? The other approximately 1/3 of patients has medium and high degrees of myopia, which require specialized correction and treatment.

The author proposes that occlusive processes of the retina and optic nerve are genetically conditioned diseases that are subject to the same biological laws. From this perspective, it is foreseeable, that weak accommodation is the basis of these conditions as well.

For example, the pathogenesis of central retinal vein thrombosis (CRVT) remains undetermined [3]. Retinal vein thrombosis is diagnosed in only 2 - 3% of patients with changes in the fundus and history of hypertension and atherosclerosis. Thus, hypertension and atherosclerosis alone do not induce vascular accidents in the eye [17].

Statistically, in 67% (2/3) of cases thrombosis occurs in a branch of the central retinal vein; in 33% (1/3) of cases thrombosis is in the central vein (CRVT) [8]. Two - thirds of CRV occlusion cases are not associated with ischemia; 1/3 of these cases are associated with ischemia [9]. An interesting observation and finding in anterior ischemic neuropathy is that a unilateral optic nerve disc lesion occurs in

хворих, двобічне ураження диску у 1/3 хворих [8].

Неврит зорового нерва при розсіяному склерозі – до 1/3 випадків [2].

Ендоваскулярна хірургія, можливо, забезпечить ефективне лікування судинних захворювань сітківки. Доктор Вайсс добився відновлення кровотоку у 2/3 прооперованих очей [4]. Крім того, рекомендовано при рубеозі райдужки використовувати мідріатики, а це прямий вплив на акомодційну систему ока.

Навіть у розвитку алергії очей впливають генетичні чинники. У 65% хворих ($\approx 2/3$), які носять контактні лінзи – обов'язково коли-небудь буде алергічний кон'юнктивіт [11].

Висновки: Таким чином, однотипність перебігу більшості очних захворювань нашоєхує на думку, що початковий механізм, який запускає всі ці процеси, може бути один і той же – слабкість акомодції, зумовлена генетично.

Для підтвердження або спростування цієї ідеї потрібні багато центрові рандомізовані дослідження в галузі генетики, анатомії, патофізіології, медичної статистики, очної патології.

Література

1. Акберова С.І. Вплив параамінобензойної кислоти на продукцію інтерлейкіну - 6 у хворих герпетичний кератит / С.І. Акберова, Е.Б. Тазулахова, П. І. Мусаєв Галбінур. Укр. офтальмол. - 2006. - Т.122, № 5. - С.23-26.
2. Бабій Я.С. Достаточний вибір діагностичних зображень при захворювання ока і орбіт / Я. С. Бабій, І. М. Болгова, В. В. Удовиченко // Променева діагностика, променева терапія. - 2004. - № 1. - С.36-45.
3. Білий Ю.А. Інтравітреальне декомпресійне втручання в хірургічному лікуванні тромбозу центральної вени сітківки / Ю.А. Білий, А. В. Терещенко, П. Л. Володін. Офтальмологія. - 2006. - Т.3, № 4. - С.41-45.
4. Біндер С.П. Ендоваскулярна хірургія, можливо, забезпечить ефективне лікування судинних захворювань сітківки / С. П. Біндер. Нове в офтальмології. - 2007. - № 2. - С.69-72.
5. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном тиску. Керівництво для лікарів / В. В. Волков. - М.: Медицина, 2001. - С.162, 173.
6. Дудник Н.С. Потравматичний увеїт при проникаючому пошкодженні склери і

2/3 of patients. Lesions occur bilaterally in 1/3 of patients [8].

Optic neuritis associated with multiple sclerosis occurs in up to 1/3 of cases [2].

Endovascular surgery will potentially provide effective treatment of retinal vascular diseases. Dr. Weiss has restored blood flow in 2/3 of eyes undergoing surgical treatment [4]. Furthermore, in rubeosis iridis, mydriatics are recommended, and this has a direct effect on the eye's accommodation system.

Genetic factors have a role even in the development of eye allergies. Allergic conjunctivitis occurs sporadically in 65% of patients ($\approx 2/3$), who wear contact lenses [11].

Conclusion: Thus, commonalities in the natural histories of most eye diseases suggest the hypothesis that the initial mechanism, which triggers these processes, may be the same - genetically conditioned weakness in accommodation.

Randomized, multi-center clinical studies evaluating ocular genetics, anatomy, pathophysiology, epidemiology and ocular pathology are needed to further evaluate this hypothesis.

Literature

1. Akberova SI Effect of paraaminobenzoic acid on IL - 6 production in patients with herpetic keratitis / SI Akberova, EB Tazulakhova, PI Musayev Halbinur. Ukr. Ophthalmol. - 2006. - T.122, № 5. - P.23-26.
2. Babii YS. Sufficient diagnostic imaging in in disease of the eye and orbits. / J. S. Babii, IM Bolgova, V. Udovychenko / Radiodiagnosis, radiotherapy. - 2004. - № 1. - P.36-45.
3. Bilyy, JA Intravitreal decompression in the surgical treatment of central retinal vein thrombosis/ YA White, A. Tereshchenko, L. Volodin AP. Ophthalmology. - 2006. - Vol.3, № 4. - S.41-45.
4. Binder SP Endovascular surgery may provide effective treatment of vascular diseases of retina / SP Binder. New in Ophthalmology. - 2007. - № 2. - S.69-72.
5. Volkov VV Glaucoma in patients with pseudo-normal pressure. Guide for physicians / VV Volkov. - M.: Medicine, 2001. - S.162, 173.
6. Dudnyk, NC. Post-traumatic uveitis after penetrating trauma to the sclera and ciliary body

- циліарного тіла (клініка, діагностика, прогноз перебігу): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.18 "Офтальмологія" / Н. С. Дудник - Челябінськ: Урал.гос.мед. акад.дополн.образов., 2004-24с.
7. Катаргіна Л.А. Циклоспорин А.В. лікуванні ендогенних увеїтом у дітей та підлітків / Л. А. Катаргіна, О.С. Слепова, А.В. Старикова // Офтальмологія. - 2006. - Т.3, № 4. - С.66-71.
8. Кацнельсон Л.А. Судинні захворювання очей / Л. А. Кацнельсон, Т. І. Форофнова, А. Я. Бунін. - М.: Медицина, 1990. - С.130, 218.
9. Кисельова Т.М. Значення колірної доплерівського картування в діагностиці оклюзійних уражень вен сітківки / Т. М. Кисельова, О.П. Кошова, М.В. Будзинський // Вестн.офтальмол. - 2006. Т.122, № 5. - С.4-7.
10. Кошиць І.М. Розвиток теорії Гельмгольца за результатами досліджень виконавчих механізмів акомодатії / І. М. Кошиць, О. В. Светлова. Вестн. Рос.акад.мед.наук. - 2003. - № 5. - С.3-9.
11. Пухлик Б.М. Алергічні кон'юнктивіти. Актуальність проблеми для України / Б. М. Пухлик, М. В. Левченко // Офтальмол. ж. - 2005. - № 3. - С.50-58.
12. Пучківська Н.О. Сучасні питання патогенезу, діагностики та ЛІКУВАННЯ сенільної катаракти / Н. О. Пучківська // Ж.акад.мед.наук України. - 1995. - Т.1, № 2. - С.245-254.
13. Рудковська О.Д. Первинна відкритокутова глаукома, короткозорість і вікова катаракта. Що спільного в етіопатогенезі? / О.Д. Рудковська // Окуліст. - 2005. - № 6. - С.19.
14. Рудковський О.Д. Вплив акомодатії в етіопатогенезі увеїтів / О. Д. Рудковський // Клін. та експерім. патологія. - 2005. - Т. IV, № 3. - С.107-109.
15. Рудковська О.Д. До питання про етіопатогенезі первинної відкритокутовою глаукоми і короткозорості / О. Д. Рудковська // Офтальмол. ж. - 2007. - № 2. - С.76-78.
16. Рудковська О.Д. Офтальмогіпертензія і глаукома: механізми розвитку (теоретико-клінічне дослідження) / О. Д. Рудковська, В. П. Пішак // Буков. мед. вісник. - 2010. - Т.14, № 1. - С.142-146.
17. Соболева І.А. Вплив реологічних порушень і перфузійного тиску в розвитку тромбозів центральної вени сітчастої оболонки / І. А. Соболева, М.М. Ісам Аль Набрауї // Міжнар. мед. ж. - 2005. - Т.11, № 1. - С.60-62.
- (clinical picture, diagnosis, prognosis of the course): PhD Thesis. Spec. 14/01/1918 "Ophthalmology" / NS Dudnyk - Chelyabinsk: Ural.hos.med.acad.dopoln.obrazov., 2004-24pp.
7. Katarhina LA. Cyclosporin A. treatment of endogenous uveitis in children and adolescents / LA Katarhina, AS Slepova, AV Elderly // Ophthalmology. - 2006. - Vol.3, № 4. - S.66-71.
8. Katsnelson LA. Vascular disease eye / LA Katsnelson, TI Foronova, A. J. Bunin. - M.: Medicine, 1990. - S.130, 218.
9. Kiseleva TN. Value of color Doppler mapping in the diagnosis of retinal vein occlusion lesions / TN Kiseleva, AP Koshova, MV Budzynskyy // Vestn.oftalmol. - 2006. - T.122, № 5. - P.4-7.
10. Kosice IM. Helmholtz Theory development based upon accommodation mechanism research. / IM Kosice, AV Svyetlova // Vestn.Rus.Acad.Med.Science. - 2003. - № 5. - P.3-9.
11. Puhlyk BM. Allergic conjunctivitis. Issue relevance in Ukraine / BM Puhlyk, MV Levchenko // Oftalmol. same. - 2005. - № 3. - P.50-58.
12. Puchkivska NA. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of senile cataracts / NA Puchkivska // Zh.akad.med.nauk Ukraine. - 1995. - V.1, № 2. - S.245-254.
13. Rudkovska OD. Primary open - angle glaucoma, nearsightedness and age-related cataracts. What is common in their etiopathogenesis? / OD Rudkovska // optometrist. - 2005. - № 6. - S.19.
14. Rudkovskyy OD. Effect of accommodation in the etiopathogenesis of uveitis / OD Rudkovskyy // Clin. and experiment. pathology. - 2005. - T. IV, № 3. - S.107-109.
15. Rudkovska OD. On the etiopathogenesis primary open glaucoma and myopia / OD Rudkovska // Oftalmol. same. - 2007. - № 2. - S.76-78.
16. Rudkovska OD. Ophthalmic hypertension and glaucoma: mechanisms of development (theoretical and clinical research) / OD Rudkovska, VP Pawn / Emilian. med. Gazette. - 2010. - T.14, № 1. - S.142-146.
17. Sobolev IA. Effect of rheological disorders and perfusion pressure in the development of retinal central vein thrombosis / IA Sobolev, NN Isam Al Nabraui // International. med. same. - 2005. - T.11, № 1. - S.60-62

Звіти дослідження

Research Report

**ПЕРЕДБАЧЕННЯ НАСЛІДКІВ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ:
РОЗВИТОК ТА МІЖНАРОДНЕ ПІДТВЕРДЖЕННЯ
ПРОГНОСТИЧНИХ ШКАЛ, ЯКІ БАЗУЮТЬСЯ НА
ХАРАКТЕРИСТИКАХ ХВОРОГО ПІДЧАС ПРИЙОМНОГО
ОБСТЕЖЕННЯ**

**PREDICTING OUTCOME AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY:
DEVELOPMENT AND INTERNATIONAL VALIDATION OF
PROGNOSTIC SCORES BASED ON ADMISSION
CHARACTERISTICS**

Ewout W. Steyerberg^{1*}, Nino Mushkudiani¹, Pablo Perel², Isabella Butcher³, Juan Lu⁴, Gillian S. McHugh³, Gordon D. Murray³, Anthony Marmarou⁴, Ian Roberts², J. Dik F. Habbema¹, Andrew I. R. Maas⁵

1 Center for Medical Decision Sciences, Department of Public Health, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands, 2 London School of Hygiene and Tropical Medicine, Nutrition and Public Health Intervention Research Unit, London, United Kingdom, 3 Division of Community Health Sciences, University of Edinburgh, Scotland, 4 Department of Neurosurgery, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, United States of America, 5 Department of Neurosurgery, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Підтримка. Оплата була забезпечена грантом Національних інститутів охорони здоров'я США (National Institutes of Health – NIH) NS 42691, у якому Андрій Мас (Andrew Maas) зазначений як Головний дослідник. Джерела фінансування не мали ролі ані під час планування та проведення дослідження (збирання, обробки, аналізу та інтерпретації даних), ані під час підготовки, критичного огляду, прийняття рішення щодо публікації чи узгодження рукопису.

Конфлікт зацікавлень. Автори ствердили без-конфліктність інтересів.

Науковий редактор: Мервін Зінгер, Університетський коледж Лондона,, Сполучене Королівство

Посилання: Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, et al. (2008) Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. PLoS Med 5(8): e165 (doi:10.1371/journal.pmed.0050165)

Надійшла 13 листопада 2007 р.

Прийнята 25 червня 2008 р.

Надруковано 5 серпня 2008 р.

Funding: Grant support was provided by NIH NS 42691 of which Andrew Maas is PI. The funding organization had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; nor in the preparation, review, decision to publish, or approval of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Academic Editor: Mervyn Singer, University College London, United Kingdom

Citation: Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, et al. (2008) Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. PLoS Med 5(8): e165. doi:10.1371/journal.pmed.0050165

Received: November 13, 2007

Accepted: June 25, 2008

Published: August 5, 2008

Права (copyright): ©2008 Steyerberg et al. Ця стаття з відкритим доступом поширюється згідно з Правилком загального доступу до творів, яке дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення інформації будь-яким чином за умови, що буде вказано авторів та джерело оригінальної публікації.

Скорочення: ППК – площа під кривою (AUC - area under the receiver operating characteristic curve), РКПЗТГ – рандомізація кортикостероїдів після значної травми голови (CRASH - Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury), КТ – комп'ютерна томографія (CT - computed tomography), ЕДГ – епідуральна гематома (EDH – epidural hematoma), ШКГ – шкала коми Глазго (GCS - Glasgow Coma Scale), ШВГ – шкала вислідів АБО шкала виходів Глазго (GOS – Glasgow Outcome Scale), ІМПАКТ - International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (Міжнародна місія з прогнозу та аналізу даних клінічних досліджень при ЧМТ); ВШ – відношення шансів (OR - odds ratio), РККВ – рандомізоване контрольоване клінічне випробування (RCT – randomized controlled trial), ЧМТ – черепно-мозкова травма (TBI – traumatic brain injury), тСАК – травматичний субарахноїдальний крововилив (tSAH – traumatic subarachnoid hemorrhage).

*Адреса для листування: E-mail:
E.Steyerberg@ErasmusMC.nl

ЗМІСТ

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є провідною причиною смерті та інвалідності. Надійне передбачення наслідків підчас прийомного обстеження має велике клінічне значення. Нашою метою було розробити прогностичні моделі з легко доступних традиційних і нових передвісників.

Способи і висліди.

Проспективно зібрані дані по одиноких хворих з 11 досліджень були розглянені. Ми розглядали передвісники, доступні при вступі до моделей логістичної регре-

Copyright: ©2008 Steyerberg et al.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CRASH, Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury; CT, computed tomography; EDH, epidural hematoma; GCS, Glasgow Coma Scale; GOS, Glasgow Outcome Scale; IMPACT, International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; TBI, traumatic brain injury; tSAH, traumatic subarachnoid hemorrhage

*To whom correspondence should be addressed. E-mail:

E.Steyerberg@ErasmusMC.nl

ABSTRACT

Background: Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of death and disability. A reliable prediction of outcome on admission is of great clinical relevance. We aimed to develop prognostic models with readily available traditional and novel predictors.

Methods and Findings: Prospectively collected individual patient data were analyzed from 11 studies. We considered predictors available at admission in logistic regression models to predict mortality and

сії для прогнозу смертності і несприятливих вислідів відповідно до Глазго Шкали Вислідів через 6 місяців після травми. Прогностичні моделі було розроблено на 8509 хворих з важкою або помірною ЧМТ, з перехресною перевіркою, в свою чергу, помилковості кожного з 11 досліджень. Зовнішню перевірку було здійснено на 6681 хворих з останнього дослідження рандомізації кортикостероїдів після значної травми голови, проведеного Радою медичних досліджень. Ми виявили, що найсильнішими передвісниками вислідів були вік, оцінка руху, реактивність зіниць, і СТ характеристики, у тому числі наявність травматичної субарахноїдального крововиливу. Прогностична модель, що поєднувала вік, рухову оцінку і реактивність зіниць, при перехресній перевірці мала площу під характеристичною кривою (AUC) в межах 0,66 - 0,84.

Даний показник міг би бути покращений (збільшення AUC приблизно на 0,05), розглядаючи характеристики СТ, вторинні інсульти (гіпотонії і гіпоксії) і лабораторні показники (рівень глюкози і гемоглобіну). Зовнішня перевірка підтвердила, що розрізняюча здатність моделі була достаточною (AUC 0,80). Вислиди були систематично гіршими, ніж передбачалося, але в меншій мірі у 1588 хворих з країн з високим рівнем доходів які брали участь в дослідженні «CRASH».

Висновки.

Моделі передбачення з використанням вихідних рис забезпечують достаточне розпізнавання хворих з сприятливим і несприятливим передбаченням через 6 місяців після ЧМТ, особливо якщо дані лабораторних досліджень і КТ розглядаються поряд з традиційними провісниками. Оціночні моделі можуть супроводжувати клінічну практику та наукові дослідження, в такому чині розробку та розгляд рандомізованих контрольованих досліджень

Висновки редактора «PLOS» статті є після списку літературних джерел.

