

УДК 616.831-001.31:615.256.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.5.2025.1913>Клигуненко О.М. , Дзяк Л.А. , Кравець О.В. , Зозуля О.О. , Єхалов В.В. ,
Кріштафор Д.А. , Станін Д.М. 

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Прогестерон як маркер результату тяжкої черепно-мозкової травми

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2025;21(5):479-485. doi: 10.22141/2224-0586.21.5.2025.1913

Резюме. Актуальність. У статті детально висвітлена роль прогестерону (ПГН) як нейропротектора при тяжкій черепно-мозковій травмі (ТЧМТ) та доцільність використання його як біохімічного маркера прогнозу захворювання. **Мета:** на підставі аналізу змін концентрації ПГН у плазмі крові постраждалих довести доцільність використання його як біохімічного маркера прогнозу тяжкості перебігу та результату ТЧМТ. **Матеріали та методи.** Обстежено 280 осіб чоловічої статі із ТЧМТ, які отримували стандартизоване лікування з урахуванням сучасних доказових рекомендацій. Хворі були поділені на групи молодого ($n = 165$) та зрілого ($n = 115$) віку. За вихідною тяжкістю стану постраждалих розподілили на три групи. У I групу (тяжкий стан) увійшло 73 хворих. У II групу (вкрай тяжкий стан) включили 180 хворих. III групу (термінальний стан) становили 27 постраждалих. За ступенем структурних ушкоджень головного мозку та лікворовмісних просторів обстежених розподілили на 4 клінічні групи. Група А ($n = 51$) — хворі із забоем головного мозку (ЗГМ) тяжкого ступеня. У групі Б ($n = 112$) ЗГМ тяжкого ступеня поєднувався із субарахноїдальним крововиливом (САК). Група В ($n = 83$) — ЗГМ тяжкого ступеня в поєднанні з гематомами різної локалізації. Група Г ($n = 34$) — ЗГМ тяжкого ступеня поєднувався із САК та внутрішньочерепними гематомами. Кожна з груп поділялася на тих, що вижили та померли на етапах лікування. Обстеження проводили у 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту та 14-ту добу захворювання. Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики. **Результати.** Середня летальність серед обстежених становила 48,9 %. У тих, хто вижив, рівень ПГН вірогідно перевищував норму на 2737,6 % на 1-шу добу після травми. При несприятливому результаті ТЧМТ відзначалося вірогідно менше перевищення рівня гормону. В осіб молодого віку, що вижили, рівень ПГН вірогідно перевищував норму на 2779,4 %, зрілого віку — на 2513,2 %. Узгодом померлих підйом ПГН в обох вікових категоріях був вірогідно меншим. У постраждалих, що вижили та при надходженні мали тяжкий або вкрай тяжкий стан, у 1-шу добу спостереження рівень ПГН був найвищим. У постраждалих, які надійшли у вкрай тяжкому або термінальному стані та померли згодом, зростання ПГН було меншим. Аналіз змін ПГН у клінічних групах показав вірогідне та незалежне від ступеня структурного ушкодження головного мозку зростання його на всіх етапах спостереження. Проте ступінь зростання зменшувався відповідно до обтяження структурними порушеннями. **Висновки.** В осіб чоловічої статі ТЧМТ супроводжується вірогідним та незалежним від результату ростом ПГН у сироватці крові. У тих, що вижили, ступінь підйому ПГН є вірогідно більшим та не залежить від віку і тяжкості загального стану при надходженні, що дозволяє віднести ПГН до маркерів прогнозу тяжкості перебігу та результату ТЧМТ.

Ключові слова: прогестерон; тяжка черепно-мозкова травма; маркер; прогноз; результат

Вступ

В усьому світі, незважаючи на стрімкий розвиток новітніх технологій у медицині, черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається тихою епідемією. Це підтверджується даними статистичного аналізу, згідно з якими

щороку до 69 мільйонів (95% ДІ 64–74 мільйони) людей отримують ЧМТ (73 випадки на 100 000 осіб). При цьому частота отримання ЧМТ серед чоловіків у два рази більша, ніж серед жінок [1, 2]. З усіх смертей від травм на долю ЧМТ припадає від 30 до 50 %. Це робить



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Клигуненко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии та медицины неотложных состояний ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: klygunenko@gmail.com

For correspondence: Olena Klygunenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: klygunenko@gmail.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

її головною причиною смерті та інвалідності серед усіх травм. При цьому, за оцінками ВООЗ, майже 90 % смертей внаслідок травм відбувається у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, у яких проживає 85 % населення планети. За прогнозами, ЧМТ залишатиметься основною причиною інвалідності серед неврологічних захворювань до 2030 року, випереджаючи нейродегенеративні захворювання та цереброваскулярні розлади [3, 4].

