

О. О. Потапов, О. П. Кмита

Зміни загально мозкової симптоматики у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногена 1 типу

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми

Ключові слова: черепно-мозкова травма, -675 4G/5G поліморфізм генетичний, плазміногена активатора інгібітор 1, неврологічні прояви.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце за показниками летальності та інвалідизації людей працездатного віку. Всесвітня організація охорони здоров'я щорічно фіксує понад 10 млн випадків ЧМТ, 1,5 млн із них завершуються смертю.

Контроль над динамікою стабілізації клінічного перебігу та нормалізації неврологічного статусу пацієнтів у гострому періоді ЧМТ вимагає особливого дослідження з упровадженням індивідуальних алгоритмів ведення хворих.

Діагностична та прогностична значущість загально мозкової, менингеальної симптоматики, які часто нероздільні, зумовлює необхідність постійного моніторингу цієї групи розладів і дає можливість запідозрити розвиток вторинних уражень головного мозку, визначити надалі діагностичну та лікувальну тактику.

Мета роботи – оцінювання динаміки змін загально мозкової симптоматики у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1 типу.

Матеріали та методи. Представлений аналіз динаміки змін загально мозкової симптоматики у 200 хворих з ізольованою ЧМТ із наступним встановленням зв'язку з -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1 типу. Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних рекомендацій. Дослідження нервової системи з оцінюванням загально мозкової симптоматики виконали у 1, 7 та 14 добу після госпіталізації.

Хворих із ЧМТ поділено на дві групи відповідно до оцінювання стану за шкалою ком Глазго. I група (81 пацієнт) – постраждали з легкою ЧМТ: струсом і забиттям головного мозку легкого ступеня; II – 119 хворих із тяжкою ЧМТ: забиттям головного мозку важкого ступеня.

Результати. Підсумки нашого дослідження співзвучні з даними, що викладені в роботах E. Candelario-Jalil, 2009; M. Sashindranath, 2012 і G. F. Genét, 2013, які розглядають безпосередній вплив -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 на клінічний перебіг і зміни неврологічної симптоматики у пацієнтів із ЧМТ, вказуючи на негативний вплив 4G алеля досліджуваного поліморфізму.

Висновки. Встановили зв'язок динаміки регресу загально мозкової та менингеальної симптоматики в пацієнтів із генотипами поліморфізму, що досліджували. Висловили припущення щодо можливого патологічного впливу 4G алеля і відповідно 4G/4G і 4G/5G генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1 типу на регрес загально мозкової симптоматики у хворих із ЧМТ.

Изменения общемозговой симптоматики у больных с черепно-мозговой травмой в зависимости от -675 4G/5G полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа

А. А. Потапов, А. П. Кмита

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает первое место по показателям летальности и инвалидизации людей трудоспособного возраста. Всемирная организация охраны здоровья ежегодно фиксирует в мире более 10 млн случаев ЧМТ, 1,5 млн из которых заканчиваются смертью.

Контроль над динамикой стабилизации клинического течения и нормализации неврологического статуса пациентов в остром периоде ЧМТ требует особого исследования с внедрением индивидуальных алгоритмов ведения больных.

Диагностическая и прогностическая значимость общемозговой и менингеальной симптоматики, которые часто неразделимы, обуславливает необходимость постоянного мониторинга данной группы расстройств и позволяет заподозрить развитие вторичных поражений головного мозга, определить дальнейшую диагностическую и лечебную тактику.

Цель работы – оценка динамики изменений общемозговой симптоматики у больных с черепно-мозговой травмой в зависимости от генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

Материалы и методы. Представлен анализ динамики изменений общемозговой симптоматики у 200 больных с изолированной ЧМТ с последующим установлением связи с -675 4G/5G полиморфизмом гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Все пациенты получали лечение согласно действующим рекомендациям. Исследование нервной системы с оценкой общемозговой симптоматики проводили в 1, 7 и 14 сутки после госпитализации.

Больные с ЧМТ были разделены на две группы в соответствии с оценкой состояния по шкале ком Глазго. I группа (81 пациент) – пострадавшие с лёгкой ЧМТ: сотрясением и ушибом головного мозга лёгкой степени; II – 119 больных с тяжёлой ЧМТ: ушибом головного мозга тяжёлой степени.

Результаты. Итоги нашего исследования созвучны данным, изложенным в работах E. Candelario-Jalil, 2009; M. Sashindranath, 2012 і G. F. Genét, 2013, которые рассматривают непосредственное влияние -675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 на клиническое течение и изменения неврологической симптоматики у пациентов с ЧМТ, указывая на негативное влияние 4G аллеля исследуемого полиморфизма.