Вступ.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є провід-

unfavorable outcome according to the Glasgow Outcome Scale at 6 mo after injury. Prognostic models were developed in 8,509 patients with severe or moderate TBI, with cross-validation by omission of each of the 11 studies in turn. External validation was on 6,681 patients from the recent Medical Research Council Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury (MRC CRASH) trial. We found that the strongest predictors of outcome were age, motor score, pupillary reactivity, and CT characteristics, including the presence of traumatic subarachnoid hemorrhage. A prognostic model that combined age, motor score, and pupillary reactivity had an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) between 0.66 and 0.84 at cross validation.

This performance could be improved (AUC increased by approximately 0.05) by considering CT characteristics, secondary insults (hypotension and hypoxia), and laboratory parameters (glucose and hemoglobin). External validation confirmed that the discriminative ability of the model was adequate (AUC 0.80). Outcomes were systematically worse than predicted, but less so in 1,588 patients who were from high-income countries in the CRASH trial.

Conclusions

Prognostic models using baseline characteristics provide adequate discrimination between patients with good and poor 6 mo outcomes after TBI, especially if CT and laboratory findings are considered in addition to traditional predictors. The model predictions may support clinical practice and research, including the design and analysis of randomized controlled trials.

The PLOS Editors' Summary of this article follows the references.

Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a leading

ною причиною смерті та інвалідності. Добре відомо, як складно надійно оцінити прогноз одразу після пошкодження, що віддзеркалює афоризм Гіппократа: «Жодна з травм голови не є настільки тяжкою, щоб втратити надію, або такою дріб'язковою, щоб на ню не звертати увагу». Коли були створені Шкала коми Глазго (ШКГ) [1] та Шкала Вислідів Глазго (ШВГ) [2], стало зрозуміло, що надійні прогностичні оцінки можливо робити через 24 год. після травми, проте їх складно зробити під час прийому [3]. Моделі передбачення, які використовують дані на момент вписання в лікарню, важливі як засіб, що сприяє прийняттю клінічних рішень і дає змогу достовірно порівняти висліди у різних серіях клінічних випадків і мінливість вислідів з часом. Крім того, такі моделі відіграють важливу роль у рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях (РККД), де їх використовують під час стратифікації [4] та статистичного розгляду, який детально враховує прогностичну інформацію, такого як коваріантна корекція [5, 6].

Багато моделей використовують дані, що були отримані після перебуття у лікарні, і більшість з них було створено на основі відносно малої вибірки, яка походила з одної установи чи регіону [7, 8]. Багато моделям не мають зовнішнього оцінювання, яке є істотним етапом до широкого впровадження моделі [9, 10]. Також, мало моделей придатний для клінічної практики.

Ми намагались створити прогностичну модель на основі рис хворого в часі його (їй) впровадження до лікарні, яку можливо буде застосувати до початку лікувальних заходів у лікарні. Ми використали дані хворих декількох великих серій досліджень для створення моделі відповідно до можливостей проекту «Міжнародна місія передбачення та розгляду даних клінічних випробувань при ЧМТ» (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI – IMPACT) [11] як продовження спроб

cause of death and disability. Establishing a reliable prognosis early after injury is notoriously difficult, as is captured in the Hippocratic aphorism, “No head injury is too severe to despair of, nor too trivial to ignore.” Following the development of the Glasgow Coma Scale (GCS) [1] and the Glasgow Outcome Scale (GOS) [2], it was found that confident predictions could be made after 24 h following the injury, but were difficult to establish on admission [3]. Prognostic models with admission data are essential to support early clinical decision-making, and to facilitate reliable comparison of outcomes between different patient series and variation in results over time. Furthermore, prognostic models have an important role in randomized controlled trials (RCTs), for stratification [4] and statistical analyses that explicitly consider prognostic information, such as covariate adjustment [5,6].

Many models include data obtained after admission, and most were developed on relatively small sample sizes originating from a single center or region [7,8]. Many models lack external validation, which is essential before the broad application of a model can be advised [9,10]. Furthermore, few models are presented in a clinically practical way.

We aimed to develop prognostic models based on admission characteristics, which would allow application of the model before in-hospital therapeutic interventions. We used several large patient series for model development as available in the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (IMPACT) project [11], as an extension of multivariable analyses reported before [12]. External validation was possible on data from a large, recently completed RCT [13]. This RCT was used to develop a series of

багатофакторного розгляду, про які сповіщали раніше [12]. Проведення зовнішнього підтвердження було можливе на даних з великого нещодавно проведеного РККВ [13]. Дане РККВ було використане задля створення декількох прогностичних моделей, увагу в яких було зосереджено на незахідних країнах [14]. Паралельно до цієї роботи та в рамках співпраці між дослідниками CRASH та IMPACT, ми створили та описуємо тут базову модель, що включає легкодоступні клінічні риси, а також додаткові моделі, що включають висліди комп'ютерної томографії (КТ) та лабораторні показники.

Засоби дослідження

Хворі

У базі даних IMPACT є дані про хворих з помірними та тяжкими ЧМТ (ШКГ < . = 12), що протягом 1984-1997 рр. брали участь у восьми РККВ та трьох обсерваційних дослідженнях [11]. Детальна характеристика цих 11 досліджень та способи обробки даних були описані раніше [15]. Кінцевою точкою під час прогностичного аналізу була оцінка через 6 міс. за ШВГ, яка є порядковою шкалою з п'ятьма категоріями вислідів: 1 – смерть, 2 – вегетативний стан, 3 – тяжка інвалідність, 4 – помірна інвалідність та 5 – добре відновлення. У випадках, коли не було оцінки через 6 міс., ми використовували оцінку за ШВГ через 3 міс. (n=1611, 19% хворих). Ми відібрали 8509 хворих у віці старше 14 років [12].

Ми провели зовнішнє підтвердження прогностичних моделей, використавши дані хворих, що під час 1999 р. до 2004 р. були залучені до клінічного дослідження рандомізації кортикостероїдів після значного ушкодження голови, проведеного Радою Ради з медичних досліджень (Medical Research Council Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury – MRC CRASH), яке має реєстраційний номер ISRCTN74459797 у реєстрі ISRCTN на <http://www.controlled-trials.com/> [13]. Це було велике міжнародне подвійно-засліплене РККВ, в якому вивчали вплив раннього призна-

prediction models with a specific focus on non-Western countries [14]. In parallel with this work and as part of collaboration between CRASH and IMPACT investigators, we developed and describe here a basic model that includes easily accessible clinical features, and additional models that included findings from computed tomography (CT) scanning, and laboratory measurements.

Methods

Patients

The IMPACT database includes patients with moderate and severe TBI (GCS < / = 12) from eight randomized controlled trials and three observational studies conducted between 1984 and 1997 [11]. Detailed characteristics of these 11 studies and data management have been described previously [15]. The endpoint for the prognostic analyses was the 6 mo GOS, which is an ordered outcome with five categories: 1, dead; 2, vegetative state; 3, severe disability; 4, moderate disability; and 5, good recovery. In patients whose 6 mo assessment was not available we used the 3 mo GOS (n = 1,611, 19% of the patients). We selected 8,509 patients aged ≥ 14 y [12].

We externally validated prognostic models using patients enrolled in the Medical Research Council Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury (MRC CRASH) trial (trial registration ISRCTN74459797, ISRCTN Register, <http://www.controlled-trials.com/>), who were recruited between 1999 and 2004 [13]. This was a large international double-blind, randomized placebo-controlled trial of the effect of early administration of a 48-h infusion of methylprednisolone on outcome after head injury. It was found that the risks of death and disability were higher in the

чення інфузії метилпреднізолону впродовж 48 год. на стан здоров'я хворих після пошкодження голови. Висліди свідчили, що ризик смерті та інвалідності був вищим в групі лікування кортикостероїдами, ніж у групі плацебо. Учасниками клінічного випробування були 10.008 дорослих з ШКГ ≥ 14 , яких включили протягом перших 8 годин після травми. Ми відібрали 6681 хвороих зі ШКГ ≤ 12 та наявною оцінкою за ШВГ через 6 міс. При проведенні вторинних розглядів ми брали до уваги тільки хворих, котрі отримували плацебо ($n=3287$), та хворих з заможних країн ($n=1588$). Під час оцінювання ми зосередили увагу на передбачення смертності (ШВГ=1) у порівнянні з виживанням (ШВГ=2-5) та на передбачення несприятливого (ШВГ=1-3) та сприятливого (ШВГ=4-5) висліду.

Провісники та створення моделі

Ми розглядали ті рис хвороих, що можуть бути просто та надійно визначені протягом перших кількох годин після травми. Спочатку ми досліджували низку з 26 потенційних провісників [12]. Вони включали демографічні дані (вік, стать, раса, освіта), показники тяжкості стану (причина травми, бали ШКГ, фотореакції зіниць), вторинні ускладнення (гіпоксія, гіпотензія, гіпотермія), рівень артеріального тиску (систоличного, діастолічного), різні характеристики на КТ та вміст біохімічних досліджень. Під час аналізу ми обрали провісники, що мали значення для передбачення наслідку (згідно з Nagelkerke R^2 при багатофакторному аналізі) і були відомі для значної кількості хворих з вихідної вибірки [12]. Були визначені три прогностичні моделі: (1) головна модель, що включає вік, оцінку рухів за ШКГ та фоторекції; (2) розширена модель, що включає три предбачники головної моделі, а також ускладнення (гіпоксія, гіпотензія), характеристики КТ (класифікація Marshall [16]), травматичний субарахноїдальний крововилив (тСАК) та епідуральні гематоми (ЕДГ); (3) лабораторна

corticosteroid group than in the placebo group. The trial included 10,008 adults with GCS ≥ 14 , who were enrolled within 8 h after injury. We selected 6,681 patients with a GCS ≤ 12 and with complete 6 mo GOS. Secondary analyses considered only placebo patients ($n = 3,287$) and patients from high-income countries ($n = 1,588$). For the validation we focused on prediction of mortality (GOS 1) versus survival (GOS 2–5) and of unfavorable (GOS 1–3) versus favorable outcome (GOS 4–5).

Predictors and Model Development

We considered patient characteristics that could be determined easily and reliably within the first few hours after injury. We initially examined a set of 26 potential predictors [12]. These included demographics (age, sex, race, education), indicators of clinical severity (cause of injury, GCS components, pupillary reactivity), secondary insults (hypoxia, hypotension, hypothermia), blood pressure (systolic, diastolic), various CT characteristics and various biochemical variables. For the present analyses, we selected predictors that were important in predicting outcome (according to the Nagelkerke R^2 in multivariable analyses), and available for a substantial numbers of patients in the development cohort [12]. Three prognostic models were defined: (1) The core model included age, the motor score component from the GCS, and pupillary reactivity; (2) the extended model included the three predictors from the core model plus information on secondary insults (hypoxia, hypotension), CT characteristics (Marshall CT classification [16]), traumatic subarachnoid hemorrhage (tSAH), and epidural hematoma (EDH); and (3) the lab

модель, що поряд з усіма показниками розширеної моделі включала висліди визначення глюкози крові та рівня гемоглобіну (Hb). Визначення провісників було детально описане раніше [15].

Вік та оцінка рухів за ШКТГ були відомі для всіх хворих. Часом бракувало даних інших провісників, переважно через те, що в деяких дослідженнях деякі з них не були записаними.

В дослідженнях дані стосовно провісника на загал були наявні більш ніж у 90%, якщо даний провісник реєстрували [15]. Реакції зніщ не документували в двох клінічних дослідженнях (n=1045), однак інформація була майже вичерпною у решті з них (бракує 338 значень на 7474 хворих).

Під час роботи над розширеною моделлю ми виключили одне клінічне дослідження, в котрому не документували гіпоксію, гіпотензію і результати КТ відповідно до класифікації, після чого залишилось 6999 хворих. При створенні лабораторної моделі ми були обмежені даними чотирьох досліджень, у яких записували рівень глюкози та Hb (n=3,554). Бракувало 167 (5%) значень рівня глюкози та 132 (4%) значень рівня Hb.

Ми багато разів опрацювали десять наборів даних, котрі були однакові у відомій інформації, але могли відрізнятись за відповідними значеннями відсутніх показників. Ми використали метод ланцюгових рівнянь, отримуючи бракуючі дані шляхом зворотного прогнозування [17-20]. Ми вжили алгоритм «MICE» [21], який працює з програмним забезпеченням R [22].

В моделях опрацювання використали всі змінні, що розглядалися можливими провісниками, а також 6 міс GOS. Загалом, 1383 з 25527 необхідних значень (5%) в основній моделі були оправлені, 7477 з 55992 необхідних значень в розширеній моделі (13%), і 2965 з 35540 необхідних значень в лабораторній моделі (8%).

Статистичний розгляд

Розгляд пропорційних шансів методом логістичної регресії був проведений сто-

model included the characteristics from the extended model and additional information on glucose and hemoglobin (Hb). Definitions of predictors have been described in detail [15].

Age and motor score were available for all patients. Missing values occurred for several other predictors, especially because some predictors were not recorded in some studies.

Within studies, predictor values were generally over 90% complete if the predictor was recorded [15]. Pupillary reactivity was not recorded in two trials (n j 1,045), but were nearly complete in the other studies (338 missing values among 7,474 patients).

For the extended model we excluded one trial, since hypoxia, hypotension, and the CT classification were not recorded, leaving 6,999 patients. For the development of the lab model, we were limited to four studies in which glucose and Hb had been recorded (n j 3,554). Missing values occurred for 167 glucose values (5%), and 132 Hb values (4%).

We multiply imputed ten sets of data that were identical in known information, but could differ on imputed values for missing information. We used the method of chained equations, sampling imputed values from the posterior predictive distribution of the missing data [17–20]. We used the MICE algorithm [21], which works with R software [22].

The imputation models used all the variables that we considered as potential predictors as well as the 6 mo GOS. In total, 1,383 of the required 25,527 values (5%) in the core model were imputed, 7,477 of the 55,992 required values in the extended model (13%), and 2,965 of the 35,540 required values in the lab model (8%).

Statistical Analysis

Proportional odds logistic regression analysis was performed with the 6 mo GOS

совно оцінки за ШРГ через 6 міс. у якості порядкового (ранжованого) вислід [23]. Цей розгляд ефективно підсумовує зв'язки передбачення з порядковим вислідом, таким як ШВГ. Припущення щодо пропорційності було перевірене для кожного з обраних провісників і виявилось припустимим [12]. Взаємодію між провісниками оцінювали за допомогою критеріїв відношень можливості (likelihood ratio test), але жодна з них не була настільки істотною, щоб поширити модель за межі основних ефектів кожного провісника. Таким же чином ефекти, що специфічні для окремого дослідження, оцінювали шляхом вивчення взаємодії між дослідженням та кожним з провісників. Остаточні моделі передбачення були створені логістичною регресією відносно на два поділені оцінки за ШРГ: смерть (проти виживання) та несприятливий вислід (проти сприятливого вислуду). Усі аналізи стратифіковані за дослідженням.

Для безперервних передбачників (вік, рівень глюкози та Hb) лінійний зв'язок з вислідом виявився відповідним наближенням після оцінки нелінійності з використанням обмежених кубічних слайнів [24]. Відношення шансів (ВШ) були розміренні, щоб вони відповідали змінам між 25-м перцентилем та 75-м перцентилем розподілу передбачника.

Це масштабування дозволило виконати пряме порівняння прогностичної значимості провісників, що вимірювались у інших одиницях чи за іншою шкалою. Сукупне ВШ було обчислене для опрацьованих баз даних (функція `fit.mult.impute` з бібліотеки *Design* Harrell'a [25]). Усі аналізи було повторено з використанням тільки повних даних, що дало подібні вислуди (неопубліковані дані).

Внутрішнє оцінювання

Дискримінаційну здатність усіх трьох моделей визначали за ППК (area under the receiver operating characteristic curve – AUC). ППК може мінятися від 0,5 (неінформативна модель) до 1,0 (довершена модель). ППК була розрахована при виконанні процедури перехресного

as an ordinal outcome [23]. This analysis efficiently summarizes predictive relationships with an ordinal outcome such as the GOS. The proportionality assumption was checked for each selected predictor and found to be reasonable [12]. Interaction terms between predictors were examined with likelihood ratio tests, but none was of sufficient relevance to extend the models beyond the main effects for each predictor. Similarly, study-specific effects were assessed with interaction terms between study and each predictor. Final prognostic models were developed with logistic regression analysis for dichotomized versions for the GOS: mortality (versus survival) and unfavorable outcome (versus favorable outcome). All analyses were stratified by study.

For the continuous predictors: age, glucose, and Hb, a linear relationship with outcome was found to be a good approximation after assessment of nonlinearity using restricted cubic splines [24]. The odds ratios (ORs) were scaled so that they corresponded to a change from the 25th percentile to the 75th percentile of the predictor distribution.

This scaling allowed for a direct comparison of the prognostic value of predictors that had been recorded in different units or on different scales. Pooled ORs were estimated over the imputed datasets (`fit.mult.impute` function from the Harrell Design library [25]). All analyses were repeated using only complete data, which gave similar results (unpublished data).

Internal Validation

The discriminatory power of the three models was indicated by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). The AUC varies between 0.5 (a noninformative model) and 1.0 (a perfect model). AUC was calculated in a cross-validation procedure, where each study was

оцінювання, під час якого кожне з досліджень було по черзі пропущене. Висліди були узагальнені з використанням десяти опрацьованих баз даних з восьми досліджень з кількістю значень, яка є достатньою для надійного оцінювання ($n > 500$) [26].