Загальновідомо, що ЧМТ виникає внаслідок дії зовнішньої механічної сили, яка призводить до порушень структури та функції головного мозку. Механізм ушкодження мозку при ЧМТ складний, але досить добре вивчений. Виділяють первинне пошкодження, яке зазвичай необоротне, та вторинне пошкодження. Останнє є частково або повністю оборотним процесом, воно утворюється внаслідок активації ішемічного каскаду, який формує ексайтотоксичність, мітохондріальну дисфункцію, окиснювальний стрес, перекисне окиснення ліпідів, нейрозапалення, дегенерацію аксонів і апоптичну загибель нейронів та гліальних клітин. Зміни виникають під впливом великої кількості біологічно активних речовин. Їх дія може як збільшувати вторинне ураження мозку, так і захищати мозок від розвитку необоротних змін, тобто зменшувати летальність [5–11].

Серед таких речовин великий інтерес викликає прогестерон (ПГН), який згідно з результатами експериментальних досліджень потенційно впливає на зменшення проявів вторинних ушкоджень мозку після ЧМТ. Загальновізнано, що ПГН є нейроактивним стероїдом, який містить 21 атом вуглецю, виділяється жовтим тілом яєчника і необхідний під час вагітності. Проте останніми роками доведено, що такі клітини головного мозку, як астроцити, олігодендроцити та мікроглія, також здатні до секреції ПГН, а рецептори його широко поширені в різних частинах головного мозку [12]. Було виявлено, що він має плейотропні ефекти завдяки своїй здатності регулювати активність р-глікопротеїну, інгібувати вивільнення цитохрому С та інших медіаторів апоптозу, а також пригнічувати синтез прозапальних цитокинів, як-от IL-1 та IL-6 [13, 14]. Так, у кастрованих самок щурів після лікування ЧМТ ПГН зменшувалися окисний стрес і рівень прозапальних цитокинів та покращувався неврологічний результат ЧМТ [15]. Аналогічні дослідження на самцях щурів підтвердили зменшення продукування прозапальних цитокинів на тлі зменшення когнітивних розладів і набряку мозку [16], зниження судомної активності та поліпшення ангіогенезу [17, 18]. Водночас у мишей, що мали легку ЧМТ, відмічалися погіршення у цілому спектрі поведінкових завдань, зокрема розпізнаванні нових об'єктів [15, 19–21]. Це створило підставу для обґрунтування застосування ПГН при ЧМТ. Успішно було проведено дві фази клінічних досліджень. Однак проведення третьої фази не підтвердило очікуваних клінічних результатів [22–25], що пов'язувалось з недоліками у дизайні дослідження (нечіткі критерії включення хворих у дослідження, використання різних препаратів ПГН, відсутність попереднього доказового обґрунтування дози та режимів введення препаратів). Водночас ек-

периментальні роботи показують, що тяжкість травми, доза ПГН, спосіб введення, стать та природний гормональний статус (наприклад, оварієктомія, естральний цикл) можуть мати значний вплив на оцінку результату ЧМТ, яку лікували ПГН [22]. Однак ПГН продовжує привертати значну увагу науковців завдяки доведеним нейропротективним властивостям.

Одним із найважливіших завдань, які доводиться вирішувати при організації та проведенні лікування постраждалих з ЧМТ, особливо тяжкої (ТЧМТ), є прогнозування перебігу та наслідків травматичної хвороби головного мозку. Використання гормонів або біологічно активних речовин як прогностичних маркерів може не тільки поліпшити якість кінцевого прогнозу лікування, але й покращити розуміння характеру патофізіологічних процесів, що супроводжують його.

Мета: на підставі аналізу змін концентрації прогестерону у плазмі крові постраждалих довести можливість і доцільність використання його як біохімічного маркера прогнозу тяжкості перебігу та результатів ТЧМТ.