Выводы. Установлена связь динамики регресса общемозговой и менингеальной симптоматики у пациентов с генотипами по изучаемому полиморфизму. Высказано предположение о возможном патологическом влиянии 4G аллеля и соответственно 4G/4G и 4G/5G генотипов по -675 4G/5G полиморфизму гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа на регресс общемозговой симптоматики у больных с ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, -675 4G/5G полиморфизм генетический, плазминогена активатора ингибитор 1, неврологические проявления.

Патология. – 2016. – №1 (36). – С. 45–48

Changes of general cerebral symptoms in patients with traumatic brain injury and their dependence on the -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene

O. O. Potanov, O. P. Kmyta

Traumatic brain injury (TBI) is the top place cause of fatality and disability in people of working age. World Health Organization reports more than 10 million cases of traumatic brain injury annually worldwide, of which 1.5 million are fatal.

Control for stabilization of clinical course and resolution of patient neurologic state in acute period of TBI requires especially detailed study with involvement of individual schemes of patients' management.

Diagnostic and prognostic significance of cerebral and meningeal symptoms, which are often inseparable, makes it necessary to monitor constantly this group of disorders and helps to suspect the development of brain secondary lesions and to determine further diagnostic and therapeutic tactics.

The goal of our study is to evaluate the progression of changes in cerebral symptoms in patients with traumatic brain injury depending on the -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor gene.

This article presents an evaluation analysis of the changes that concern cerebral and meningeal signs and symptoms in 200 patients with isolated TBI, and determines the interrelation of the changes with the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene. All patients were treated according to the current recommendations. Examination of the nervous system and evaluation of the cerebral symptoms were performed on the 1st, 7th and 14th day after the hospitalization.

Patients with TBI were divided into 2 groups in accordance with the Glasgow Coma Scale state estimation. Group I (81 patients) included persons with mild traumatic brain injury: concussion and mild brain contusion; group II – 119 patients with severe TBI: severe brain contusion.

In the process of the study, we have found an association between regressive course of cerebral and meningeal symptoms in patients with 4G/4G and 4G/5G genotypes for the studied polymorphism. It was suggested that regressive course of cerebral symptoms in TBI patients is induced by 4G allele and respectively 4G/4G and 4G/5G genotypes for the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene.

Key words: Traumatic Brain Injury, -675 4G/5G Genetic Polymorphism, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Neurologic Manifestations.

Pathologia. 2016; №1 (36): 45–48

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед людей працездатного віку. Всесвітня організація охорони здоров'я щорічно фіксує у світі понад 10 млн випадків ЧМТ, 1,5 млн із них завершуються смертю [1].

Контроль над динамікою стабілізації клінічного перебігу та нормалізації неврологічного статусу пацієнтів у гострому періоді ЧМТ вимагає постійного дослідження з упровадженням індивідуальних алгоритмів ведення хворих [2].

Динаміка змін неврологічної симптоматики відіграє провідну роль у контролі перебігу та формуванні прогнозу ЧМТ [3].

Відомо, що інгібітор активатора плазміногена 1 типу (PAI-1) – один з основних регуляторів фібринолітичної системи крові [4], зміни в плазмових рівнях якого можуть бути зумовлені -675 4G/5G генетичного поліморфізму гена PAI-1 [5,6].

Мета роботи

Оцінювання динаміки змін загальнономозкової симптоматики у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Матеріали і методи дослідження

В основу нашої роботи покладено вивчення результатів лікування 200 хворих з ізольованою ЧМТ. Серед

пацієнтів – 159 чоловіків, жінок – 41. Основна частина хворих (78,5%) – молодого та зрілого віку (21–44 роки), 21,5% – середнього віку (45–59 років). Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними протоколами. Дослідження нервової системи з оцінюванням загальнономозкової симптоматики здійснювали у 1, 7 та 14 добу після госпіталізації, відповідно до рекомендацій [7].

Хворих із ЧМТ поділили на дві групи згідно з оцінюванням стану за шкалою ком Глазго. I група (81 пацієнт) – постраждали з легкою ЧМТ (ЛЧМТ): струсом і забиттям головного мозку легкого ступеня; II – 119 хворих із тяжкою ЧМТ (ТЧМТ): із забиттям головного мозку тяжкого ступеня.

Визначення -675 4G/5G (rs 1799768) алельного поліморфізму промотора гена PAI-1 виконували за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів за С. J. Doggen і співавт., 1999, із модифікаціями G. Balta, 2002 [8] у науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету. Порівняння частоти різних варіантів поліморфізму, що досліджували, у групах хворих: співвідношення генотипів 4G/4G, 4G/5G і 5G/5G у I групі становило 27,2%, 40,7% і 32,1%, у II – 24,4%, 46,2% і 29,4%.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали

з використанням ліцензійної версії програми SPSS-17.