Зовнішнє підтвердження

Ми намагались провести зовнішнє підтвердження усіх моделей, використовуючи дані окремих учасників клінічного дослідження CRASH. Однак в цьому дослідженні не документували ані лабораторні показники, ані гіпоксію, гіпотензію чи ЕДГ. Тому ми провели оцінювання головної моделі та варіанта розширеної моделі, у якому до головної моделі додали тільки класифікацію КТ за Marshall і наявність tCAK (тобто головної моделі + КТ). Висліди наведені для хворих з повними даними (головна модель $n=6272$; розширений варіант $n=5309$). Опрацьовані значень, яких бракувало, була проведена як у дослідженнях IMPACT, що привело до подібних вислідів. Показники продуктивності функціонування охоплювали дискримінацію (вимірювали за допомогою ШПК) та калібрування (збіг фактичних вислідів з прогнозованим ризиком). Калібрування оцінювали за допомогою критерію Hosmer-Lemeshow та графічно [24].

Вигляд моделі

Створену модель було наведено у вигляді таблиці з балами, кількість яких залежала від регресійних коефіцієнтів у моделях пропорційних шансів [27]. Коефіцієнти були масштабовані таким чином, щоб отримати саму ті ж самі бали для провісників, які використовувались в різних моделях (наприклад, вік, оцінка рухів, зіниці). В подальшому з використанням логістичної регресії було проведено калібрування ризику смерті та несприятливого висліду відповідно до оцінки, а інтерцепт в моделі відповідав міжнародному клінічному випробуванню тирілазаду [15]. Цей інтерцепт був обраний тому, що він відображує типову частку смертельних випадків (278 з 1118,

omitted in turn. Results were pooled over the ten imputed datasets for eight studies with sufficient numbers for reliable validation ($n > 500$) [26].

External Validation

We aimed to validate all models externally using data from selected patients in the CRASH trial. However, lab values were not recorded in this trial, nor were hypoxia, hypotension, and EDH. We therefore validated the core model, and a variant of the extended model, in which only the Marshall CT classification and presence of tSAH were added to the core model (i.e., the core y CT model). Results are shown for patients with complete data (core model: $n=6,272$; extended model variant, $n=5,309$). Imputation of missing values was performed as for the IMPACT studies, leading to similar results (unpublished data). Performance criteria comprised discrimination (measured using the AUC) and calibration (agreement of observed outcomes with predicted risk). Calibration was assessed with the Hosmer-Lemeshow test and graphically using a calibration plot [24].

Model Presentation

The final models were presented in a score chart, with scores based on the regression coefficients in the proportional odds models [27]. Coefficients were scaled such that the same rounded score was obtained for predictors that were used across the different models (e.g., age, motor score, pupils). Logistic regression was subsequently used to calibrate the risks of mortality and unfavorable outcome according to the scores, with the model intercept referring to the Tirilazad International Trial [15]. This intercept was chosen since it represented typical proportions of mortality (278/1,118, 25%) and unfavorable outcome (456/1,118, 41%). Predictions can be calculated from an Excel

25%) та несприятливих вислідів (456 з 1118, 41%). Прогноз можливо обчислити, використовуючи таблицю Excel, що розміщена на вебсайті (текст S1 також можна знайти на <http://www.tbi-impact.org/>) і дозволяє легко вводити дані хворого.

Висліди

Характеристики пацієнтів IMPACT і CRASH з ШКГ<12 були достатньо порівнюваними (табл. 1). Пацієнти клінічного дослідження CRASH були дещо старші, ніж хворі IMPACT, а оцінки їх рухів під час госпіталізації були дещо вищі. Летальність протягом 6 міс. становила 28% у IMPACT та 32% у CRASH, а сприятливі наслідки спостерігались приблизно у половини хворих (48% у IMPACT, 47% у CRASH). Смертельність була дещо нижчою в групі плацебо у відібраних хворих CRASH (смертельність 988/3287, 30%; несприятливі наслідки 1524/3287, 46%) і у хворих з заможних країн (смертельність 405/1588, 26%; несприятливі наслідки 747/1588, 47%).

Усі провісники мали статистично значимі пов'язання з оцінкою за ШПГ через 6 міс. при однофакторному та багатфакторному аналізі (табл. 2). Збільшення віку, що дорівнює час міжкварталами (24 р.), був пов'язаним з приблизно вдвічі більшим ризиком несприятливих наслідків лікування. Несприятливі висліди особливо спостерігались у випадках, коли оцінка рухів була 1 (нема) або 2 (розгинання кінцівок). Реакції зіниць, гіпоксія та гіпотензія також мали значний прогностичний вплив.

Дані КТ, про вогнища з мас-ефектом або про підвищений внутрішньочерепний тиск (клас КТ від III до VI), збільшували ризик у мірі, подібній до тСАК (ВШ близько 2). ЕДГ була відносно сприятливою ознакою при КТ (у порівнянні з КТ без ЕДГ). Вищий рівень глюкози та нижчий рівень Hb пов'язувалась з несприятливим вислідом, хоча міра впливу була більш помірною, ніж, наприклад, міра впливу віку.

spreadsheet and from a Web page (Text S1 is also available at <http://www.tbi-impact.org/>).

Results

The characteristics of IMPACT and CRASH patients with GCS < 12 were fairly comparable (Table 1). CRASH trial patients were marginally older than in IMPACT, and admission motor scores were somewhat higher. Six-month mortality was 28% in IMPACT and 32% in CRASH, and unfavorable outcomes occurred in nearly half of the patients (48% in IMPACT, 47% in CRASH). Mortality was slightly lower in the placebo group of the selected CRASH patients (mortality 988/3,287, 30%; unfavorable outcome 1,524/3,287, 46%), and in the patients from high-income countries (mortality 405/1,588, 26%; unfavorable outcome 747/1,588, 47%).

All predictors had statistically significant associations with 6 mo GOS in univariate and multivariable analyses (Table 2).

An increase in age equal to the interquartile range (24 y) was associated with approximately a doubling of the risk of poor outcome. A poor outcome occurred especially for those with motor scores 1 (none) or 2 (extension). Pupillary reactivity, hypoxia, and hypotension also had strong prognostic effects.

CT classifications showing mass lesions or signs of raised Intracranial Pressure (CT class III to VI) had similar increases in risk as the presence of tSAH (OR around 2). An EDH was a relatively favorable sign on a CT (compared to not having an EDH on CT). Higher glucose levels and lower Hb levels were associated with poor outcomes, but effects were more moderate than, for example, for age.

Table 1. Patient Characteristics of 11 Studies in the IMPACT Database and the CRASH Trial

Characteristics	Measure or Category	IMPACT Database (n = 8,509)	CRASH Trial ^a (n = 6,681)
Age, years	Median (25–75 percentile)	30 (21–45)	32 (23–47)
Motor score	None (1)	1,395 (16%)	785 (12%)
	Extension (2)	1,042 (12%)	515 (8%)
	Abnormal flexion (3)	1,085 (13%)	658 (10%)
	Normal flexion (4)	1,940 (23%)	1,156 (17%)
	Localizes/obeys (5/6)	2,591 (30%)	3,567 (53%)
	Untestable/missing (9)	456 (5%)	0
Pupillary reactivity	Total	7,126	6,272
	Both pupils reacted	4,486 (63%)	4,956 (74%)
	One pupil reacted	886 (12%)	530 (8%)
	No pupil reacted	1,754 (25%)	786 (12%)
Hypoxia	Total	5,452	NA
	Yes or suspected	1,116 (20%)	NA
Hypotension	Total	6,420	NA
	Yes or suspected	1,171 (18%)	NA
CT classification ^b	Total	5,192	5,654
	I	360 (7%)	954 (17%)
	II	1,838 (35%)	1,517 (27%)
	III	863 (17%)	604 (11%)
	IV	187 (4%)	133 (2%)
	V	1,435 (28%)	815 (14%)
	VI	509 (10%)	1,631 (29%)
Traumatic subarachnoid hemorrhage	Total	7,393	5,653
	Yes	3,313 (45%)	2,045 (36%)
Epidural hematoma	Total	7,409	NA
	Yes	999 (13%)	NA
Glucose (mmol/l)	Total	4,830	NA
	Median (25–75 percentile)	8.2 (6.7–10.4)	NA
Hb (g/dl)	Total	4,376	NA
	Median (25–75 percentile)	12.7 (10.8–14.3)	NA
Six-month outcome	Dead	2,396 (28%)	2,146 (32%)
	Vegetative	351 (4%)	993 (15%) ^c
	Severe disability	1,335 (16%)	—
	Moderate disability	1,666 (20%)	1,224 (18%)
	Good recovery	2,761 (32%)	2,318 (35%)

Table 1. All values are given as number (percentage of listed total) unless indicated otherwise.

- a. Selected for GCS < / = 12
- b. CT classification: I, no visible intracranial pathology on CT scan; II, midline shift 0–5 mm; III, cisterns compressed or absent with midline shift 0–5 mm; IV, midline shift > 5 mm; V, any lesion surgically evacuated; VI, high- or mixed-density lesion > 25 mm, not surgically evacuated.
- c. Vegetative and severe disability were not separately recorded in CRASH.
NA, not available. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.t001

Таблиця 1. Хіба вказано інакше, всі значення подані як числові (у відсотках від загальноперерахованих).

- a. Обраний для ГКС < / = 12
- b. КТ класифікація: I - без видимих внутрішньочерепної патологій на КТ, II - зрушення середньої лінії на 0 - 5 мм, III - цистерни стиснуті або зміщені на 0-5 мм від середньої лінії, IV - середня лінія зміщена на > 5 мм, V - будь які хірургічно видалені ураження, VI - сильні ураження або ураження змішаної щільності, > 25 мм, не видалені хірургічно.
- c. Вегетативні і важкі ураження не були окремо описані в CRASH.
NA недоступні. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.t001

Проста таблиця з балами для послідовного використання моделей наведена на рис. 1, який можна використовувати разом з рис. 2, щоб отримати приблизну оцінку передбачення певного хворого. Наприклад, хворий 35 років з оцінкою рухів 3 бали (патологічне згинання) та фотореакціями з обох боків отримує у головній моделі оцінку 1+4+0=5 балів. Згідно з рис. 2, ця сума балів відповідає ризику смерті та несприятливого висліду, який складає приблизно 20% та 50% відповідно.

A simple score chart for the sequential application of the models is presented in Figure 1, which can be used in combination with Figure 2 to obtain approximate predictions for individual patients. For example, a 35-y-old patient, with a motor score of 3 (abnormal flexion), and both pupils reacting, has a core model score of 1 + 4 + 0 = 5 points. According to Figure 2, this score corresponds to risks of mortality and unfavorable outcome of approximately 20% and 50%, respectively.

Table 2. Associations between Predictors and 6-Month Outcome in the IMPACT Data (n = 8,509)

Characteristics	Coding	6 Month Outcome Number (%)		Odds Ratios (95% CI)			
		Dead (n = 2,396)	Unfavorable (n = 4,082)	Univariate	Core Model (n = 8,509)	Extended Model ^a (n = 6,999)	Lab Model ^b (n = 3,554)
Age, years	45 versus 21 years	—	—	2.2 (2.0–2.3)	2.4 (2.2–2.5)	2.2 (2.0–2.3)	1.9 (1.7–2.1)
Motor score	None (1)	625 (45%)	894 (64%)	4.9 (4.3–5.5)	3.9 (3.4–4.5)	3.4 (2.9–4.0)	2.8 (2.1–3.7)
	Extension (2)	496 (48%)	807 (77%)	7.2 (6.3–8.3)	5.7 (4.9–6.6)	4.6 (3.9–5.4)	4.3 (3.5–5.4)
	Abnormal flexion (3)	326 (30%)	619 (57%)	3.5 (3.1–4)	3.0 (2.6–3.5)	2.8 (2.4–3.2)	2.7 (2.2–3.3)
	Normal flexion (4)	411 (21%)	800 (41%)	1.8 (1.6–2)	1.7 (1.5–1.9)	1.6 (1.4–1.8)	1.5 (1.3–1.8)
	Localizes/obeys (5/6)	383 (15%)	699 (27%)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Pupillary reactivity	Unstable/missing (9)	155 (34%)	263 (58%)	2.2 (1.8–2.7)	2.1 (1.7–2.6)	2.0 (1.7–2.5)	1.3 (0.6–2.6)
	Both pupils reacted	790 (18%)	1,578 (35%)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Hypoxia	One pupil reacted	295 (33%)	521 (59%)	2.7 (2.4–3.1)	1.8 (1.6–2.1)	1.6 (1.4–1.8)	1.4 (1.1–1.7)
	No pupil reacted	946 (54%)	1,351 (77%)	5.9 (5.3–6.6)	3.3 (3.0–3.7)	2.7 (2.4–3.1)	2.1 (1.6–2.6)
Hypotension	Yes or suspected	481 (43%)	713 (64%)	2.1 (1.9–2.4)	—	1.3 (1.1–1.5)	1.4 (1.2–1.7)
	No	1,158 (27%)	1,928 (44%)	1.0 (ref)	—	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Hypotension	Yes or suspected	578 (49%)	794 (68%)	2.7 (2.4–3.1)	—	1.8 (1.6–2.1)	1.5 (1.2–1.8)
	No	1,315 (25%)	2,263 (43%)	1.0 (ref)	—	1.0 (ref)	1.0 (ref)
CT classification ^c	I	24 (7%)	50 (14%)	0.41 (0.33–0.52)	—	0.64 (0.51–0.82)	0.65 (0.47–0.89)
	II	256 (14%)	582 (32%)	1.0 (ref)	—	1.0 (ref)	1.0 (ref)
	III	287 (33%)	456 (53%)	2.6 (2.3–3)	—	1.7 (1.5–2.0)	1.7 (1.4–2.0)
	IV	86 (46%)	107 (57%)	—	—	—	—
	V	422 (29%)	709 (49%)	2.3 (2–2.6)	—	1.6 (1.4–1.9)	1.8 (1.5–2.2)
	VI	217 (43%)	293 (58%)	—	—	—	—
Traumatic subarachnoid Hemorrhage	Yes	1,193 (36%)	1,925 (58%)	2.6 (2.4–2.9)	—	1.7 (1.5–1.8)	1.8 (1.6–2.1)
	No	724 (18%)	1,462 (36%)	1.0 (ref)	—	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Epidural hematoma	Yes	207 (21%)	358 (36%)	0.64 (0.56–0.72)	—	0.61 (0.53–0.70)	0.56 (0.46–0.69)
	No	1,794 (28%)	3,101 (48%)	1.0 (ref)	—	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Glucose	10.4 versus 6.7 mmol/l	—	—	1.7 (1.6–1.8)	—	—	1.3 (1.2–1.4)
Hb	14.3 versus 10.8 g/dl	—	—	0.66 (0.61–0.72)	—	—	0.78 (0.70 – 0.87)

Table 2. ORs were calculated with logistic regression for the 6 mo GOS with five categories (proportional odds analysis, see text).

- a. Core plus hypoxia, hypotension, and CT characteristics.
- b. Extended plus glucose and Hb.
- c. CT classification: I, no visible intracranial pathology on CT scan; II, midline shift 0–5 mm; III, cisterns compressed or absent with midline shift 0–5 mm; IV, midline shift > 5 mm; V, any lesion surgically evacuated; VI, high- or mixed-density lesion > 25 mm, not surgically evacuated. In the analysis, category III and IV were combined, as well as V and VI. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.t002

Таблиця 2. ВШ були розраховані за логістичної регресією для 6 міс ШРТ з п'ятьма категоріями (пропорційний аналіз шансів, див. текст).

- a. Головна плюс гіпоксія, гіпотонія, і КТ характеристики.
- b. Розширена плюс глюкози і гемоглобіну.
- c. КТ- класифікація: I - без видимих внутрішньочерепних патологій на КТ, II – зрушення середньої лінії 0-5 мм, III - цистерни стисненим або відсутні зі зрушенням середньої лінії 0-5 мм, IV - зміщення середньої лінії на > 5 мм, V - будь-яке хірургічно видалене ураження, VI - сильні ураження або ураження змішаної щільності, > 25 мм, не видалені хірургічно. При проведенні цього аналізу категорій III і IV, а також V й VI, були об'єднані. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.t002

Якщо у цього хворого перед входом у лікарню спостерігалася гіпоксія і хворого не вписали до лікарні, а КТ виявила вогнище з мас-ефектом та тСАК, сума балів у розширеній моделі дорівнює 5(з головної моделі)+1+2+2+0=10. Відповідні показники ризику становлять 40% для смерті та 70% для несприятливого вислід. Якщо ж рівень глюкози - 10 ммоль/л, а Hb – 110 г/л, то сума балів за лабораторною моделлю збільшується ще на 2+2 бали і сягає 14, що відповідає трохи вищим показникам ризику смерті та несприятливого вислід, ніж ті, що були обчислені за розширеною моделлю (рис. 3).

If this patient had suffered from hypoxia but not hypotension before admission, and the CT showed a mass lesion and tSAH, the extended model score becomes 5 for the core model + 1 + 2 + 2 + 0 = 10 points. The corresponding risks are approximately 40% for mortality and 70% for unfavorable outcome. When glucose is 10 mmol/l and Hb 11 g/dl, the lab model score increases by 2 + 2 to 14 points, which corresponds to slightly higher predictions of mortality and unfavorable outcome than those estimated with the extended model (Figure 3).