Матеріали та методи

У дослідження включено 280 хворих з ТЧМТ, які перебували на лікуванні в КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР». Критеріями включення були: наявність ізольованої ТЧМТ, порушення свідомості не більше ніж 9 балів за шкалою коми Глазго (ШКГ), чоловіча стать, вік від 20 до 60 років, ІМТ до 29,9 кг/м², відсутність супутньої соматичної патології у стадії декомпенсації, госпіталізація до 2 годин від моменту отримання травми. У дослідження не включали постраждалих з усіма видами ЧМТ, поєднаної з ушкодженням інших ділянок тіла будь-якої етіології, які мали порушення свідомості понад 9 балів за ШКГ, вік до 20 або понад 60 років, ІМТ понад 29,9 кг/м², жіночої статі, з декомпенсованою соматичною патологією та якщо минуло понад 2 години від моменту отримання травми. Усі хворі отримували стандартизоване лікування з урахуванням сучасних доказових рекомендацій [26]. Оскільки вік впливає [9, 18–20, 23] на перебіг і результат ТЧМТ, усі хворі були поділені на дві вікові групи: молодого (20–40 років) та зрілого (41–60 років) віку. Оскільки на прогноз лікування ТЧМТ також впливає вихідна тяжкість стану, ми розподілили усіх постраждалих на три групи. У I групу (тяжкий стан) увійшли хворі у стані глибокого оглушення або сопору з грубо вираженими первинними півкульними та краніобазальними симптомами подразнення та/або випадіння. У II групу (вкрай тяжкий стан) ми включили хворих, у яких свідомість була порушена до коми I або II ступеня, мала місце первинна груба поширена неврологічна симптоматика та вторинні множинні, чітко виражені симптоми. III групу (термінальний стан) становили постраждалі з розладом свідомості до коми III ступеня, у яких первинні вогнищеві симптоми були перекриті загальнономозковими та стовбуровими порушеннями. Зважаючи на ступінь структурних ушкоджень головного мозку та лікворовмісних просторів, які підтверджувалися аналізом комп'ютерно-томографічних (КТ) обстежень постраждалих, усіх пацієнтів розподілили на 4 клінічні групи. У групу А увійшли хворі із забоем

головного мозку (ЗГМ) тяжкого ступеня, до групи Б — постраждали, у яких ЗГМ тяжкого ступеня поєднувався з субарахноїдальним крововиливом (САК). Клінічну групу В становили хворі, які мали ЗГМ тяжкого ступеня в поєднанні з гематомами різної локалізації. У групу Г увійшли хворі, в яких ЗГМ тяжкого ступеня поєднувався із САК та внутрішньочерепними гематомами. З усіх обстежених 96 хворих (34,3 %) були прооперовані, а 184 особи (65,7 %) отримували консервативне лікування. При цьому зі збільшенням тяжкості структурних ушкоджень мозку необхідність в оперативному лікуванні зростала від 8,9 % у групі Б до 67,7 % у групі Г. Водночас ТЧМТ супроводжується стресовою перебудовою функції залоз внутрішньої секреції, тому у всієї сукупності обстежених хворих визначали концентрацію біологічно активних речовин, зокрема ПГН. Для цього використовували імунохемілюмінесцентний (ІХЛ) метод з відповідною апаратурою та наборами реактивів.

Клінічне, інструментальне та клініко-лабораторне обстеження проводили при надходженні постраждалих до стаціонару (1-ша доба), на 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту і 14-ту добу захворювання. Отримані результати порівнювали із показниками обстеження 30 здорових добровольців.

Математичну обробку отриманих даних проводили відповідно до методів варіаційної статистики. Основні параметри вибірок обробляли методом описової статистики із подальшим багатofакторним кореляційним аналізом і створенням рівнянь лінійної та нелінійної регресії.

Результати та обговорення

Середня летальність серед обстежених становила 48,9 %, оскільки із 280 хворих 137 померло на етапах лікування. Нами встановлено (табл. 1), що у тих, хто вижив, рівень ПГН вірогідно перевищував норму на 2737,6 % на 1-шу добу після травми при плавному зниженні його до 404,4 % щодо норми на 14-ту добу. Такі зміни ми, як і автори [13–15], пов'язували з адаптаційними процесами, спрямованими на посилення нейропротективних процесів у мозку під впливом ПГН. При несприятливому результаті ТЧМТ рівень гормону також вірогідно перевищував норму у перший тиждень після травми. Однак ступінь підйому ПГН був вірогідно меншим, ніж за сприятливого результату, і характеризувався пікоподібними перепадами. Високо вірогідна міжгрупова різниця у концентрації ПГН на 1-шу добу після травми дозволила нам віднести його до незалежних біохімічних маркерів тяжкості перебігу та результату ТЧМТ.

Аналіз результатів ТЧМТ залежно від віку показав (табл. 2), що серед постраждалих переважали особи молодого, найбільш працездатного віку, що свідчить про соціальну значущість ТЧМТ [27]. Водночас зі 165 хворих віком 20–40 років померло 68 (табл. 3). А зі 115 обстежених віком 41–60 років померло 69. Тобто летальність серед постраждалих збільшувалася зі збільшенням їхнього віку: серед хворих зрілого віку вона була на 17,9 % вищою, ніж серед молодих постраждалих.