Результати та їх обговорення

Розподіл генотипів та алелів -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 у групах хворих із ЧМТ не мав статистично вірогідних відхилень від очікуваних за генетико-популяційним законом величин ($p > 0,05$).

Відповідно до завдань дослідження, проаналізували зміни загальноомозкової симптоматики в пацієнтів із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Встановлено, що у 1 добу після госпіталізації наростання загальноомозкової симптоматики зафіксували у 29 (65,5% із 4G/5G генотипом) пацієнтів I групи, а тенденцію до регресу проявів відзначено у 52 (50% – 5G/5G) хворих. У 54 постраждалих (по 44,4% – 4G/5G та 5G/5G) II групи констатували стабілізацію проявів загальноомозкової симптоматики. Встановлено вірогідну різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін загальноомозкової симптоматики за χ^2 -критерієм Пірсона у групах ($\chi^2=15,0$, $p=0,001$).

Під час дослідження менінгеального синдрому у 1 добу встановили, що у 69 (4G/4G – 27,5,5%, 4G/5G – 43,5%, 5G/5G – 29%) осіб із ЛЧМТ констатували регрес менінгеального синдрому, а у 10 (5G/5G – 60%) – відсутність цього симптомокомплексу. У 54 (4G/4G – 25,9%, 4G/5G – 57,4%, 5G/5G – 16,7%) хворих II групи встановлено наростання менінгеальних симптомів протягом 1 доби, а у 65 (4G/4G – 23,0%, 4G/5G – 36,9%, 5G/5G – 40,1%) констатували регрес симптоматики. Встановили вірогідну різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін менінгеальної симптоматики за χ^2 -критерієм Пірсона у групах ($\chi^2=53,1$, $p=0,0001$).

На 7 добу у 5 (всі з генотипом 4G/5G) пацієнтів із ЛЧМТ утримувалась виражена загальноомозкова симптоматика. Регрес зберігався у 42 (26,2% – 4G/4G, 64,3% – 4G/5G, 9,5% – 5G/5G) хворих I групи, повний регрес симптомів визначили у 34 (85,7% з генотипом 5G/5G) пацієнтів, що в 2,4 раза перевищувало показники перших днів. У 32 (90,6% – 4G/5G) пацієнтів II групи утримувалась стійка загальноомозкова симптоматика, у 66 (33,3% – 4G/4G, 30,3% – 4G/5G, 36,4% – 5G/5G) хворих з'явилась тенденція до регресу виразності розладів ($p < 0,05$).

На 7 добу у 15 пацієнтів із ЛЧМТ і 4G/5G генотипом утримувалась поступовий регрес менінгеального синдрому. Повний регрес менінгеальної симптоматики

констатували у 66 (33,3% – 4G/4G, 27,3% – 4G/5G, 39,4% – 5G/5G) хворих I групи. У 32 (3% – 4G/4G, 87,5% – 4G/5G, 9,5% – 5G/5G) пацієнтів II групи встановлена негативна динаміка, регрес розладів відзначений у 65 (35,4% – 4G/4G, 32,3% – 4G/5G, 32,3% – 5G/5G) хворих. У 8 (12,5% – 4G/5G, 87,5% – 5G/5G) хворих із ТЧМТ спостерігали регрес менінгеального синдрому ($p < 0,05$).

На 14 добу не встановлено наростання загальноомозкової симптоматики у пацієнтів із ЛЧМТ, регрес розладів констатували у 33 (4G/4G і 4G/5G генотипи) хворих. Повний регрес симптоматики визначили у 48 пацієнтів із ЛЧМТ (22,9% – 4G/4G, 22,9% – 4G/5G, 54,2% – 5G/5G), що перевищувало показники 7 доби в 1,4 раза. У 3 пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/5G утримувалась виражена загальноомозкова симптоматика. У 74 (33,3% – 4G/4G і 66,7% – 4G/5G) хворих II групи констатували поступовий регрес розладів, повний регрес симптоматики виявили у 25 (16% – 4G/4G, 24% – 4G/5G, 60% – 5G/5G) пацієнтів, що в 6,25 раза перевищувало показники пацієнтів II групи на 7 добу ($p < 0,05$).

На 14 добу в усіх пацієнтів із ЛЧМТ зафіксували повний регрес менінгеального синдрому. У хворих II групи виражений менінгеальний синдром утримувався у 3 пацієнтів із генотипом 4G/5G. Регрес виявлений у 59 (18,6% – 4G/4G, 64,4% – 4G/5G, 17,0% – 5G/5G) хворих із ТЧМТ, у 40 (27,5% – 4G/4G, 22, 5% – 4G/5G, 50,0% – 5G/5G) спостерігали повний регрес менінгеальної симптоматики, що в 7 разів перевищувало показники 7 доби ($p < 0,05$).