	Риси	Вартість	Оцінка	Разом
	Characteristics	Value	Score	Sum
Вік (роки)	Age (years)	≤ 30	0	
		30 – 39	1	
		40 – 49	2	
		50 – 59	3	
		60 – 69	4	
		70 +	5	
Оцінка Руху	Motor score	None/extension	6	
		Abnormal flexion	4	
		Normal flexion	2	
		Localizes/obeys	0	
		Untestable/missing	3	
Зінична Дія	Pupillary reactivity	Both pupils reacted	0	
		One pupil reacted	2	
		No pupil reacted	4	
		Підсумок		Sum score core model
Гіпоксія	Hypoxia	Yes or suspected	1	
		No	0	
Низкий тиск	Hypotension	Yes or suspected	2	
		No	0	
Клас КТ	CT classification	I	-2	
		II	0	
		III/IV	2	
		V/VI	2	
Травматичний субарахноїдальний крововилив	Traumatic subarachnoid Hemorrhage	Yes	2	
		No	0	
	Epidural hematoma	Yes	-2	
		No	0	
Підсумок		Subscore CT		
Підсумок		Sum score extended model		
Гликоз	Glucose (mmol/l)	< 6	0	
		6–8.9	1	
		9–11.9	2	
		12–14.9	3	
		15 +	4	
		15 +	4	
Геміглобін	Hb (g/dl)	< 9	3	
		9–11.9	2	
		12–14.9	1	
		15 +	0	
		15 +	0	
		15 +	0	
Підсумок		Subscore lab		
Підсумок		Sum score lab model		

Figure 1. Score Chart for 6 Month Outcome after TBI Sum scores can be calculated for the core model (age, motor score, pupillary reactivity), the extended model (core + hypoxia, hypotension + CT characteristics), and a lab model (core + hypoxia + hypotension + CT, glucose + Hb). The probability of 6 mo outcome is defined as $1 / (1 + e^{-LP})$, where LP refers to the linear predictor in a logistic regression model. Six LPs were defined as follows:

$LP_{core, mortality} = -2.55 + 0.275 \times \text{sum score core}$

$LP_{core, unfavorable outcome} = -1.62 + 0.299 \times \text{sum score core}$

$LP_{extended, mortality} = -2.98 + 0.256 \times (\text{sum score core} + \text{subscore CT})$

$LP_{extended, unfavorable outcome} = -2.10 + 0.276 \times (\text{sum score core} + \text{subscore CT})$

$LP_{lab, mortality} = -3.42 + 0.216 \times (\text{sum score core} + \text{subscore CT} + \text{subscore lab})$

$LP_{lab, unfavorable outcome} = -2.82 + 0.257 \times (\text{sum score core} + \text{subscore CT} + \text{subscore lab})$

The logistic functions are plotted with 95% confidence intervals in Figure 2.

doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g001

Рисунок 1. Оціночна діаграма наслідків 6 місяців після ЧМТ. Підсумовані оцінки можуть бути розраховані для основної моделі (вік, рухова оцінка, реактивність зіниць), розширеної моделі (основна модель, гіпоксія, гіпотонія, характеристики КТ), а також лабораторної моделі (основна модель, гіпоксія, гіпотензія, КТ, глюкоза, гемоглобін). Ймовірність висліду через 6 міс визначається як $1 / (1 + e^{-LP})$, де LP відноситься до лінійного передвісника в моделі логістичної регресії. Шість LP були визначені таким чином:

$LP_{основна модель, смертність} = -2,55 + 0,275 \times \text{сума основної оцінки}$

$LP_{основна модель, несприятливий вислід} = -1,62 + 0,299 \times \text{сума основної оцінки}$

$LP_{розширена, смертність} = -2,98 + 0,256 \times (\text{сума основної оцінки} + \text{субоцінка КТ})$

$LP_{розширена, несприятливий} = -2,10 + 0,276 \times (\text{сума основної оцінки} + \text{субоцінка КТ})$

$LP_{лабораторна, смертність} = -3,42 + 0,216 \times (\text{сума основної оцінки} + \text{субоцінка КТ} + \text{субоцінка лабораторної})$

$LP_{лабораторна, несприятливий вислід} = -2,82 + 0,257 \times (\text{сума основної оцінки} + \text{субоцінка КТ} + \text{субоцінка лабораторної})$

Логістичні функції побудовано з 95% довірчими інтервалами на малюнку 2.

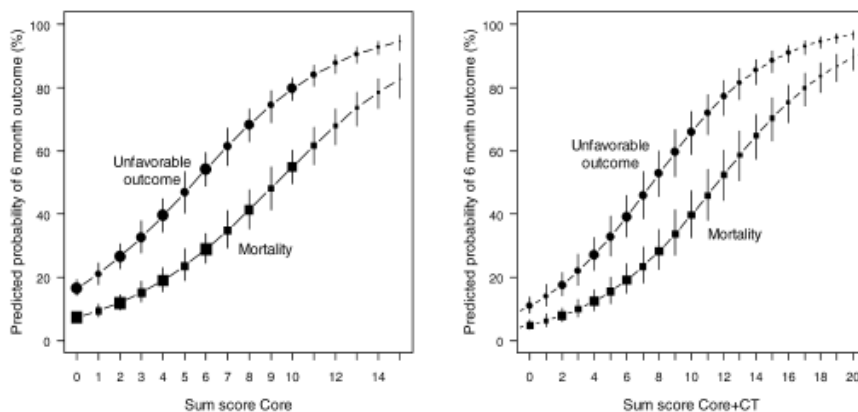


Figure 2. Predicted Probabilities of Mortality and Unfavorable Outcome at 6 Month after TBI in Relation to the Sum Scores from the Core, Extended, and Lab Models. The logistic functions are plotted with 95% confidence intervals. Dot size is proportional to sample size. Sum scores can be obtained from Figure 1.

doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g002

Рисунок 2. Передбачена можливість смертності та несприятливих результатів через 6 місяців після ЧМТ залежно від підсумовиних вислідів основної, розширеної, і лабораторної моделі. Логістичні функції побудовано з 95% довірчими інтервалами. Розмір точки пропорційний розміру вибірки. Сума балів може бути отримана з Рис. 1

doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g002

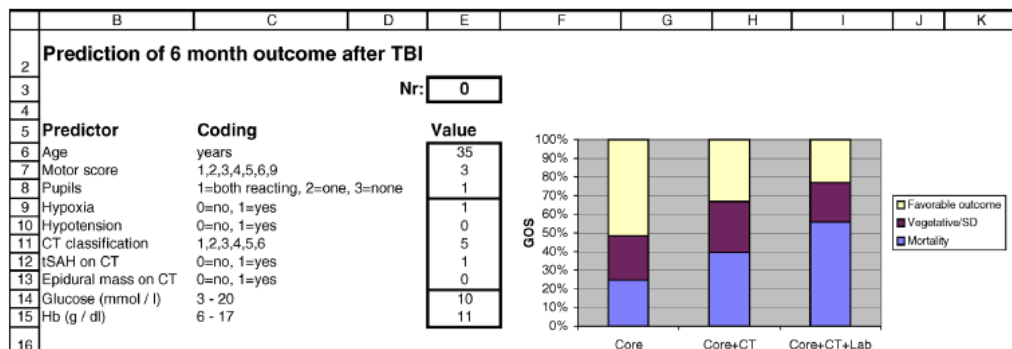


Figure 3. Screenshot of the Spreadsheet with Calculations of Probabilities for the Three Prediction Models. Predictions are calculated for a 35-y-old patient with motor score 3, both pupils reacting, hypoxia before admission, mass lesion and tSAH on admission CT scan, glucose 11 mmol/l, and Hb 10 g/dl. A Web-based calculator is available at <http://www.tbi-impact.org/>. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g003

Рисунок 3. Видяг екранної таблиці розрахунків можливостей для трьох моделей передбачення. Передбачення розраховані для 35-річного хворого з руховою активністю 3 бали, реагуванням обох зіниць, гіпоксією до надходження, масовим ураженням і tSAH на КТ при надходженні до лікувального закладу, рівнем глюкози 11 ммоль/л, рівнем гемоглобіну 10 г/дл. Веб-калькулятор доступний за адресою <http://www.tbi-impact.org/> doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g003

Table 3. Discriminative Ability of the Models at Cross-Validation in IMPACT Patients (Studies with $n > 500$), and External Validation in Patients from the CRASH Trial

Dataset	Selection	Study	n	Mortality			Unfavorable Outcome		
				Core	Extended	Lab	Core	Extended	Lab
Cross-validation in IMPACT	RCTs	TirInt	1,118	0.70	0.78	0.80	0.75	0.80	0.80
		TirUS	1,041	0.74	0.77	0.79	0.78	0.80	0.82
		Saphir	919	0.66	0.71	0.72	0.70	0.73	0.75
	Observational studies	Pegsod	1,510	0.76	—	—	0.77	—	—
		HIT-II	819	0.72	0.77	—	0.74	0.78	—
		UK4	791	0.81	0.81	—	0.81	0.80	—
		TCDB	604	0.81	0.83	—	0.82	0.83	—
External validation in CRASH	All with GCS ≤ 12	CRASH	6,272	0.78	0.80	—	0.78	0.80	—
		Placebo with GCS ≤ 12	CRASH	3,075	0.78	0.81	—	0.78	0.79
	HIC with GCS ≤ 12	CRASH	1,466	0.80	0.83	—	0.77	0.80	—

Table 3. Values are AUCs for models predicting 6 mo mortality (GOS 1) and models predicting 6 mo unfavorable outcome (GOS 1–3). CRASH, Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury trial (1999–2004); EBIC, European Brain Injury Consortium survey (1995); HIC, high-income countries; HIT-II, Nimodipine trial (1989–1991); Pegsod, Pegsod trial (1993–1995); Saphir, Saphir trial (1995–1997); TCDB, Traumatic Coma Data Bank (1984–1987); TirInt, International Tirilazad (enrollment 1992–1994); TirUS, US Tirilazad (1991–1994); UK4, UK 4 Centres study (1986–1988) [15]. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.t003

Таблиця 3. Значення AUC для моделей прогнозування смертності протягом 6 місяців (ШПГ 1) і моделі прогнозування несприятливого результату протягом 6 місяців (ШПГ 1-3). CRASH, рандомізація кортикостероїдів після значної черепно-мозкової травми (1999-2004); EBIC, дослідження Європейського Консорціуму мозкових травм (1995 р.); HIC, країни з високим рівнем доходу, HIT-II, дослідження нимодипину (1989-1991); Pegsod, дослідження Пегсод (1993-1995), Saphir, дослідження Сафір (1995-1997); TCDB, банк даних травматичних ком (1984-1987); TirInt, Міжнародний Tirilazad (реєстрація 1992-1994); TirUS, США Tirilazad (1991-1994); UK4, дослідження 4 центрів Британії (1986-1988) [15]. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.t003

Перехресне підтвердження та зовнішнє підтвердження

Розрізняюча спроможність моделі збільшувалась із складністю (табл. 3). В даних ІМПАКТ, найкраща перехресно оцінювана діяльність виявилася у трьох нагядових дослідженнях, де ППК була більше 0,80. При використанні у РККВ ППК була меншою. Зовнішнє оцінювання підтвердило розрізняючу здатність головної моделі у клінічному випробуванні CRASH (ППК 0,776 та 0,780 для смертності та несприятливого висліду відповідно, рис. 4 та 5). При розгляді класифікації КТ та тСАК, діяльність збільшилася до 0,801 та 0,796 для смертності та несприятливого висліду у 5309 хворих CRASH. Висліди учасників CRASH систематично були гіршими, ніж провіснено для головної та головної+КТ моделей щодо смерті та несприятливого висліду (критерії Hosmer-Lemeshow, $p < 0,001$, рис. 4 та 5).

Cross - Validation and External Validation

The discriminatory ability of the models increased with increasing complexity (Table 3). Within the IMPACT data, the best cross-validated performance was seen for the three observational studies, with AUCs over 0.80. Evaluation in the RCTs showed lower AUCs. External validation confirmed the discriminatory ability of the core model in the CRASH trial (AUC 0.776 and 0.780 for mortality and unfavorable outcome, respectively, Figures 4 and 5). When CT classification and tSAH were considered as well, the performance increased to 0.801 and 0.796 for mortality and unfavorable outcome, respectively, for 5,309 patients in CRASH. Outcomes in CRASH were systematically poorer than those predicted for both the core and core + CT models, for both mortality and unfavorable outcome (Hosmer-Lemeshow tests, $p < 0.001$, Figures 4 and 5).

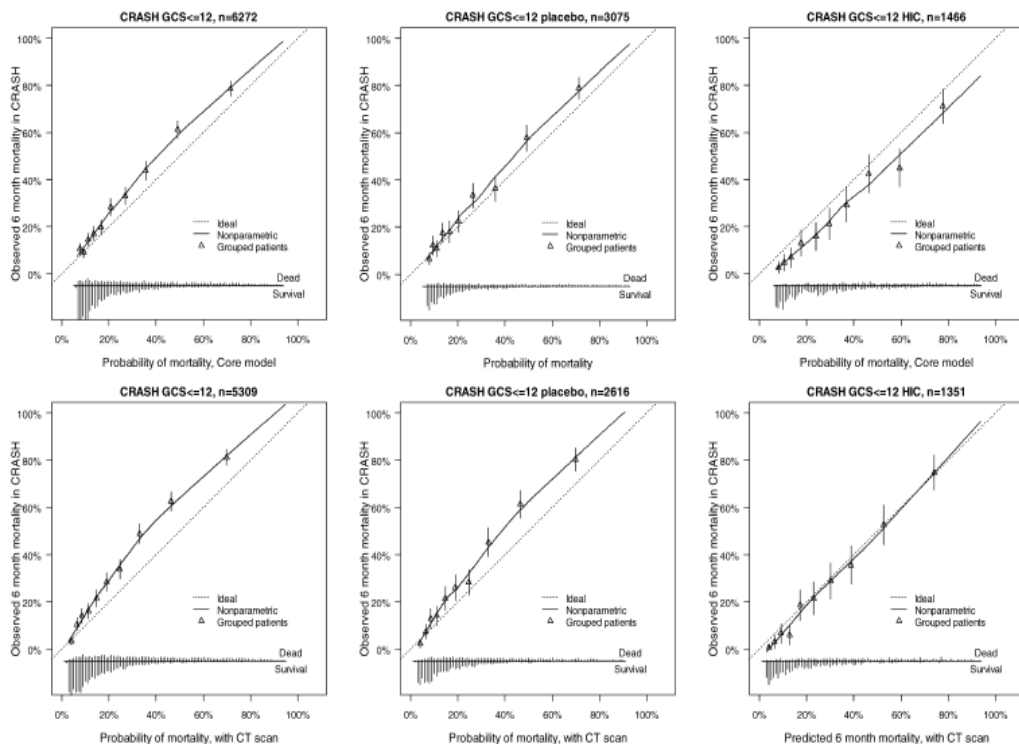


Figure 4. External Validity for the Core and Core + CT Model Characteristics for Prediction of Mortality in the CRASH Trial

The distribution of predicted probabilities is shown at the bottom of the graphs, by 6-mo mortality. The triangles indicate the observed frequencies by decile of predicted probability.
doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g004

Рисунок 4. Зовнішнє оцінювання основної та основної + КТ моделі рис для передбачення смертності в CRASH Trial

Розподіл можливостей показаний у нижній частині графіків, за 6-міс смертністю. Трикутники вказують на спостережувані частоти за десятиями передбачених можливоостей.
doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g004

Це недокалібрування було дещо меншим, але не зникло, для даних тільки хворих з групи плацебо. Калібрування було кращим для хворих з заможних країн - майже довершеними (критерії Hosmer-Lemeshow, $p > 0,1$) використанням розширеної моделі для передбачення смертності ($n = 1351$, рис. 4) та головної моделі для передбачення несприятливого висліді ($n = 1466$, рис. 5).

This miscalibration was slightly less but did not disappear when only the placebo patients were considered. Calibration was better for the patients from high income countries, with near perfect calibration (Hosmer-Lemeshow tests, $p > 0.1$) for the extended model predicting mortality ($n = 1,351$, Figure 4) and the core model predicting unfavorable outcomes ($n = 1,466$, Figure 5).

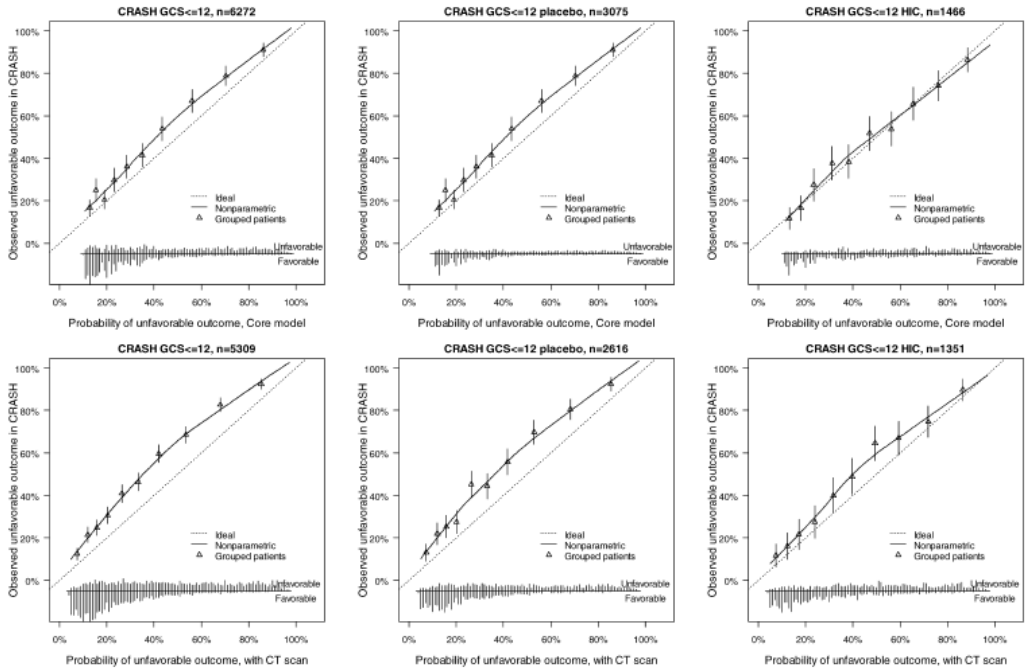


Figure 5. External Validity for the Core and Core + CT Model Characteristics for Prediction of Unfavorable Outcomes in the CRASH Trial. The distribution of predicted probabilities is shown at the bottom of the graphs, by 6-mo outcome. The triangles indicate the observed frequencies by decile of predicted probability. doi:10.1371/journal.pmed.0050165.g005

Рисунок 5 Зовнішнє оцінювання рис основної та основної + КТ моделей передбачення несприятливих наслідків в CRASH Trial. Розподіл передбачених можливостей показано у нижній частині графіків, для 6-міс висліду. Трикутники вказують на спостережувані частоти за децилами передбачених можливостей.