Аналіз показав вірогідне, незалежне від результату захворювання та віку постраждалих збільшення рів-

Таблиця 1. Рівень вмісту ПГН (нмоль/л) при різних результатах ТЧМТ ($p < 0,05$)

Доба спостереження	Норма	Вижили (n = 143)	Померли згодом (n = 137)
1-ша	0,68 ± 0,07	19,30 ± 3,79* **	8,19 ± 1,11* **
3-тя	0,68 ± 0,07	9,14 ± 1,65*	13,78 ± 2,79*
5-та	0,68 ± 0,07	5,46 ± 0,94*	6,59 ± 1,26*
7-ма	0,68 ± 0,07	5,48 ± 0,88*	7,90 ± 1,56*
10-та	0,68 ± 0,07	5,80 ± 0,95*	5,42 ± 2,08
14-та	0,68 ± 0,07	3,43 ± 1,28	2,64 ± 0,82

Примітки: * — вірогідна відмінність показника від норми ($p < 0,05$); ** — вірогідна відмінність показника між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Розподіл постраждалих із ТЧМТ за віком

Вік, років	Кількість хворих	%
20–40	165	58,9
41–60	115	41,1

Таблиця 3. Розподіл хворих за віком та результатом ТЧМТ

Вік, років	Результат			
	Вижили		Померли згодом	
	n	%	n	%
20–40	97	58,8	68	41,2
41–60	46	40,0	69	60,0

ня ПГН на всіх етапах спостереження (табл. 4). На 1-шу добу спостереження рівень ПГН вірогідно перевищував норму серед осіб молодого віку, які вижили, на 2779,4 %, серед осіб зрілого віку — на 2513,2 %. У згодом померлих пацієнтів рівень підйому гормону в обох вікових категоріях був вірогідно меншим, бо перевищував норму всього на 1036,8–1197,0 %. Відсутність вірогідної міжгрупової різниці у рівнях ПГН серед постраждалих різного віку, які вижили, дозволила нам вважати ПГН біохімічним маркером тяжкості перебігу та результату ТЧМТ, незалежним від вікової категорії постраждалих.

Аналіз розподілу хворих залежно від тяжкості стану при надходженні показав (табл. 5), що серед 280 обстежених 73 особи (26,1 %) були у важкому стані. Із них померли 12 (16,4 %). 180 хворих (64,3 %) перебували у вкрай важкому стані. Із них 103 постраждалих (57,2 %) померли на етапах лікування. 27 постраждалих (9,7 %) надійшли у термінальному стані. З них 22 хворі (81,5 %) померли згодом. Тобто зі збільшенням вихідної тяжкості стану летальність серед постраждалих збільшувалася з 16,4 % до 81,5 %.

Аналіз показав, що у 1-шу добу спостереження рівень ПГН (табл. 6) був найвищим серед постраждалих, що вижили та при надходженні мали важкий або вкрай важкий стан. У них рівень ПГН вірогідно перевищував норму відповідно на 2989,7 та 2752,9 %. При цьому у тих постраждалих, які надійшли у вкрай важкому або термінальному стані та померли на етапах лікування, рівень зростання ПГН становив усього 1195,6–1061,8 %. На 14-ту добу спостереження у хворих з важким станом при надходженні, які вижили, рівень ПГН прогресивно знижувався до норми, а у

хворих з вкрай важким станом при надходженні — перевищував норму на 445,6 %. Водночас у хворих, які надходили у вкрай важкому або термінальному стані та померли на етапах лікування, ми відзначали вірогідний пікоподібний підйом рівня ПГН на 3-тю добу після травми. З 5-ї доби спостереження у хворих, які померли згодом, з вихідним вкрай важким станом рівень ПГН стабільно та вірогідно перевищував норму при тенденції до його зниження на 14-ту добу спостереження. При цьому у згодом померлих пацієнтів з вихідним термінальним станом рівень гормону був нестабільним, хоча і значно перевищував норму протягом спостереження. Наявність вірогідної різниці між групами за рівнями ПГН при різній вихідній тяжкості стану та різних результатах ТЧМТ дозволила нам вважати ПГН маркером тяжкості перебігу та результатів захворювання на 1-шу — 3-тю добу після отримання ТЧМТ.