Результати нашого дослідження співзвучні з даними, що викладені в роботах E. Candelario-Jalil, 2009; M. Sashindranath, 2012 і G. F. Genét, 2013, які розглядають безпосередній вплив -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 на клінічний перебіг і зміни неврологічної симптоматики в пацієнтів із ЧМТ, вказуючи на негативний вплив 4G алеля досліджуваного поліморфізму.

Висновки

Встановлений зв'язок змін загальноомозкової симптоматики у хворих із ЧМТ із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1: констатовано уповільнення регресу загальноомозкової симптоматики в пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується вивчення зв'язку -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 із клінічним перебігом ЧМТ і можливістю розвитку вторинних тромбоембологічних ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Гук А.П. Епідеміологія черепно-мозкової травми в Україні / А.П. Гук // Матеріали V з'їзду нейрохірургів України. – Ужгород : УАН, 2013. – С. 38.
2. Лехан В.М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В.М. Лехан, А.П. Гук // Україна. Здоров'я нації. – 2010. – №2. – С. 7–14.
3. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи : учебно-методическое пособие / Е.Г. Педаченко, И.П. Шлапак, А.П. Гук, М.Н. Пилипенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Віпол, 2009. – 216 с.
4. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury / G.F. Genét, P.I. Johansson, M.A. Meyer et al. // J. Neurotrauma. – 2013. – Vol. 30. – №4. – P. 301–306.
5. 4G/5G Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with multiple organ dysfunction in critically ill patients / M.A. Huq, N. Takeyama, M. Harada et al. // Acta Haematol. – 2012. – Vol. 127. – №2. – P. 72–80.

6. Influence of PAI-1 Gene Promoter-675 (4G/5G) Polymorphism on Fibrinolytic Activity After Cardiac Surgery Employing Cardiopulmonary Bypass / A. Ozolina, E. Strike, I. Jaunalksne et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2012. – Vol. 48. – №10. – P. 515–520.
7. Скоромец А.А. Нервные болезни : учебное пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 560 с.
8. Balta G. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs / G. Balta, C. Altay, A. Gurgey // *Am. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 71. – №2. – P. 89–93.
1. Huk, A. P. (2013) Epidemiology of traumatic brain injury in Ukraine [Epidemiology of traumatic brain injury in Ukraine]. *Proceedings of 5th scientific conference*, (P. 38). Uzhgorod. [in Ukrainian].
2. Lekhan, V. M., & Huk, A. P. (2010) Osoblyvosti epidemiologii cherepno-mozkovoї travmy v Ukraini [Epidemiological peculiarities of traumatic brain injury in Ukraine]. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*, 2, 7–14. [in Ukrainian].
3. Pedachenko, E. H., Shlapak, I. P., Guk, A. P., Pilipenko, M. N. (2009) *Cherepno-mozhova trauma: sovremennye principy neotlozhnoj pomoshchi [Traumatic brain injury : the modern principles of first aid]*. Kyiv: Vipol. [in Ukrainian].
4. Genét, G. F., Johansson, P. I., & Meyer, M. A. (2013) Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 30(4), 301–306. doi: 10.1089/neu.2012.2612.
5. Huq, M. A., Takeyama, N., & Harada, M. (2012) 4G/5G Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with multiple organ dysfunction in critically ill patients. *Acta Haematol.*, 127(2), 72–80. doi: 10.1159/000333130.
6. Ozolina, A., Strike, E., & Jaunalksne, I. (2012) Influence of PAI-1 Gene Promoter-675 (4G/5G) Polymorphism on Fibrinolytic Activity After Cardiac Surgery Employing Cardiopulmonary Bypass. *Medicina (Kaunas)*, 48(10), 515–520.
7. Skoromec, A. A., Skoromec, A. P., & Skoromec, T. A. (2012) *Nervnye bolezni [Nerve disease]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
8. Balta, G., Altay, C., & Gurgey, A. (2002) PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am. J. Hematol.*, 71(2), 89–93.

Відомості про авторів:

Потапов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нейрохірургії та неврології медичного інституту, Сумський державний університет.

Кмыта О. П., асистент каф. нейрохірургії та неврології медичного інституту, Сумський державний університет,

E-mail: alex_kmyta@ukr.net.

Сведения об авторах:

Потапов А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нейрохирургии и неврологии медицинского института, Сумский государственный университет.

Кмыта А. П., ассистент каф. нейрохирургии и неврологии медицинского института, Сумский государственный университет,

E-mail: alex_kmyta@ukr.net.

Information about authors:

Potapov O. O., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Neurology in Medical Institute of Sumy State University.

Kmyta O. P., Assistant of the Neurosurgery and Neurology Department in Medical Institute of Sumy State University,

E-mail: alex_kmyta@ukr.net.

Надійшла в редакцію 30.03.2016 р.