Обговорення

В даній статті ми описуємо процес створення низки прогностичних моделей зростаючої складності, що ґрунтуються на характеристиках хворих під час госпіталізації та використовуються для оцінки ризику смерті та несприятливого результату через 6 міс. після помірної чи тяжкої ЧМТ. Моделі продемонстрували достатню здатність розрізняти хворих поганим зі сприятливим чи несприятливим передбаченням, особливо у відносно невідібраних обсерваційних дослідженнях. Учасників радомізованих клінічних випробувань було відібрано за різноманітними критеріями, призвело що привело до створення більш однорідних вибірок, на користь чого свідчить нижча здатність моделей до виокремлення. Ми знайшли невелику, але систематичну різницю між прогнозом та фактичними

Discussion

In this paper we describe the development of a series of prognostic models of increasing complexity, based on admission characteristics, to predict the risk of 6-mo mortality and unfavorable outcomes in individual patients after moderate or severe TBI. The models discriminated adequately between patients with poor and good outcomes, especially in the relatively unselected observational studies. Patients in the randomized trials were selected according to various enrollment criteria, which led to more homogeneous samples, as reflected in a lower discriminative ability of the models. We found a small but systematic difference between predicted and observed outcome in a large, relatively recent, external validation set [13] with recently treated patients from both high- and low/middle-income countries. This

наслідками під час роботи з великим масивом відносно свіжих даних для зовнішнього оцінювання [13] від пацієнтів з країн з високим та середнім/низьким рівнем достатку, які нещодавно отримали лікування. Цей недолік калібрування здебільшого зникав при залученні даних про пацієнтів тільки з заможних країн.

Найбільша кількість прогностичної інформації міститься у наборі з трьох головних провісників: вік, оцінка рухів та реакції зіниць під час госпіталізації. Ці характеристики вже були розглянуті у першій широковідомій моделі для ЧМТ [3] та в багатьох наступних прогностичних моделях [7, 8]. Результати КТ надають додаткову прогностичну інформацію, хоча ми не використали всю прогностичну інформацію, що міститься у зображеннях КТ. Класифікація КТ Marshall поєднує декілька характеристик, і ми раніше пропонували більш детальну шкалу задля оцінки прогнозу [28]. Необхідне подальше оцінювання цієї шкали, але потрібні дані були недостатньо доступними у більшості досліджень з IMPACT. Присутність ЕДГ була пов'язана з кращим результатом після травми, що можна пояснити імовірністю термінової евакуації таких гематом. ЕДГ часто викликає порушення функцій мозку через компресію, хоча на загал є лише невелике пошкодження мозку. Якщо компресію вчасно усунути, з великою імовірністю може відбутися повне одужання. Лабораторні показники не дуже широко використовувались для оцінки прогнозу після ЧМТ [29]. Було показано, що глюкоза та Hb допомагають у оцінці прогнозу, однак їх вплив є меншим, ніж вплив інших провісників, таких як вік. Параметри зсідання крові також можуть бути дуже доречними при оцінці прогнозу [29], але ці параметри були недостатньо доступними в наших дослідженнях. Біохімічні параметри заслуговують на подальше вивчення, особливо коли існує можливість їх корегування. Наприклад, в умовах інтенсивної терапії було продемонстро-

miscalibration largely disappeared when we considered only patients from high-income countries.

The largest amount of prognostic information was contained in a core set of three predictors: age, motor score, and pupillary reactivity at admission. These characteristics were already considered in the first well-known model for TBI [3] and in many subsequent prognostic models [7,8]. Information from the CT scan provided additional prognostic information, although we did not exploit all the prognostic information contained in a CT scan. The Marshall CT classification combines several characteristics, and we previously proposed a more detailed scoring for prognostic purposes [28]. Further validation of this score is necessary, but the required data were not sufficiently available in most studies from IMPACT. The presence of EDH was associated with a better outcome after trauma, which may be explained by the possibility of emergent surgical evacuation of such hematomas. An EDH often disturbs brain function because of compression, although there is generally little intrinsic brain damage. If compression is relieved in time, full recovery will more likely occur. Laboratory parameters have not yet been widely used for prognosis after TBI [29]. Glucose and hemoglobin were shown to contribute to outcome prediction, although their effects are smaller than other predictors, e.g., age. Coagulation parameters may also be very relevant for outcome prediction [29], but these parameters were not sufficiently available in our studies. These biochemical parameters warrant further exploration, especially since they are amenable to intervention. For example, in critical care, intensive hyperglycemia management has been shown to reduce mortality [30]. We could not include effects of extracranial injuries,

вано, що інтенсивна корекція гіперглікемії зменшує летальність [30]. Ми не змогли врахувати ефекти пошкоджень за межами черепа, оскільки такі методи оцінки, як Шкала тяжкості пошкодження (Injury Severity Score – ISS), не застосовувались послідовно у дослідженнях IMPACT. Тяжке екстракраніальне пошкодження було залучене в якості провісника у нещодавно створених прогностичних моделях з клінічного випробування CRASH [14]. Імовірно, що ППК наших моделей була б вищою, якби ця змінна була доступна [31, 32].

Відношення між нашою моделлю та раніше опублікованими моделями

Декілька моделей були створені задля оцінки імовірності смерті дорослих пацієнтів відділень інтенсивної терапії за їх фізіологічними характеристиками, що документовані впродовж першого(их) дня(ів), включаючи APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), та MPM (Mortality Prediction Model) [33–35]. Наші моделі відрізняються у декількох способах, оскільки ми передбачували довгострокові наслідки, зокрема для хворих з ЧМТ, та використовували тільки вихідні рис. Нещодавно прогностичні моделі щодо 14-денної смертності та 6-місячного висліду були опубліковані групою клінічного дослідження MRC CRASH. CRASH було величезним клінічним дослідженням, що, зокрема, включало хворих з легкою ЧМТ (30% від $n=10008$) і передбачало відносно простий збір даних про хворих з країн з низьким рівнем доходів (75% від $n=10008$) [14]. База даних IMPACT охоплює об'єднані дані окремих хворих з восьми клінічних досліджень та трьох обсерваційних серій, що були проведені протягом приблизно 15 років і надавали увагу на тяжких ЧМТ. Дані IMPACT більш детальні, особливо стосовно характеристик КТ.

Ми провели зовнішню валідацію модифікованих версій двох з наших трьох моделей IMPACT на відібраних хворих з клінічного дослідження CRASH з

since measures such as the ISS (injury severity score) were not consistently recorded in the IMPACT studies. Major extracranial injury was included as a predictor in recently developed prognostic models from the CRASH trial [14]. It is likely that the AUC of our models would have been even better if this variable had been available [31,32]

Relationship of Our Model to Previously Published Models

Several models have been derived to estimate the probability of hospital mortality of adult intensive care unit patients with physiological characteristics collected during the first day(s), including APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), and MPM (Mortality Prediction Model) [33–35].

Our models differ in several aspects, since we predicted long term outcome, specifically for TBI patients, and used only baseline characteristics. Recently, prognostic models for 14 d mortality and 6 mo outcome were published by the MRC CRASH trial collaborators. CRASH was a mega-trial, including mild TBI (30% of $n = 10,008$), with a relatively simple data collection in mostly patients from low-income countries (75% of $n = 10,008$) [14]. The IMPACT database involves merged individual patient data from eight clinical trials and three observational series, conducted over approximately 15 y, and focused on severe TBI. The IMPACT data are available in greater detail, especially with respect to CT scan characteristics.

We externally validated modified versions of two of our three IMPACT models in selected patients from the CRASH trial with GCS ≤ 12 , similar to the external

ШКТ ≤ 12 , подібно до зовнішнього оцінювання двох модифікованих версій моделей CRASH для несприятливого результату через 6 міс. у IMPACT [14]. Обидва дослідження підтвердили зовнішню валідність моделей, що оприлюднені. Це співробітництво з взаємним оцінюванням моделей CRASH та IMPACT є важливим для забезпечення надійного функціонування моделей за межами того середовища, у якому їх створено.

Рання оцінка прогнозу дозволяє визначити ступінь вихідного ризику для окремих хворих, що створює умови для оцінки якості медичної допомоги. Прогностичні моделі є особливо корисними для покращення дизайну та аналізу даних у РККВ. Наприклад, ми маємо змогу виключити осіб з дуже хорошим та дуже поганим прогнозом [4], внести поправки на коваріати під час оцінки ефекту лікування [6, 36] та розглядати можливість виконання інших видів аналізу, що веде до збільшення статистичної потужності [37].

Запропоновані шкали можуть також стати в нагоді клініцистам під час початкової оцінки тяжкості та прогнозу пацієнта з ЧМТ. Проте ми звертаємо увагу на те, що статистичні моделі можуть лише підсилити, а не замінити клінічні міркування, хоча малоймовірно, щоб будь-який клініцист мав систематичний досвід спостереження за результатами тисяч хворих, який склав основу наших моделей. З прогнозами треба бути обережним, їх не потрібно використовувати як підставу для обмеження лікувальних заходів [38]. Висліди дослідження у 4 центрах Сполученого Королівства (UK 4 Centres Study) свідчать, що прогностичні відомості у повсякденній практиці позначаються на використанні ресурсів [39].

На валідність та придатність прогностичних моделей впливає декілька чинників. Рівень надання допомоги в околицях може відрізнятись, що може призводити до відмінностей у вислідах. Раніше ми побачили не зовсім зрозумілі відмінності в результатах між США та міжнародною

validation of two modified versions of CRASH models for unfavorable outcome at 6 mo in IMPACT [14]. Both studies confirmed the external validity of the presented models. This collaboration with reciprocal validation of CRASH and IMPACT models is important for reliable application of models outside their respective development settings.

Early prediction of outcome permits establishment of a baseline risk profile for individual patients, thus providing a reference for assessing quality of health-care delivery.

Prognostic models are particularly relevant for a more efficient design and analysis of RCTs. For example, we can exclude those with a very good or a very poor prognosis [4], perform covariate adjustment of a treatment effect [6, 36], and consider other analyses that lead to increases in statistical power [37].

The proposed scores may also support clinicians in their initial assessment of the severity and prognosis of a TBI patient. We note, however, that statistical models can only augment, not replace clinical judgment, although it is unlikely that any clinician has the equivalent systematic experience of the outcomes of the thousands of patients underlying our models. Predictions should be regarded with care and not directly be applied for treatment-limiting decisions [38]. The UK 4 Centres Study found that making predictions available as part of a routine clinical service altered deployment of resources [39].

The validity and applicability of the prognostic models is affected by various factors. The local level of care may vary between regions, which may result in differences in outcome.

Previously we found unexplained outcome differences between the US and the

частиною клінічного випробування тирілазаду [40]. У клінічному дослідженні CRASH висліди були кращими у особах із заможних країн [14]. Одне з пояснень – це що ресурси та умови там були кращими, ніж у країнах участі з низьким або середнім рівнем доходів.

Передбачення для хворих країн з низьким або середнім рівнем доходів, можливо, краще оцінювати за допомогою моделей CRASH, що були створені для цих країн [14]. Передбачення нашими моделями може бути кращим, ніж передбачення CRASH, для хворих з заможних країн, зважаючи на більш детальну інформацію і більшу кількість даних хворих які використані під час створення моделей. Передбачення можуть, навіть в середньому, бути занадто поганими, оскільки з часом покращилися стандарти лікування, включаючи організацію допомоги при травмі, можливості діагностики (такі як КТ) та невідкладної допомоги. Однак ми не знайшли чіткої тенденції покращення вислідів у хворих, котрі нещодавно перебували в лікарні, коли ми застосовували однакові критерії до досліджень у базі даних IMPACT. Передбачення моделями CRASH та IMPACT можуть потребувати постійного вдосконалення з урахуванням особливих рис - календарний рік, умови лікування чи місцева організація допомоги [41, 42].

Обмеження цих моделей

Наше дослідження має декілька обмежень. Учасники наших досліджень отримали лікування між 1984 та 1997 рр. Попри те, що оцінювання, проведене на даних більш пізнього клінічного дослідження CRASH підтвердило валідність прогнозів для більш пізнього часу (включення пацієнтів між 1999 та 2004 рр.), ми не можемо виключити, що на даний час досягають кращих результатів лікування. Поряд з цим, відомості щодо оцінки рухів не завжди доступні у сучасній клінічній практиці або, коли вони є, їм може бракувати вірогідності через вплив ранньої седатії чи параліжу. Крім цього, відсутні змінні та відсутні значення створюю-

international part of the Tirilazad trials [40]. In the CRASH trial, outcomes were better for patients from the high-income countries [14]. One explanation is that facilities were more extensive than in the low and middle-income countries that participated in this trial.

Predictions for TBI patients in low- and middle-income countries may best be obtained from the CRASH models that were specifically developed for these countries [14]. Our model predictions may be better than the CRASH predictions for high-income countries, because of the more detailed information in the models and larger patient numbers used in model development. Predictions may, even on average, be too poor, considering that treatment standards have improved over time, including trauma organization, diagnostic facilities such as CT scanning, and critical care management. We did not, however, find a clear trend of better outcomes in more recently treated patients when we applied identical selection criteria to the studies in the IMPACT database. Both the CRASH and IMPACT model predictions may require regular updating according to specific population characteristics, such as calendar year, treatment setting, or local trauma organization [41, 42].

Limitations of These Models

Our study has several limitations. Patients in our studies were treated between 1984 and 1997. Even though evaluation in the more recent CRASH trial data confirmed the validity of the model predictions to more recent times (enrollment between 1999 and 2004), we cannot exclude that better outcomes are obtained nowadays. Also, the motor score is not always available in current clinical practice, or can be unreliable even when it is available, due to the effects of early sedation or paralysis. Furthermore, missing variables and missing values were a problem in the development of the models. Multiple imputation of the relatively few missing values allowed us to

вали складності під час розробки моделей. Множинні оправлення небагатьох відсутніх показників дозволили нам використати інформацію про інші провісники. Збільшується теоретичне та емпіричне підґрунтя для використання оправлення замість традиційного повного розгляду випадків [19, 43]. Однак ми б хотіли мати більш повні дані. Крім того, деякі похибки у класифікації могли бути припущені під час розподілу вислідів на сприятливі та несприятливі. Перевага смертності протягом 6 міс. - це те, що цей показник менше залежить від такої потенційної систематичної похибки.

Підсумовуючи вищесказане, можна відзначити, що на даний час доступні прогностичні моделі, які дозволяють достатньо певно розрізнити хворих з добрим та поганим 6-місячним вислідом. Ці моделі можуть бути корисні для надання реалістичної інформації рідним хворих щодо очікуваного наслідку, для кількісної оцінки та класифікації тяжкості пошкодження мозку, для стратифікації та поправки на коваріяти під час клінічних випробувань та як точки відліку при вивченні якості надання допомоги.

Додаткова інформація

Текст S1. Файл у форматі Excel, який може бути використаний для обчислення прогнозу у моделях зростаючої складності. Знайдений на doi:10.1371/journal.pmed.0050165.sd001 (185 Kb XLS).

Подяки

Автори дякують всім учасникам досліджень та головним дослідникам клінічних випробувань та опитувань, завдяки праці яких з'явилася можливість підготувати цей звіт. Зокрема ми хотіли б подякувати тим, хто доклав зусиль до клінічного дослідження CRASH, за надання доступу до своїх даних з метою їх оцінювання. Автори також підкреслюють значення співпраці з американським та європейським консорціумами з пошкоджень мозку (American and European Brain Injury Consortia). Ewout Steyerberg мав

use the information from other predictors. Both theoretical and empirical support is growing for the use of such imputation methods instead of traditional complete case analyses [19,43]. However, more complete data would have been preferable. Furthermore, some misclassification may have occurred in classification of unfavorable versus favorable outcome. Mortality at 6 mo has the advantage that it suffers less from such a potential bias.

In conclusion, prognostic models are now available that provide adequate discrimination between patients with good and poor 6-mo outcome. These models may be useful for providing realistic information to relatives on expectations of outcome, for quantifying and classifying the severity of brain injury, for stratification and covariate adjustment in clinical trials, and as a reference for evaluating quality of care.

Supporting Information

Text S1. Excel File That Can Be Used to Calculate Predictions with Increasingly Complex Models Found at doi:10.1371/journal.pmed.0050165.sd001 (185 KB XLS).

Acknowledgments

The authors express their gratitude to all of the study participants and the principal investigators of the trials and surveys whose work made this report possible. In particular, we thank the CRASH Trial Collaborators for making their data available for validation purposes.

The authors further acknowledge collaboration with the American and European Brain Injury Consortia. Ewout Steyerberg had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the

необмежений доступ до всіх даних дослідження і відповідає за достовірність даних та точність результатів їх аналізу.