Далі ми на підставі різного ступеня структурних ушкоджень головного мозку та лікворовмісних просторів розділили усіх обстежених на 4 клінічні групи. У групу А увійшов 51 хворий із ЗГМ важкого ступеня. До групи Б увійшло 112 постраждалих, у яких ЗГМ важкого ступеня поєднувався із САК. Клінічну групу В становили 83 хворі, які мали ЗГМ важкого ступеня в поєднанні з гематомами різної локалізації. У клінічну групу Г увійшли 34 хворі. У них ЗГМ важкого ступеня поєднувався із САК та внутрішньочерепними гематомами.

Ми встановили, що зі зростанням тяжкості структурних ушкоджень мозку летальність серед постраждалих збільшувалася (табл. 7). Так, у групі А вона становила 29,4 %, у групі Б — 46,4 %, у групі В — 57,8 %, у групі Г — 81,5 %.

Таблиця 4. Рівень ПГН (нмоль/л) у постраждалих різних вікових груп ($p < 0,05$)

Доба спостереження	Норма	20–40 років		41–60 років	
		Вижили (n = 97)	Померли згодом (n = 68)	Вижили (n = 97)	Померли згодом (n = 68)
1-ша	0,68 ± 0,07	19,58 ± 4,22***	7,73 ± 1,29***	17,77 ± 10,25	8,82 ± 2,02
3-тя	0,68 ± 0,07	8,51 ± 1,82*	10,93 ± 2,17*	11,19 ± 3,94	15,41 ± 4,23
5-та	0,68 ± 0,07	5,85 ± 1,18*	4,96 ± 1,00*	4,58 ± 1,54	8,37 ± 2,34
7-ма	0,68 ± 0,07	5,38 ± 1,11*	9,92 ± 2,25*	5,69 ± 1,53*	4,31 ± 0,97
10-та	0,68 ± 0,07	5,15 ± 0,84*	7,66 ± 3,23	6,57 ± 1,84*	2,07 ± 0,34
14-та	0,68 ± 0,07	1,14 ± 0,26	2,35 ± 0,99	5,34 ± 2,09	3,80

Примітки: * — вірогідна відмінність показника від норми ($p < 0,05$); ** — вірогідна відмінність показника між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Розподіл хворих залежно від тяжкості стану та результату ТЧМТ ($p < 0,05$)

Стан при надходженні	Результат				Усього	
	Вижили		Померли згодом		n	%
	n	%	n	%		
Тяжкий	61	83,6	12	16,4	73	100,0
Вкрай тяжкий	77	42,8	103	57,2	180	100,0
Термінальний	5	18,5	22	81,5	27	100,0

а у групі Г — 64,7 %. Водночас у міру зростання структурних ушкоджень головного мозку частка хворих, які мали вкрай тяжкий вихідний стан, збільшувалася з 49 % у групі А до 70,5 % у групі Б, 66,3 % у групі В і 61,8 % у групі Г.

Аналіз вогнищевих неврологічних порушень показав, що у хворих усіх груп, які вижили, були відсутні початкові півкульні та краніобазальні порушення, тоді як виражені та грубі півкульні та краніобазальні неврологічні симптоми у клінічних групах А та В співвідносилися як 1 : 1, у групах А та Б — 1 : 2, у групі Г — 2 : 1. У згодом померлих хворих усіх клінічних груп переважали грубі півкульні та краніобазальні неврологічні порушення. Це супроводжувалося кількісно різною вираженістю стовбурових неврологічних симптомів у групах. Аналіз показав, що у хворих, які вижили, в усіх клінічних групах практично були відсутні грубі стовбурові порушення, а початкові й виражені стовбурові порушення мали співвідношення, близьке до 1 : 1. У згодом померлих з усіх клінічних

груп були практично відсутні початкові стовбурові порушення на тлі переважаючої кількості грубих стовбурових порушень. Тобто наявність грубих стовбурових порушень у момент надходження потерпілого з ТЧМТ побічно вказувала на можливість несприятливого результату захворювання.

Аналіз змін рівня ПГН у клінічних групах (табл. 8) показав вірогідне та незалежне від ступеня структурного ушкодження головного мозку зростання його на всіх етапах спостереження. Проте ступінь зростання зменшувався у міру обтяження структурних порушень. Так, у 1-шу добу після травми рівень ПГН перевищував норму на 2711,8 % у групі А, на 1872,1 % — у групі Б, на 1485,3 % — у групі В та на 1285,3 % — у групі Г. Висока вірогідність змін рівня ПГН у перші три доби після ТЧМТ дозволила нам вважати ступінь його підйому маркером тяжкості перебігу та результатів ТЧМТ за різних ступенів структурного ушкодження головного мозку.

Це дозволило нам дійти певних висновків.

Таблиця 6. Рівень ПГН (нмоль/л) у постраждалих з ТЧМТ при різній вихідній тяжкості загального стану ($p < 0,05$)

Доба спостереження	Норма	Тяжкий стан, вижили (n = 61)	Вкрай тяжкий стан, вижили (n = 77)	Вкрай тяжкий стан, померли згодом (n = 103)	Термінальний стан, померли згодом (n = 22)
1-ша	0,68 ± 0,07	21,01 ± 7,10	19,40 ± 4,95*	8,81 ± 1,49*	7,90 ± 1,74*
3-тя	0,68 ± 0,07	8,23 ± 2,48*	9,63 ± 2,29*	13,48 ± 2,84*	16,74 ± 16,27
5-та	0,68 ± 0,07	4,57 ± 0,96*	6,06 ± 1,29*	6,58 ± 1,36*	6,71 ± 4,13
7-ма	0,68 ± 0,07	6,05 ± 1,66*	5,40 ± 1,11*	6,67 ± 1,28*	14,38 ± 6,93
10-та	0,68 ± 0,07	5,62 ± 1,51*	6,05 ± 1,24*	3,59 ± 1,46	12,75 ± 8,25
14-та	0,68 ± 0,07	0,63	3,71 ± 1,38	3,47 ± 1,11	1,40 ± 0,70

Примітка: * — вірогідна відмінність показника між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 7. Розподіл хворих з різним ступенем структурного ушкодження головного мозку ($p < 0,05$)

Результат	Клінічні групи							
	А		Б		В		Г	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Померли згодом	15	29,4	52	46,4	48	57,8	22	64,7
Вижили	36	70,6	60	53,6	35	42,2	12	35,3
Усього	51	100,0	112	100,0	83	100,0	34	100,0

Таблиця 8. Рівень ПГН (нмоль/л) у постраждалих з ТЧМТ при різних ступенях структурного ушкодження головного мозку ($p < 0,05$)

Доба спостереження	Норма	Клінічна група			
		А (n = 51)	Б (n = 112)	В (n = 83)	Г (n = 34)
1-ша	0,68 ± 0,07	19,12 ± 5,25*	13,41 ± 3,06*	10,78 ± 3,66	9,42 ± 2,75*
3-тя	0,68 ± 0,07	10,19 ± 3,65	12,36 ± 2,69*	9,88 ± 2,20*	9,65 ± 3,08
5-та	0,68 ± 0,07	4,62 ± 1,25*	5,73 ± 1,11*	6,10 ± 1,13*	7,01 ± 3,04
7-ма	0,68 ± 0,07	8,14 ± 4,09	7,20 ± 1,30*	5,80 ± 1,06*	3,86 ± 1,47
10-та	0,68 ± 0,07	6,36 ± 1,65*	6,49 ± 1,26*	3,44 ± 1,07	6,69 ± 4,79
14-та	0,68 ± 0,07	1,00	4,84 ± 1,80	1,37 ± 0,41	3,07 ± 1,66

Примітка: * — вірогідна відмінність показника між групами ($p < 0,05$).

Висновки

1. В осіб чоловічої статі ТЧМТ супроводжується вірогідним, значним та незалежним від результату захворювання зростанням рівня ПГН у сироватці крові в перші 14 діб після травми.

2. У постраждалих, що вижили, в перші три доби після ТЧМТ ступінь підйому рівня ПГН є вірогідно більшим та не залежить від їх віку і тяжкості загального стану при надходженні, що дозволяє віднести ПГН до маркерів прогнозу тяжкості перебігу та результату ТЧМТ.

3. Збільшення ступеня тяжкості анатомічного ушкодження головного мозку супроводжується зменшенням підйому концентрації ПГН у сироватці крові.

4. Наявність високої концентрації ПГН у сироватці крові постраждалих з ТЧМТ ставить під сумнів доцільність введення екзогенного ПГН для лікування постраждалих у перші три доби після травми.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Етичні норми. Всі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінської декларації 1964 р. з поправками та Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО). Робота схвалена комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 28 від 15.05.2025 р.).

Внесок авторів. Клигуненко О.М. — концептуалізація, методологія, ресурси, формальний аналіз, написання оригінального тексту; Дзяк Л.А., Кравець О.В. — концептуалізація, методологія, редагування; Зозуля О.О. — ресурси, редагування; Єхалов В.В., Кріштафор Д.А., Станін Д.М. — редагування.