Вклад авторів. E.W. Steyerberg, N. Mushkudiani, P.B. та A.I.R. Maas спланували дослідження. E.W. Steyerberg та N. Mushkudiani аналізували дані. E.W. Steyerberg написав перший варіант статті. E.W. Steyerberg, P. Perel, I. Butcher, J. Lu, G.S. McHugh, G.D. Murray, A. Marmarou, I. Roberts, J.D.F. Habbema та A.I.R. Maas доклали зусиль під час написання статті. N. Mushkudiani, P. Perel, I. Butcher, J. Lu та G.S. McHugh брали участь у збиранні даних та створенні баз даних, на основі яких було створено рукопис. Ця робота віддзеркалює поєднання зусиль учасників досліджень проєкту IMPACT.

References

1. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2: 81–84.
2. Jennett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1: 480–484.
3. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R (1976) Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet* 1: 1031–1034.
4. Machado SG, Murray GD, Teasdale GM (1999) Evaluation of designs for clinical trials of neuroprotective agents in head injury. European Brain Injury Consortium. *J Neurotrauma* 16: 1131–1138.
5. Hernandez AV, Steyerberg EW, Taylor GS, Marmarou A, Habbema JD, et al. (2005) Subgroup analysis and covariate adjustment in randomized clinical trials of traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgery* 57: 1244–1253.
6. Hernandez AV, Steyerberg EW, Butcher I, Mushkudiani N, Taylor GS, et al. (2006) Adjustment for strong predictors of outcome in traumatic brain injury trials: 25% reduction in sample size requirements in the IMPACT study. *J Neurotrauma* 23: 1295–1303.
7. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I (2006) Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 6: 38.
8. Mushkudiani NA, Hukkelhoven CW, Hernandez AV, Murray GD, Choi SC, et al. (2008) A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *J Clin Epidemiol* 61: 331–343.
9. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA (1999) Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 130: 515–524.
10. Reilly BM, Evans AT (2006) Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 144: 201–209.
11. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW (2007) Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24: 232–238.
12. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, et al. (2007) Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24: 329–337.
13. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, et al. (2005) Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet* 365: 1957–1959.
14. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, et al. (2008) Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 336: 425–429.
15. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Mushkudiani NA, et al. (2007) IMPACT database of traumatic brain injury: design and description. *J Neurotrauma* 24: 239–250.

data analysis.

Author contributions. EWS, NM, PB, and AIRM designed the study. EWS and NM analyzed the data. EWS wrote the first draft of the paper. EWS, PP, IB, JL, GSM, GDM, AM, IR, JDFH, and AIRM contributed to writing the paper. NM, PP, IB, JL, and GSM participated in the collection of data and organization of the databases from which this manuscript was developed. This work reflects the combined efforts of the IMPACT study project.

16. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, et al. (1992) The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 9: S287–292.
17. McHugh GS, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. (2007) Statistical approaches to the univariate prognostic analysis of the IMPACT database on traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 24: 251–258.
18. Rubin DB, Schenker N (1991) Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med* 10: 585–598.
19. Schafer JL, Graham JW (2002) Missing data: our view of the state of the art. *Psychol Methods* 7: 147–177.
20. Enders CK (2006) A primer on the use of modern missing-data methods in psychosomatic medicine research. *Psychosom Med* 68: 427–436.
21. Van Buuren S, Oudshoorn CGM (2006) mice: Multivariate Imputation by Chained Equations. R package version 1.16. Available: <http://web.inter.nl.net/users/S.vanBuuren/mi/html/mice.htm> . Accessed 12 December 2006.
22. R Development Core Team (2006) R: A language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing. Available: <http://www.R-project.org/>. Accessed 30 June 2008.
23. McCullagh P (1980) Regression models for ordinal data. *J R Stat Soc Ser B* 42: 109–142.
24. Harrell FE (2001) Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer. 568 pp.
25. Harrell FE (2006) Design: Design Package. R package version 2.0. <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/s/Design>. Accessed 30 June 2008.
26. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD (2005) Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol* 58: 475–483.
27. Moons KG, Harrell FE, Steyerberg EW (2002) Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol* 55: 1054–1055.
28. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW (2005) Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 57: 1173–1182.
29. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, Butcher I, McHugh GS, et al. (2007) Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24: 315–328.
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, et al. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359–1367.
31. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD (1999) Predicting survival using simple clinical variables: a case study in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 20–25.
32. Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR (2002) Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 137: 285–290.
33. Lemeshow S, Le Gall JR (1994) Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA* 272: 1049–1055.
34. Cho DY, Wang YC (1997) Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow coma scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. *Intensive Care Med* 23: 77–84.
35. Hyam JA, Welch CA, Harrison DA, Menon DK (2006) Case mix, outcomes and comparison of risk prediction models for admissions to adult, general and specialist critical care units for head injury: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 10: S2.
36. Choi SC (1998) Sample size in clinical trials with dichotomous endpoints: use of covariables. *J Biopharm Stat* 8: 367–375.
37. Murray GD, Barer D, Choi S, Fernandes H, Gregson B, et al. (2005) Design and analysis of phase III trials with ordered outcome scales: the concept of the sliding dichotomy. *J Neurotrauma* 22: 511–517.
38. Lemeshow S, Klar J, Teres D (1995) Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused? *Intensive Care Med* 21: 770–776.
39. Murray LS, Teasdale GM, Murray GD, Jennett B, Miller JD, et al. (1993) Does prediction of

outcome alter patient management? *Lancet* 341: 1487–1491.

40. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, et al. (2002) Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. *J Neurosurg* 97: 549–557.

41. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, Eijkemans MJ, Habbema JD (2004) Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 23: 2567–2586.

42. Steyerberg EW (2005) Local applicability of clinical and model-based probability estimates. *Med Decis Making* 25: 678–680.

43. Moons KG, Donders RA, Stijnen T, Harrell FE Jr. (2006) Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. *J Clin Epidemiol* 59: 1092–1101. PLoS

Реферат редактора « PLoS »

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є причиною великої кількості захворювань та смертей в усьому світі. Наприклад, згідно з даними Центрів контролю захворюваності (Centers for Disease Control), близько 1,4 млн. американців зазнають ЧМТ – пошкодження мозку – кожного року. З них 1,1 млн. отримують допомогу та будуть відпущені з приймальних відділень, 235 тис. Будуть вписані до лікарні та 50 тис. помруть. Тягар хвороби значно більший у розвиваючих країнах, де ЧМТ за таких причин, як дорожньо-транспортні пригоди, відбуваються частіше і лікування може бути менш доступним.

Чому це дослідження було проведене?

Зважаючи на засоби, які потрібні для лікування ЧМТ, цінним дослідницьким приладом була б можливість точно передбачати під час прийому до лікарні, яким може бути наслідок для поодинокого хворого. В теперішній час шкали, такі як Шкала вислідів Глазго (Glasgow Coma Scale), використовуються для оцінки можливого стану хворого через 24 год. після травми, але не раніше. Прогностичні моделі є корисними з декількох причин. З точки зору клініки, вони допомагають лікарям та хворим приймати рішення стосовно лікування. Вони також корисні при дослідженнях, що передбачають порівняння вислідів різних груп хворих, та під час планування рандомізованих контрольованих клінічних досліджень. Дослідження, звіт про яке тут опублікований, є одним з багатьох

PLoS Editors' Summary

Background. Traumatic brain injury (TBI) causes a large amount of morbidity and mortality worldwide. According to the Centers for Disease Control, for example, about 1.4 million Americans will sustain a TBI—a head injury—each year. Of these, 1.1 million will be treated and released from an emergency department, 235,000 will be hospitalized, and 50,000 will die. The burden of disease is much higher in the developing world, where the causes of TBI such as traffic accidents occur at higher rates and treatment may be less available.

Why Was This Study Done?

Given the resources required to treat TBI, a very useful research tool would be the ability to accurately predict on admission to hospital what the outcome of a given injury might be. Currently, scores such as the Glasgow Coma Scale are useful to predict outcome 24 h after the injury but not before. Prognostic models are useful for several reasons. Clinically, they help doctors and patients make decisions about treatment. They are also useful in research studies that compare outcomes in different groups of patients and when planning randomized controlled trials. The study presented here is one of a number of analyses done by the IMPACT research group over the past several years using a large database that includes data from eight randomized controlled trials and three observational studies conducted between 1984 and 1997. There are other ongoing studies that also

розглядів, що провела група вчених ІМРАСТ за останні декілька років, використовуючи велику базу даних (включає дані восьми рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та трьох обсерваційних досліджень, що були проведені між 1984 р. та 1997 р.). Є й інші роботи, що тривають з метою створення прогностичних моделей; одне з останніх досліджень було опубліковане у BMJ групою дослідників, яка включає першого автора статті у PLoS Medicine, про яку тут іде мова.

Що дослідники зробили і які висліди отримали? Автори проаналізували проспективно зібрані дані окремих пацієнтів, котрі брали участь у 11 дослідженнях, що ввійшли до бази даних, та створили моделі з метою перебачати смертності та несприятливі наслідки через 6 міс. після пошкодження у 8509 хворих з тяжкими та помірними ЧМТ. Вони з'ясували, що найвагомими провісниками вислідів були вік, оцінка рухів, реакції зіниць та показання КТ, включаючи наявність травматичного субарахноїдального крововиливу. Головна прогностична модель була розроблена з використанням комбінації віку, оцінки рухів та реакції зіниць. Поліпшити оцінку можна шляхом додавання до показання КТ, вторинних проблем (гіпотензії та гіпоксії) та лабораторних показників рівня глюкози та гемоглобіну. Після цього шкали були випробувані з метою перевірки їх ефективності оцінки прогнозу для різних груп хворих: на 6681 особах з клінічного дослідження рандомізації рівня кортикостероїдів після значного ушкодження голови, проведеного Радою з медичних досліджень - Рандомізація щодо кортикостероїдів після значного ушкодження голови (Medical Research Council Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury – MRC CRASH).

Що ці висліди означають? В даній статті автори показують, що можливо створити прогностичні моделі, використовуючи характеристики, які можна документувати під час перебутя у

seek to develop new prognostic models; one such recent study was published in BMJ by a group involving the lead author of the PLoS Medicine paper described here.

What Did the Researchers Do and Find?

The authors analyzed data that had been collected prospectively on individual patients from the 11 studies included in the database and derived models to predict mortality and unfavorable outcome at 6 mo after injury for the 8,509 patients with severe or moderate TBI. They found that the strongest predictors of outcome were age, motor score, pupillary reactivity, and characteristics on the CT scan, including the presence of traumatic subarachnoid hemorrhage. A core prognostic model could be derived from the combination of age, motor score, and pupillary reactivity. A better score could be obtained by adding CT characteristics, secondary problems (hypotension and hypoxia), and laboratory measurements of glucose and hemoglobin. The scores were then tested to see how well they predicted outcome in a different group of patients—6,681 patients from the recent Medical Research Council Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury (MRC CRASH) trial.

What Do These Findings Mean? In this paper the authors show that it is possible to produce prognostic models using characteristics collected on admission as part of routine care that can discriminate

лікарні, що дадуть змогу розрізнити осіб з добрим та поганим вислдом через 6 міс. після ЧМТ, особливо, коли до базової моделі додати показання КТ та лабораторні дані. Цю статтю потрібно розглядати разом з іншими дослідженнями, особливо згаданою вище роботою, яка була нещодавно опублікована у *BMJ* (MRC CRASH Trial Collaborators Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 2008;336: 425-429). В публікації у *BMJ* представлені подібні, але дещо інші моделі з увагою на хворих з розвиваючих країн; під час створення цих моделей були використані дані учасників клінічного дослідження CRASH, а для перевірення одного з варіантів моделей – хворі з бази даних IMPACT. На жаль, про цю споріднену статтю нас не було повідомлено під час першого рецензування; однак під час подальшого розгляду даного рукопису у PLoS Medicine ми дізналися про неї. Після обговорення з рецензентами ми прийняли рішення, що моделі, які описані у статті PLoS Medicine, достатньо відрізняються від тих, що наведені у іншій статті і у зв'язку з цим не зупинили публікацію. Однак, в ідеалі, ці дві моделі треба було б рецензувати та публікувати поруч, щоб читачі могли легко оцінити відносні переваги та цінність кожного з цих двох наборів моделей. Обидва набори моделей обговорюються у статті, яка також вийшла друком у «PLoS Medicine Perspective» (див нижче).

Додаткова інформація:

Будь ласка, відвідайте інтернет-сторінку, використовуючи електронну версію цього реферату на <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050165>.

Ця стаття та стаття з *BMJ*, про яку згадано вище, обговорюються у статті Andrews та Young, що розміщена у PLoS Medicine

Сторінка TBI Impact забезпечує засобом

between patients with good and poor outcomes 6 mo after TBI, especially if the results from CT scans and laboratory findings are added to basic models. This paper has to be considered together with other studies, especially the paper mentioned above, which was recently published in the *BMJ* (MRC CRASH Trial Collaborators [2008] Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 336: 425–429.). The *BMJ* study presented a set of similar, but subtly different models, with specific focus on patients in developing countries; in that case, the patients in the CRASH trial were used to produce the models, and the patients in the IMPACT database were used to verify one variant of the models. Unfortunately, this related paper was not disclosed to us during the initial review process; however, during PLoS Medicine's subsequent consideration of this manuscript we learned of it. After discussion with the reviewers, we took the decision that the models described in the PLoS Medicine paper are sufficiently different from those reported in the other paper and as such proceeded with publication of the paper. Ideally, however, these two sets of models would have been reviewed and published side by side, so that readers could easily evaluate the respective merits and value of the two different sets of models in the light of each other. The two sets of models are, however, discussed in a Perspective article also published in PLoS Medicine (see below).

Additional Information.

Please access these Web sites via the online version of this summary at <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050165>.

This paper and the *BMJ* paper mentioned above are discussed further in a PLoS Medicine Perspective article by Andrews and Young.

The TBI Impact site provides a tool to

для обчислення оцінок, які описані у даній статті

Клінічне випробування CRASH, дані якого були використані для валідації згаданих тут шкал, має свою сторінку, де пояснюються клінічне випробування та його результати

Програмне забезпечення R (R software), що використовувалось для прогностичних аналізів, можна отримати безкоштовно

Енциклопедія MedlinePlus містить відомості про черепно-мозкову травму

Сторінка ВООЗ з нейротравми надає погляд на черепно-мозкову травму у глобальній перспективі

Національний центр з попередження та контролю травм (CDC's National Center for Injury Prevention and Control) дає статистичні дані щодо пошкоджень голови у США та рекомендації стосовно профілактики

calculate the scores described in this paper.

The CRASH trial, which is used to validate the scores mentioned here, has a Web site explaining the trial and its results

The R software, which was used for the prognostic analyses, is freely available

The MedlinePlus encyclopedia has information on head injury

The WHO site on neurotrauma discusses head injury from a global perspective

The CDC's National Center for Injury Prevention and Control gives statistics on head injury in the US and advice on prevention

Огляд книги

Book Review

Українсько-англійський ілюстрований словник Дорланда,
2007, 2; тверда обкладинка

П. Й. Джуль, головний редактор,
Б. Зіменковський, співучасний редактор
Роман Воробець,
Александрія, Вирджинія США

Ukrainian-English Dorland's Illustrated Medical Dictionary
P. J. Dzul, MD, Editor-in-Chief, B. Zimenkovsky, Associate Editor
U.S.: AUMF; Lviv: Nautilus vols., 2202 p., Hard cover
ISBN: 966-85-74-07-09

Roman Worobec, PhD

Alexandria, VA USA

ceborow@gmail.com

Історія американського медичного словника *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* сягає більше ніж сто років, і сьогодні це визнаний як найбільш авторитетний та всебічний медичний словник у світі. Завдяки цьому, його перекладано на багато інших, втім і на мови передових країн із власною високорозвинутою медичною лексикографією.

Отже поява Українсько-Англійської (У-А) версії 30-го видання *Dorlanda* з двох томів в 2007 р. представляє собою ще один знаменний осяг у історії та розвитку української медичної термінології.

The history of *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* goes back more than a hundred years, and today it is regarded as the most authoritative and comprehensive medical dictionary in the world. This led to it being translated into a number of other languages, including languages of major countries with well developed medical lexicographies of their own.

Thus, the appearance of a two-volume Ukrainian - English (U-E) version of *Dorland's* 30th Edition in 2007 is a major milestone in the history and evolution of Ukrainian medical terminology.

Рис. 1
Обкладинка

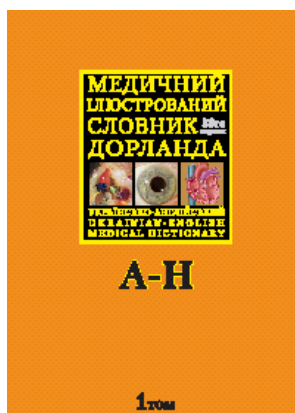


Fig. 1.
Front cover

Ця нова У-А версія доповнює таку ж всеохоплюючу дво-томову Англійсько-Українську версію 29-го видання

The new U-E edition complements the equally imposing two-volume English-Ukrainian version of *Dorland's* 29th edition

Dorlanda опубліковану у 2003 р. (рецензована в *Лік. Віснику*, 2004; 49(2/152): 97-98). Разом, ці два словники нараховують майже 5 000 сторінок та охоплюють понад 4,5 млн. слів. Вони представляють собою найбільш обширні та авторитетні двомовні медичні словники в будь-якій слов'янській мові, та дають своїм користувачам доступ до найважливішої медичної літератури у світі, 60-65% якої видається англійською мовою.

Цей словник нараховує понад 2 300 000 слів, та включає більше як 1100 ілюстрацій - майже усі повнокольорові. Але найважливішим є те що з цих мільйонів слів побудовано понад 122 000 тематичних гасел та 118 000 пояснювальних статей які висвітлюють найновіші надбання усіх напрямів медицини, споріднених наукових дисциплін, та нетрадиційної медицини.

Останніх 200 сторінок в другому томі є присвячені 18 додаткам що стисло підсумовують довідкові дані про медичну етимологію, анатомію, скорочення, температурні шкали, фобії, статистику, лабораторні висліди, окреслення стадій раку, хірургічні прилади, тощо. До того ж, ця версія є доповнена даними про медичні рослини в Центральній і Східній Європі з їхніми кольоровими ілюстраціями, чого нема в американському *Dorlandi* та в іншомовних перекладах.

Ще одна важна риса нового словника полягає у вживанні сучасної медичної термінології та повернення до українських мовознавчих традицій. Наприклад, *ензим* вживається для *ензуме* на місці перестарілого *фермент*, а *вегетативна нервова система* нарешті відкинута на користь *автономна нервова система*. Так само стрічаємо *естер* замість *складний ефір*, і *етер* замість *простий ефір*. До речі, варта пригадати що у 30-тих роках минулого століття і *естер* і *етер* були викенені з українського лексикону як *націоналістичні* слова.

Широке застосування кольору значно

published in 2003 (reviewed in *JUMANA*. 2004; 49(2/152): 97-98.) Together, these four volumes come to almost 5,000 pages and over 4.5 million words. These volumes are the most comprehensive and authoritative bilingual medical dictionaries currently available in any Slavic language and provide user access to the 60-65 percent of the world's significant medical literature that is published in English.

This dictionary consists of more than 2,300,000 words, and contains over 1,100 illustrations—most of them in full color. The greatest value is that these millions of words form more than 122,000 entries and over 118,000 in-depth definitions that cover all branches of medicine, ancillary sciences, and non-traditional medicine.

The last 200 pages in the second volume are divided among 18 appendices dedicated to basic reference information: medical etymology, anatomy, common abbreviations, temperature scales, phobias, statistics, laboratory results, cancer staging, surgical instruments, and the like. In addition, the dictionary includes information on medical plants of interest in Central and Eastern Europe, along with color illustrations. Such information is not found in the American *Dorland's*, or in other translations.

A major feature of the dictionary is the use of current medical terminology and a return to Ukrainian linguistic traditions. For example, *ензим* is now used for *ензуме* rather than the dated *фермент*, and *автономна нервова система* has finally replaced the old-fashioned *вегетативна нервова система*. Another indication of this trend is that 'естер' replaces 'складний ефір' for *ester* and 'етер' replaces 'простий ефір' for *ether*. Use of 'естер' and 'етер' revives commonly known 1930s terminology - before 'естер' and 'етер' were purged as *nationalistic* words.

Color facilitates access to information.

полегшує сприйняття інформації. Заголовні українські терміни подані червоним, після них відповідні англійські синім, а потім пояснення українською вже чорним друком. Там де потрібні, подані вказівки щодо вимови чи походження слів. Коли даний термін охоплює низку підзаголовків – наприклад, коли йдеться про вірус чи вузол -- вони і їх рисунки подані поряд у врізках на жовтому тлі. Складні табличні дані подані на голубому тлі.

Над виданням цього словника працювали довгі роки понад 80 медичних науковців, клініцистів, мовознавців, перекладачів і редакторів. Цей проект був підтриманий і керований Американсько-Українською медичною фундацією очоленою д-ром Павлом Джулем, і уможливлений щедрою оплатою д-ра Любомира і пані Дарії Курилки. Д-р Олександр Завадка, голова фірми Nautilus, виступив координатором проекту. За інформацією про словник, у США і Канаді просимо звертатися до Американсько-Української медичної фундації по foundation@aumf.net, а в Україні до видавничного дому «Наутилус» по nautilus56@gmail.com.

Main Ukrainian entries are rendered in red color, followed by English equivalents in blue, and then Ukrainian definitions in black. When appropriate, pronunciation and etymology are indicated. If an entry involves a string of subentries, e.g., viruses or nodes, they and their illustrations are presented in boxes against a yellow background. A bluish background is used for complicated tabular data.

The publication of this dictionary represents the culmination of years of work by a team of more than 80 medical scientists, clinicians, linguists, translators and editors. The project was sponsored and managed by the American-Ukrainian Medical Foundation (AUMF), headed by Dr. Paul J. Dzul, with major financial support provided by Dr. Lubomyr and Daria Kurylko. Dr. Oleksander Zavadka, director of Nautilus Publishers, was the project coordinator. In the U.S. and Canada, further information about the new dictionary can be obtained by emailing AUMF at foundation@aumf.net, and in Ukraine by contacting [Nautilus Publishers at nautilus56@gmail.com](mailto:NautilusPublishers@nautilus56@gmail.com).

*З історії Українських
лікарських товариств*

*From the History of Ukrainian
Medical Associations*

ХАРКІВСЬКЕ МЕДИЧНЕ ТОВАРИСТВО – ДОСВІД ІСТОРІЇ

Микола Хвисяк, Почесний ректор

Борис Рогожин

Кафедри соціальної медицини

Харківської медичної академії післядипломної освіти

Харків, Україна

HISTORY OF THE KHARKIV MEDICAL SOCIETY - LESSONS

Mykola Khvysiuk, Honorary Rector

Boris Rohozhyn

Department of Social Medicine

Kharkiv Post-Graduate Medical Academy

Kharkiv, Ukraine

Med.edu.ua@gmail.com

Історія Харківського медичного товариства розпочинається у давньому 1861 році, у рік великих реформ у Російській імперії, коли кріпацтво з його віковичними нормами права, звичаями та етичним змістом йшло у вічність, йшло, але ще було присутнє у формі громадського мислення та державного устрою, які поки зберігали рудименти віковичних звичаїв та укладів. Проте зміни вже були на часі. Потроху починала розвиватись закріпачена громадська думка.

Описуючи тодішні настрої у суспільстві наші колеги відмічали, що реформи були як промінь світла, який висвітлив шлях до розвитку і в перше чергу те, що у абсолютної більшості громадян з'явилася потреба в обміні думками, поглядами, у діяльності на суспільне благо, на благо всієї громади.

В ті часи у багатьох містах стали виникати різноманітні громадські об'єднання, в тому числі і об'єднання працівників медичного фаху.

Перші кроки щодо створення медичного товариства у Харкові відносять до 1860 р., коли проф. В.Ф. Грубе – один з найавторитетніших лікарів міста, відомий далеко за його межами, – запросив до себе всіх колег, які мешкали в той час у місті,

The history of the Kharkiv Medical Society (KMS) begins in long past year of 1861, a year of major reform within the Russian Empire, when serfdom, and its long-lasting rule of law, traditions and ethics, was abolished, leaving just rudimentary vestiges of its age-long customs and lifestyles in public thinking and governing order. And so, change was timely. Little by little, the previously enslaved public mind began to evolve.

Social attitudes began to change, discussions became more open, and there was general recognition of the need for social reforms.

At this time, diverse new civic associations arose in many cities, some of them medical, bringing together health care providers..

In line with these developments, professor V. F. Hrube, one of the most highly regarded physicians in Kharkiv, proposed in 1860 the creation of the Kharkiv Medical Society (KMS)

і запропонував створити Товариство.

Ця пропозиція знайшла щирі підтримку. Ініціативна група розробила статут, проєкт якого підписали перші 28 членів-засновників. І вже 23 березня (6 квітня) 1861 р. його було затверджено у відомстві Харківського губернатора, а 27 травня (10 червня) того ж року відбулося перше засідання Харківського Медичного Товариства. Саме так: з великої літери як слова так і діла – уявляли собі своє товариство засновники.

В перший рік існування Товариства було проведено 4 засідання, заслухано 13 повідомлень. Це в певній мірі відповідало першочерговим запитам лікарів щодо потреб з наукової роботи та професійної діяльності.

Але вже через рік товариство слухає особливу доповідь свого скарбничого І.К. Зарубіна щодо потреб незаможного населення міста та губернії у медичній допомозі. Він вказував на те, що ці люди не мають можливості отримати хоч якусь лікарняну допомогу. Особливо гостро це спостерігається влітку, коли клініки університету зачиняються «на канікули». Як приклад закладу, що відповідає таким потребам населення, було наведено лікарню для амбулаторних хворих у м. Іркутськ.

Ця пропозиція в такій мірі відповідала потребам і духу того часу, що не зважаючи на брак коштів та відсутність досвіду з організації такої справи, Товариство вже у червні 1862 р. затвердило статут лікарні у Міністерстві внутрішніх справ, і 12 (26) січня 1863 р. лікарня було відкрито. Приміщення було найняте у старому центрі міста – на Николаївській площі, у п'яти хвилинах пішої ходи від міської управи, майже поряд з палацом Дворянських зборів губернії.

Збір коштів для існування лікарні став змістом діяльності Товариства у перші роки після її відкриття. Найвагоміший внесок у цю справу вносили благодійні заходи – так звані «шляхетні вистави» та костюмовані бали, які проводили серед заможної частини населення відомі у

His proposal found enthusiastic support in the medical community. An initiating work group wrote the bylaws which were quickly accepted by the 28 founding members. On March 23, 1861 (April 6 according to the new calendar) the Kharkiv governor's office approved the bylaws, and the KMS held its first meeting on May 27 (June 10.)

In its first year The Society held four meetings at which 13 papers were read, dealing largely with research questions and professional activity.

A year later at a special meeting the society's treasurer I. K. Zarubin gave a talk on the health care needs of poor in Kharkiv and the entire province. He pointed out difficulties the poor experienced in getting medical care, particularly during summertime when the university clinics shut down because of staff vacations. He cited an out-patient hospital in Irkutsk as an example of an institution that served the poor well.

His talk had the desired effect. Despite funding difficulties and lack of organizational experience, the Society secured approval for a hospital from the Ministry of Internal Affairs in June 1862. The hospital opened on January 12 (26) 1863 in the old city center on Mykolayiv Square, next to the zemstvo building and five minutes' walk from the town hall.

For the next few years the Society was preoccupied with fund raising for the hospital. Most of the money came from various fund-raising events held by the city's well-to-do, including masquerade balls. These efforts were also supported by the four pharmacies in Kharkiv who gave

місті ініціативні громадяни. Підтримали цю діяльність товариства і чотири міських аптеки: вони надавали хворим за рецептами лікарні Товариства ліки зі значною (50%) знижкою, а на певну суму – до 100 крб. – безкоштовно (лікар, який працював у лікарні Товариства, отримував платню у 400 крб. на рік).

50% discounts on prescriptions written by the hospital physicians; moreover, prescriptions coming to less than 100 karbovantsi (krb.) were filled for free. It is interesting to note that physicians who worked in the Society's hospital were paid 400 krb. a year.



Допомогу, яку надавала лікарня, характеризують такі дані: до 1864 – 1866 рр. відвідувачів було від 4 до 6 тис. осіб у рік, пізніше у 1867 – 1869 рр. до 11 – 12 тис. у рік.

Слід зазначити, що місце знаходження лікарні мало великий вплив на її діяльність. Зокрема, коли у 1870 р. її було переведено на тодішню околицю міста, кількість відвідувань впала до 4 тис.

З цього приводу ревізійна комісія Товариства самокритично відмічала те, що не тільки хворі стали менше відвідувати заклад, а й пани професори також стали рідше бувати на прийомі, і пацієнти марно на них чекали. Чого ж тоді очікувати у наш прагматичний час?

Фінансове забезпечення діяльності Товариства було значно покращено низкою

Hospital usage statistics show that in the 1864-1866 period patient visits averaged 4-6,000 a year, doubling to 11-12,000 by 1867-1869.

However, when in 1870 the hospital was moved to a suburban area of the city, patient visits dropped to 4,000.

The Society's review commission attributed this decrease largely to attending professors failing to show up for office hours at the new, distant location.

Voluntary contributions formed a significant part of the Society's income.

благодійних пожертв, серед яких виділяють Дмитра Андрійовича Донець-Захаржевського – колишнього харківського полковника, ім'я якого було надано закладу.

Це дозволило забезпечити стале існування лікарні та у 1885 році відкрити 6 стаціонарних ліжок для надання акушерської допомоги.

За період від 1863 по 1911 рік лікарня Товариства надала допомогу 391,9 тис. амбулаторним та 3,0 тис. стаціонарних хворих.

Крім надання медичної допомоги, великі зусилля Товариства були спрямовані на громадську гігієну та поширення санітарних знань серед населення. Ця діяльність була пов'язана із співпрацею з керівництвом губернії та міста. Вона сприяла влаштуванню в місті громадського водогону, побудові та розвитку каналізаційної мережі, впорядкуванню торгівлі харчами та благоустрою міських ринків. Актуальним для Харкова було й облаштування низинних територій та осушення болотистих місць, на що Товариство звертало увагу міської влади. Значний внесок зробило Товариство на ниві громадської просвіти. У протоколах засідань Товариства, у газетах того часу можна знайти висловлювання його членів щодо обов'язку лікаря, особливо лікаря, який працює у царині науки, служити інтересам громадського здоров'я, сприяти розповсюдженню обґрунтованих знань з гігієни. Вони вважали за необхідне виконання лікарем функції радника сім'ї з цих питань, побачивши в такому підході основи профілактики та збереження здоров'я понад сто років тому.

Головними напрямками діяльності Товариства його члени-засновники та їх послідовники виділяли ідейні прагнення з розвитку медицини та медичної науки, консультаційну медичну діяльність та санітарно-громадські роботи, які мають бути проведені за власною потребою на благо громади.

Свідомостю професійного та громадянського визнання Товариства було надан-

Amongst the most prominent benefactors was Dmytro A. Donets'-Zakharzhevskiy, a former colonel from Kharkiv in whose honor the hospital was named.

Such income ensured the hospital's financial stability and enabled it to designate six beds for obstetrical in-house patients in 1885.

Between 1863 and 1911 the hospital served 391,900 outpatients and 3,000 hospitalized patients.

In addition to clinical care, the Society worked with the provincial and municipal authorities in improving public health. These projects included development of a sanitary water supply system, waste treatment, oversight of the food trade and market places, and swamp drainage..

The Society also emphasized the importance of health education and preventive medicine, as shown in the minutes of the Society's meeting and in newspaper reports. It is a remarkable fact that over a century ago the Society encouraged researchers to get involved in public health education rely on evidence-based practices, and encouraged clinicians to get involved in family counseling.

Idea-driven ambitions to develop medicine and medical sciences, consultative medical and widespread public health services, gave the primary impetus to the activities of the society, its founding members and followers.

Eventually, the government granted the Society the right to pass on the

ня йому державними органами функцій із атестації кадрів, дослідження та дозволів щодо застосування в клінічній практиці нових методів лікування та пристроїв для надання медичної допомоги. Саме Товариство виконувало експертні функції при розслідуванні конфліктних питань у медичній практиці та вирішувало міру відповідальності лікаря. Слід вказати, що згуртованість членів товариства, їх принципова позиція у питаннях щодо якості надання медичної допомоги та доступності її для всіх нужденних сформувала для Товариства своєрідний громадський капітал, який його члени зуміли перетворити на фінансово успішні проєкти.

Першим з них був Пастерівський інститут, відкритий у 1887 р. Поштовхом до цього був трагічний випадок з укусами хворою собакою двох хлопчиків, один з яких незабаром помер. Другого хлопчика Товариство посилає у Париж до Пастера «на лікування щепленнями», відряджає у супровід двох лікарів, з метою допомогти хлопчику та привезти до Харкова сам метод лікування сказу.

В подальшому Товариство створює дослідну лабораторію, а згодом розпочинає компанію по збору коштів на відкриття Пастерівського інституту. Роз'яснювальна робота щодо перспектив успіху надання медичної допомоги в разі створення такої установи, послідовне відстоювання її завдань, відкритість у фінансових питаннях при спілкуванні з іншими громадськими організаціями та благодійниками дозволили вирішити це складне питання. Крім того, відкрити ще й притулок для осіб, які звертались по допомогу до Інституту. Так Харків став центром боротьби зі сказом для мешканців тодішнього Півдня Росії.

Окрім успіху медичного був успіх і фінансовий – з 1891 року Інститут став приносити Товариству прибуток.

Пов'язану з Інститутом дослідну лабораторію було перетворено на бактеріологічну станцію, де було налагоджено ма-

qualifications of medical staff, approve research proposals, and oversee the clinical use of new therapies and medical devices. As the expert agency of record, the Society's duties included conflict resolution in medical practice and delineation of physician responsibilities.

The reputation and the goodwill enjoyed by the KMS made it possible for the society to embark on a number of other financially successful initiatives.

One of such project was the founding of the Kharkiv Pasteur Institute in 1887. The stimulus was provided by a tragic event in which a rabid dog bit two boys, one of whom soon died. The Society sent the other boy to Paris for Pasteur's "vaccination treatment" with two accompanying physicians who then introduced the rabies vaccine to Kharkiv.

The Society then established a research laboratory and embarked on a successful fund-raising campaign for a Kharkiv Pasteur Institute. Patient being seen at the Institute were provided with housing, and Kharkiv became the leading center for rabies prevention in what was then referred to as "Southern Russia".

In addition to its clinical success, by 1891 the Institute also became a source of revenue for the Society.

In time, the research laboratory was transformed into a bacteriological station and scaled-up for the production of anti-

сове виробництво сироватки для лікування дифтерії, туберкуліну, а згодом й інших бактеріологічних засобів. Слід зазначити, що ця робота також була прикладом поєднання зусиль медичної громади, благодійної діяльності громадян та місцевої влади.