References

- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018 Apr 27;130(4):1080-1097. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352.
- Rao V, Lyketsos C. Neuropsychiatric sequelae of traumatic brain injury. *Psychosomatics.* 2000 Mar-Apr;41(2):95-103. doi: 10.1176/appi.psy.41.2.95.
- Zhong H, Feng Y, Shen J, et al. Global Burden of Traumatic Brain Injury in 204 Countries and Territories From 1990 to 2021. *Am J Prev Med.* 2025 Apr;68(4):754-763. doi: 10.1016/j.amepre.2025.01.001.
- Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018 Oct;62(5):535-541. doi: 10.23736/S0390-5616.18.04532-0.
- Alves OL, Bullock R. Chapter 1 - Excitotoxic damage in traumatic brain injury. In: Clark RS, Kochanek P, editors. *Brain injury. Molecular and Cellular Biology of Critical Care Medicine. Vol 2.* Boston, MA: Springer; 2001. 1-36 pp. doi: 10.1007/978-1-4615-1721-4_1.
- Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci.* 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528.

7. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *J Mol Neurosci.* 2021 Sep;71(9):1725-1742. doi: 10.1007/s12031-021-01841-7.

8. Bouzat P, Sala N, Payen JF, Oddo M. Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury. *Ann Intensive Care.* 2013 Jul 10;3(1):23. doi: 10.1186/2110-5820-3-23.

9. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic Axonal Injury: Mechanisms and Translational Opportunities. *Trends Neurosci.* 2016 May;39(5):311-324. doi: 10.1016/j.tins.2016.03.002.

10. Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care.* 2016 Apr 27;4:29. doi: 10.1186/s40560-016-0138-3.

11. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.* 2007 Jul;99(1):4-9. doi: 10.1093/bja/aem131.

12. Zhao Q, Li H, Li H, Zhang J. Research progress on pleiotropic neuroprotective drugs for traumatic brain injury. *Front Pharmacol.* 2023 Jul 5;14:1185533. doi: 10.3389/fphar.2023.1185533.

13. Stein DG. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev.* 2008 Mar;57(2):386-397. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.012.

14. Stein DG, Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010 Jul;19(7):847-857. doi: 10.1517/13543784.2010.489549.

15. Amirhosravi L, Khaksari M, Amiresmaili S, Sanjari M, Khorasani P, Hashemian M. Evaluating the neuroprotective effects of progesterone receptors on experimental traumatic brain injury: The PI3K/Akt pathway. *Brain Behav.* 2023 Nov;13(11):e3244. doi: 10.1002/brb3.3244.

16. Zhou Z, Li Y, Peng R, et al. Progesterone induces neuroprotection associated with immune/inflammatory modulation in experimental traumatic brain injury. *Neuroreport.* 2024 Apr 3;35(6):352-360. doi: 10.1097/WNR.0000000000002013.

17. Yu P, Li S, Zhang Z, et al. Progesterone-mediated angiogenic activity of endothelial progenitor cell and angiogenesis in traumatic brain injury rats were antagonized by progesterone receptor antagonist. *Cell Prolif.* 2017 Oct;50(5):e12362. doi: 10.1111/cpr.12362.

18. Ghadiri T, Vakilzadeh G, Hajali V, Khodaghali F. Progesterone modulates post-traumatic epileptogenesis through regulation of BDNF-TrkB signaling and cell survival-related pathways in the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 2019 Sep 14;709:134384. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134384.

19. Fox LC, Scholl JL, Palmer GM, Forster GL, Watt MJ. Sex differences in the effects of mild traumatic brain injury and progesterone treatment on anxiety-like behavior and fear conditioning in rats. *Exp Neurol.* 2023 Jul;365:114415. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114415.

20. Guennoun R. Progesterone in the Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 24;21(15):5271. doi: 10.3390/ijms21155271.

21. Zheng C, Gong J, Zang L, et al. Mechanism of Progesterone in Treatment of Traumatic Brain Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology. *Med Sci Monit.* 2022 Nov 7;28:e937564. doi: 10.12659/MSM.937564.

22. Allitt BJ, Johnstone VPA, Richards KL, Yan EB, Rajan R. Progesterone Sharpens Temporal Response Profiles of Sensory Cortical Neurons in Animals Exposed to Traumatic Brain Injury. *Cell Transplant.* 2017 Jul;26(7):1202-1223. doi: 10.1177/0963689717714326.

23. Bazgir R, Siahposht-Khachaki A, Akbari E, Farzin D. A study of the therapeutic effects of progesterone in patients with traumatic brain

injury: A systematic review and meta-analysis. *Arch Trauma Res.* 2021;10:53-58. doi: 10.4103/atr.atr_106_19.