Значні зусилля докладало Товариство у напрямі удосконалення професійної освіти медичних працівників. Це в першу чергу стосувалося підготовки спеціалістів-бактеріологів. Товариство організувало спеціальні курси для лікарів і студентів, заснувало стипендії для слухачів.

Успішним проектом із впровадження «сучасних інноваційних технологій», як визначили б його сьогодні, був «Кабінет хімічної та мікроскопічної діагностики» відкритий у 1888 р. Гнучка цінова політика, система знижок, бонуси для постійних партнерів – все це було використано для фінансового успіху нової спеціалізованої діагностичної установи. В подальшому Кабінет почав виконувати не тільки діагностичні функції, а у 1911 р. на його базі було фактично створено теоретичний та прикладний навчально-науковий комплекс, з яким пов'язували і фінансові здобутки.

До заходів Товариства, які мали здебільшого наукових характер, належить видавництво його праць. Це приклад ефективного використання всіх наукових активів. З першого ж року його існування наукові здобутки членів Товариства знаходили своє відображення у друкованому слові: додатках до протоколів Товариства і «Працях Харківського Медичного Товариства». Обсяги публікацій поступово зростали: від 20-40 сторінок до 300-400 сторінок, від одного до чотирьох випусків на рік.

І знову суспільні потреби медичної громади у фаховому виданні, набутий досвід на тлі високої професійної моралі та за ініціативи стали громадським капіталом, який Товариство реалізувало у виданні Харківського медичного журналу.

Освітницька діяльність Товариства, акти-

diphtheria serum, tuberculin and, eventually, other bacteriologicals. It was a success story that illustrated what a determined medical community could accomplish in close cooperation with the citizens and local authorities.

The Society was also concerned with postgraduate medical education, largely for specialists in bacteriology. Special courses were arranged for physicians and students, and stipends were provided for the auditors.

Another successful project, concentrating on new technologies, was the “Office of Chemical and Microscopic Diagnostics” established in 1888. A flexible pricing policy—including discounts and bonuses for permanent partners—ensured its financial viability. In 1911 the Office was expanded to include a profitable educational and research facility dealing with theoretical and applied issues.

Early on KMS had embarked on a publishing program. Initially this consisted of publication of the addenda to minutes of meetings and the *Proceedings of the Kharkiv Medical Society*. These mostly scientific publications showed a steady growth from 20-40 pages per issue to 300-400 pages, and from one to four issues per year.

In time, these early efforts evolved into the *Kharkiv Medical Journal*.

Eventually, the Society's well - earned

вна громадянська позиція, його громадське визнання, професійна управлінська діяльність активних членів Товариства та безумовно досягнення високого рівня фінансової незалежності організації пов'язані у свідоцтвах сучасників із заснуванням Жіночого Медичного Інституту.

Історія виникнення цього закладу була стрімкою. Харків на початку ХХ ст. в ділі жіночої освіти відставав від столиць імперії та Києва. Перед жінками, що бажали отримати медичну освіту та стати лікарями, було два шляхи: або в якості вільного слухача прослухати курс медичного факультету університету та скласти державний іспит, або їхати вчитись за кордон (популярними були університети у Швейцарії: в Берні, Лозанні, Цюріху). І перший і другий варіант потребували значних коштів та великих зусиль.

Реформи 1905 р. відкрили шлях підприємницькій діяльності в сфері вищої освіти. Так, у 1908 р. пані Н. І. Невіанд засновує у Харкові приватні вищі жіночі курси. Та благі наміри, а з ними і благі бажання – це найкоротший шлях до пекла для одних та отримання надприбутку для інших. Про це є свідчення у пресі тих часів. В 1910 р. навколо цих курсів починають розгортаються бурхливі події, які викликані крахом надій і сподівань 700 молодих дівчат отримати освіту і в подальшому зайняти у житті пристойне місце.

У травні 1910 р. коли стає зрозуміло, що заняття на курсах припиняють, а гроші було витрачено марно, курсистки звернулись по допомогу до Товариства. Слід зазначити, що це була пора зеніту слави і розквіту можливостей, пам'ятником чого є величний Палац Медицини – нинішній НДІ мікробіології і імунології НАМН України, проект якого був вже готовий і будівництво якого повинно було от-от розпочато.

Розглянувши це звернення по допомогу Правління Товариства вирішило, що така справа має державне значення і є важливою для населення рідного міста та

reputation for its excellence and enlightenment led to the establishment of the Women's Medical Institute (WMI.)

This was a rapid development since--at the beginnings of the 20th century - Kharkiv lagged behind Kyiv and the empire's capital in educational opportunities for women. Women who wanted to become physicians had two options: either audit courses at the Medical Faculty and take a state qualifying examination, or study abroad - Swiss universities (Bern, Lausanne, Zurich) were a popular option. Both options were expensive and fraught with difficulties.

The reforms of 1905 provided a fertile ground for various educational entrepreneurs. In 1910 the press reported on the disappointment of 700 young women who had been promised career training at one such private enterprise founded by a madam N. I. Nevi and in 1908.

In May 1910, as it became understood that course work was being limited and money wastefully spent, students turned to the Society for help. Notably, this was the zenith of glory and potential for development, marked by the grand Palace of Medicine. Today the Palace houses the National Scientific Research Institute of Microbiology and Immunology of the Ukrainian Academy of Medical Sciences, which was just readying for construction. Recognizing the seriousness of their plight and its widespread ramifications, the Society decided to found the WMI.

всієї губернії. Харківське Медичне Товариство ухвалює рішення про створення Жіночого Медичного Інституту. Воно визначило це завдання як таке, що поставлене самим життям!

Формат нашого повідомлення не дозволяє переказати контекст архівних записів що збереглися та емоційну реакцію сучасників. Але навіть сухі цифри говорять красномовно: розпочавши реалізацію проекту в травні, в жовтні того ж року Товариство вже мало під своєю опікою 1000 курсисток!

Визнаним лідером цього проекту була велика людина – почесний член Харківського Медичного Товариства, професор Василь Якович Данилевський. Його було обрано Директором Інституту 21 липня (4 серпня) 1910 р. Про енергію цієї людини свідчить те, що проект статуту Інституту був прийнятий через два тижні після цих зборів!

Це був повноцінний навчальний заклад, п'ять річних курсів, обсяг занять був таким, як і у програмі медичних факультетів університетів Росії.

Матеріяли та публікації тих часів свідчать про те, що В.Я. Данилевський майстерно використав свій талант організатора, хист фінансиста і авторитет Товариства в цілому. Крім того, він мобілізував клінічні заклади Товариства, його науковий потенціал для створення навчальної бази кафедр Інституту

Прийшлося долати і корпоративні перепони. Так, колеги-професори з наглядової ради навчального округу «принципово» вимагали створення ідеальних умов для навчання «бідолашних дівчат», водночас заважаючи укладанню угод про навчальні приміщення. Вони ж посприяли тому, що В.Я. Данилевський вже наприкінці 1912 р. залишив посаду директора і спрямував свою енергію на новостворену кафедру улюбленої фізіології.

Але, попри всі труднощі 31 жовтня (14 листопада) 1910 р. було розпочато роботу Інституту, а 6 (20) лютого 1914 р. Відбувся перший випуск – 240 жінок-лікарок.

It is beyond the scope of this article to go into organizational details or encapsulate the emotions involved. However, the following facts speaks for themselves: work on establishing the WMI started in May and by October the KMS had assumed the responsible for 1,000 female students!

Heading the project was the distinguished physiologist Professor Vasyl Ya. Danylevskiy (1852-1939). He was elected director of the WMI by the Society on July 21 (August 4) 1910, and had the bylaws ready within two weeks.

The WMI was founded as a standard five-year medical schools typical of medical faculties in the Russian Empire.

Danylevskiy's activities are fully described in various publications and attest to his exemplary administrative skills and financial astuteness in utilizing the Society's intellectual resources and clinical facilities in developing the WMI.

Nevertheless, interference from an oversight review board that demanded idealized rather than pragmatic educational facilities for the “impoverished girls” led to Danylevskiy's resignation at the end of 1912. He henceforth concentrated his energies on the new Department of Physiology.

Despite this setback, the first students were admitted on October 31 (November 14) 1910, and the first class of 240 women doctors graduated on February 6 (20) 1914.

Слід також зазначити, що вже у 1914-1915 навчальному році, кошторис доходів Інституту перебільшив його видатки. В. Я. Данилевський прожив ще понад чверть століття та від імені Товариства вже за часів влади більшовиків у буремному 1919 р. заснував ще один інститут – Органотерапевтичний, який став останнім заснуванням вже нового Харківського медичного товариства та перекидним містком у нове життя медичної громади.

Наведене дослідження перших 50 років існування Товариства медичної громади Харкова доводить, що професійна громадська активність безумовно пов'язана із загальними суспільними настроями. Бути провідником на громадських засадах важко, але можливо. Це потребує самовідданості та високого професіоналізму. Приклад колег свідчить, що медична громада може здобути громадянське та державне визнання, реалізувати вплив на розвиток галузі за умов послідовного принципового фахового відношення до справи збереження здоров'я всіх верств населення та неухильного дотримання норм медичної етики.

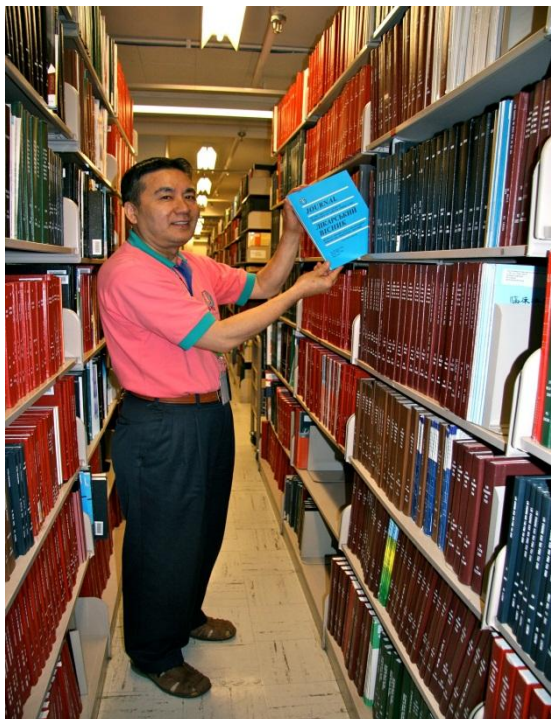
The fact that by 1914/1915 the Institute's balance sheet was in the black serves as a further indicator of its success. .

Danilevskiy lived beyond another quarter of a century and in the name of the Society, he remained productive for the rest of his life and, despite the turbulence of the times, he founded the Society's Organotherapy institute in 1919. This was the last institute founded under the auspices of the new KMS as the country transitioned to new social order.

This brief review of the first 50 years of the KMS shows how society – at - large and the local medical community can come together and jointly promote public welfare. While being a public leader is an easy, it is not impossible and requires great dedication and professionalism. Our colleagues' examples demonstrate that the medical community can gain recognition from the public and government, and affect the development of and conditions for a sustained, principled and professional approach to issues in protecting the health of people at all levels of society without wavering from the norms of medical ethics.

ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Журнал Українського Лікарського Товариства Північної Америки знаходиться у Національній Медичній Бібліотеці США. Запитуйте видання «Лікарського вісника» у Національній Медичній Бібліотеці США та шукайте в базі даних Національної Мережі Медичних Бібліотек США.



Journal of the Ukrainian Medical Association of North America (JUMANA) is found in the United States National Library of Medicine. Ask about JUMANA at the US National Library of Medicine and search for it in the US National Library of Medicine database.

<http://nmlm.gov/outreach/community/funding.htm>
indmed.nic.in/trng/nlmchap.html



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Вказівки для авторів

«Лікарський вісник» (ЛВ) – це міжнародний, рецензований українсько-англійський медичний журнал. Кожен випуск присвячений одному напрямку. Перед відправкою рукопису, просимо авторів впевнитись, що рукопис:

- Відповідає
 - «Єдиним вимогам до рукописів, що подаються до біомедичних журналів» <http://www.icmje.org/>
 - <http://www.plainlanguage.gov/>
 - Державному стандарту України ДСТУ 3008 - 95
- Має відгуки 2 незалежних експертів, котрі є фахівцями з теми поданого матеріалу і не є авторами даного рукопису
- Поданий по українськи та англійськи з використанням «Взіреця статті для ЛВ» та MS Word. Допустимий розмір тексту мовою оригіналу без врахування посилань є таким:
 - Звіт випадку по доповідь «е-Зустрічі лікарів» заходу «СІТКА ЛІКАРІВ» - до 1500 слів
 - Звіт оригінального дослідження - до 1500 слів
 - Систематичний огляд – до 2000 слів
 - Книжковий огляд - до 500 слів
 - Звіт з історії Українського лікарського товариства - до 1000 слів
 - Новини - до 100 слів
 - Кількість посилань у статті – до 30.
- Супроводжується заявою ICMJE для виявлення можливих конфліктів [ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest](#)
- Супроводжується «Заявою авторів ЛВ», що підтверджує наступне:
 1. Рукопис являє собою насправді оригінальну роботу авторів
 2. Ні поданий, ні аналогічний за змістом рукопис тих же авторів не був опублікований і в даний час не розглядається для публікації в інших виданнях
 3. При потребі, автори нададуть дані, на яких основані матеріали рукопису, для їх оцінювання редакторами або правонаступниками
 4. При потребі, на додаток до опису в рукописі процесу розгляду представленого дослідження комітетом з етики, автори забезпечать наявність відгуків про проведене дослідження від комітету з етики, відповідального за нагляд за ним
 5. «Лікарський вісник» і публікування стаття, захищені авторськими правами коли опубліковані

«Взірець статті для ЛВ» та «Заяви для авторів» доступні запитом до rihrih@pol.net

Повідомлення про отримання рукопису та рішення редакції будуть відправлені авторам електронною поштою. Просимо насилати рукописи та будь-які питання до rihrih@pol.net



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Instructions for Authors

JUMANA is an international, peer-reviewed Ukrainian-English medical journal. Each issue is dedicated to a specific specialty. Before submitting a manuscript, authors should assure that the candidate manuscript is

- Consistent with
 - Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: <http://www.icmje.org/>
 - <http://www.plainlanguage.gov/>
 - National Standard of Ukraine NSTU- 3008 - 95
- Reviewed by 2 independent subject matter experts who did not author the manuscript
- In side-by-side Ukrainian - English format using an MS Word template for JUMANA manuscripts with word count for text, excluding references, in original language as follows:
 - “CITKA LIKAPIB e-Grand Rounds based case report - up to 1500 words
 - Report of original research (up to 1500 words)
 - Systematic review - up to 2000 words
 - Book review - up to 500 words
 - Report from the History of a Ukrainian Medical Association - up to 1000 words
 - News - up to 100 words
 - Maximum number of references per article: 30.
- Accompanied by the [ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest](#)
- Accompanied by the [JUMANA Checklist for Authors](#) to certify that
 1. The manuscript represents the authors' valid original work
 2. Neither the submitted nor a substantially similar manuscript by the same authors has been published or is being considered for publication elsewhere
 3. If requested, authors will provide the data on which the manuscript is based for assessment by editors or assignees.
 4. If requested, authors will provide the feedback on the study by the ethics committee responsible for study oversight, in addition to describing the Ethics Committee process for this study in the manuscript.
 5. Acknowledgement that JUMANA and the published article are protected by copyright at the time of publication.

JUMANA templates for manuscript submission and Checklist for Authors are available upon request to rihrih@pol.net

Authors will be sent notifications of manuscript receipt and editorial decisions by e-mail. Please submit candidate manuscripts and any questions to rihrih@pol.net



ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Журнал Українського лікарського товариства Північної Америки (156)
Journal of the Ukrainian Medical Association of North America (156)
(ISSN – 0041607X)

3 Зміст

- 5 **Огляди випадків з вибраних “e-Зустрічі лікарів”**
- 5 Інсульт – не тільки в похилому віці
Марія Грицеляк
- 12 Синдром Леннокса-Гасто вроджена вада розвитку центральної нервової системи
Ірина Даценко
- 19 **Звіти дослідження**
- 19 Хронічний рубцевий стеноз гортані у дітей. порушення ковтання
*Анатолій Косаковський,
Ілона Косаківська*
- 28 Генетичні чинники очних недуг
Оксана Рудковська
- 33 Передбачення наслідків черепно-мозкової травми: розвиток та міжнародне підтвердження прогностичних шкал, які базуються на характеристиках хворого під час прийомного обстеження
Евоут Штеєрберг, та ін.
- 61 **Огляди книжок**
- 61 Українсько-англійський ілюстрований словник Дорланда, 30-видання, Українсько - Англійська версія, 2007
Роман Воробець
- 64 **З історії Українських лікарських товариств**
- 64 Харківське медичне товариство – досвід історії
*Микола Хвисяк
Борис Рогожин*
- 73 **Новинки**
- 74 **Вказівки для авторів**

Table of Contents

- Case Reports from selected “e-Grand Rounds”**
- Stroke - not only in old age
Maria Hrycelak
- Lennox-Gasto syndrome: congenital malformation of the central nervous system
Irina Datsenko
- Reports of Original Research**
- Chronic laryngostenosis due to scar in children: swallowing dysfunction
*Anatolii Kosakovskiy
Ilona A. Kosakivska*
- Genetic factors in eye disease
Oxana Rudkovska
- Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics
Ewout Steyerberg, etal
- Book reviews**
- Ukrainian-English Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th edition, Ukrainian - English version, 2007
Roman Worobec
- From the History of Ukrainian Medical Associations**
- History of the kharkiv medical society - Lessons
*Mykola Khvysiuk
Boris Rohozhyn*
- News**
- Instructions for Authors**