24. Pan ZY, Zhao YH, Huang WH, Xiao ZZ, Li ZQ. Effect of progesterone administration on the prognosis of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jan 11;13:265-273. doi: 10.2147/DDDT.S192633.

25. Zima L, Moore AN, Smolen P, et al. The evolving pathophysiology of TBI and the advantages of temporally-guided combination therapies. *Neurochem Int.* 2024 Nov;180:105874. doi: 10.1016/j.neuint.2024.105874.

26. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for

the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.

27. Pobedyonniy A. Prevalence and structure of cranio-cerebral trauma in large industrial region. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2011;(3):32-35. Russian. doi: 10.25305/unj.57793.

Отримано/Received 26.05.2025

Рецензовано/Revised 10.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.06.2025

Information about authors

Olena M. Klygunenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klygunenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8470-4790>

Liudmyla A. Dziak, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 603@dnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2827-3663>

Olha V. Kravets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Oksana O. Zozulya, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: oksana.neuro.603@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1024-5987>

Vasyl V. Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; phone: +380 (63) 276-64-35, +380 (50) 779-23-03; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Daria A. Krishtafor, PhD in Medicine, Assistant, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; phone: +380 (66) 407-84-84; <http://orcid.org/0000-0003-0942-4099>

Dmytro M. Stanin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sdm5279@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5310-2148>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The research has no external funding.

Ethical norms. All procedures performed were in accordance with the institution's ethical standards for clinical practice, the Helsinki Declaration of 1964, as amended, and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO). The work was approved by the commission on biomedical ethics of the Dnipro State Medical University (protocol No. 28 dated 15.05.2025).

Authors' contribution. O.M. Klygunenko — conceptualization, methodology, resources, formal analysis, writing the original text; L.A. Dziak, O.V. Kravets — conceptualization, methodology, editing; O.O. Zozulya — resources, editing; V.V. Yekhalov, D.A. Krishtafor, D.M. Stanin — editing.

O.M. Klygunenko, L.A. Dziak, O.V. Kravets, O.O. Zozulya, V.V. Yekhalov, D.A. Krishtafor, D.M. Stanin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Progesterone as a marker of outcome of severe traumatic brain injury

Abstract. Background. The article details the role of progesterone (PGN) as a neuroprotective agent in severe traumatic brain injury (STBI) and the feasibility of its use as a biochemical marker for disease prognosis. The purpose: based on the analysis of PGN changes in the blood plasma of victims, to prove the feasibility of using it as a biochemical marker for predicting the severity and outcomes of STBI. **Materials and methods.** A total of 280 male patients with STBI were examined who received standardized treatment taking into account modern evidence-based recommendations. They were divided into groups of young (n = 165) and mature (n = 115) age. According to the initial severity, victims were divided into three groups: group I (severe condition) included 73 patients; group II (extremely severe condition) — 180 people; group III (terminal condition) consisted of 27 victims. Based on the degree of structural damage to the brain and cerebrospinal fluid spaces, the patients were also divided into four clinical groups: group A (n = 51) — severe cerebral contusion; group B (n = 112) — severe cerebral contusion combined with subarachnoid hemorrhage (SAH); group C (n = 83) — severe cerebral contusion combined with hematomas of various location; group D (n = 34) — severe cerebral contusion combined with SAH and intracranial hematomas. Each group was divided into survivors and those who died during the treatment stages. Examinations were conducted on days 1, 3, 5, 7, 10, and 14 after the injury. Mathematical pro-

cessing of the obtained data was carried out using methods of variational statistics. **Results.** The average mortality among the examined was 48.9 %. In survivors, the PGN level significantly exceeded the norm by 2,737.6 % on day 1 after the injury. In case of an unfavorable outcome of STBI, the hormone level exceeded the norm to a significantly lesser extent. In young survivors, the PGN level significantly exceeded the norm by 2,779.4 %, in mature ones — by 2,513.2 %. In those who died later, the rise in PGN in both age categories was significantly lower. Among survivors admitted in severe or extremely severe condition, the PGN level was the highest on the day 1 of observation. In victims who were admitted in extremely severe or terminal condition and died later, an increase in PGN was smaller. Analysis of PGN changes across clinical groups showed significant and independent increase in its level at all stages of observation, regardless of the degree of structural brain damage. However, the degree of a rise decreased in proportion to the severity of structural abnormalities. **Conclusions.** In males, STBI is accompanied by a significant increase in serum PGN independently of outcome. Among survivors, the degree of PGN rise is significantly higher and does not depend on age or severity upon admission, which allows us to attribute PGN to markers for predicting the severity and outcome of STBI.

Keywords: progesterone; severe traumatic brain injury; marker; prognosis; outcome