Журнал клінічних та експериментальних
JC&EMR
медичних досліджень

УДК 616.832-073.756.8 : 617.51-001-036 : 577.21

Abstract

*Potapov O. O., Kmyta O. P. *,*
Sumy State University,
2 Rymskogo-Korsakova St., Sumy,
40007, Ukraine

COMPUTED TOMOGRAPHY CHANGES OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY AND THEIR DEPENDENCE ON THE -675 4G/5G POLYMORPHISM IN THE PAI-1 GENE

Secondary changes in the brain that occur during the early posttraumatic period remain a major cause of death in patients with severe traumatic brain injury. The purpose of our study was to analyze brain changes over time in patients with severe traumatic brain injury studying the association between the results of computed tomography examinations and the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene.

We examined 119 patients with severe traumatic brain injury. Computed tomography changes of brain tissues in patients with severe traumatic brain injury were investigated. Determination of the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene was performed. Statistical processing of the results was done with programs SPSS-17.

We found an association between posttraumatic computed tomography changes of brain tissues in patients with severe traumatic brain injury and the genotypes for the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene: namely, more evident and accelerated involution of lesions in patients with 5G/5G genotype; more rapid recovery in patients with 4G/4G genotype; confirmed predisposition to developing secondary complications, pathological lesions evolution in the brain, and secondary ischemic complications in patients with 4G/5G genotype for the investigated polymorphism.

The obtained results proved the availability of connection between genotypes -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene, secondary complications, pathological lesions evolution in the brain, and secondary ischemic complications in patients with severe traumatic brain injury.

Key words: traumatic brain injury, computed tomography examination of the brain, the -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene.

Corresponding author: * alex_kmyta@ukr.net

Резюме

*Потапов О. О., Кмита О. П. *,*
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна

КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНА КАРТИНА ЗМІН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗАЛЕЖНО ВІД -675 4G/5G-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1 У ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Вторинні зміни головного мозку, що виникають у ранньому посттравматичному періоді, залишаються однією з основних причин загибелі хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою. Метою нашого дослідження був аналіз змін головного мозку в динаміці лікування у 119 хворих із тяжкою черепно-мозковою

Website: http://www.ujcem.med.sumdu.edu.ua/ **e-mail:** jcandemr@gmail.com
© Sumy State University, 2014 © Сумський державний університет, 2014

травмою шляхом вивчення взаємозв'язку між результатами комп'ютерно-томографічних досліджень та -675 4G/5G - поліморфізмом гена PAI-1. Встановлено зв'язок посттравматичних комп'ютерно-томографічних змін тканин головного мозку у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою із генотипами за -675 4G/5G-поліморфізмом генf PAI-1, а саме: більш виражена і прискорена інволюція вогнищ ушкодження у хворих із генотипом 5G/5G, здатність до прискореного відновлення у пацієнтів із 4G/4G-генотипом і підтверджена схильність до розвитку вторинних ішемічних ускладнень та еволюції патологічних вогнищ ушкоджень головного мозку у хворих із 4G/5G генотипом за досліджуваним поліморфізмом.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, комп'ютерно-томографічне дослідження головного мозку, -675 4G/5G-поліморфізм гена PAI-1.

Резюме

*Потапов А. А., Кмыта А. П. *, Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, 40007, Украина*

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ 675 4G/5G-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PAI-1 У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Вторичные изменения головного мозга, возникающие в раннем посттравматическом периоде, остаются одной из основных причин гибели больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Цель нашего исследования – анализ изменений головного мозга в динамике лечения у 119 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой путем изучения взаимосвязи результатов компьютерно-томографических исследований с -675 4G/5G-полиморфизмом гена PAI-1. Установлена связь посттравматических компьютерно-томографических изменений тканей головного мозга у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой с генотипами по -675 4G/5G-полиморфизму гена PAI-1, а именно: более выраженная и ускоренная инволюция очагов повреждения у больных с генотипом 5G/5G, способность к ускоренному восстановлению у пациентов с 4G/4G-генотипом, подтверждена предрасположенность к развитию вторичных ишемических осложнений и эволюции патологических очагов повреждения головного мозга у больных с 4G/5G-генотипом по исследуемому полиморфизму.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, компьютерно-томографическое исследование головного мозга, -675 4G/5G-полиморфизм гена PAI-1.

Автор, відповідальний за листування: * alex_kmyta@ukr.net

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) як предмет дослідження на сучасному етапі розвитку медичної науки всебічно вивчена і проаналізована, розроблено протоколи і рекомендації надання допомоги з алгоритмами обстеження і спостереження на всіх етапах надання допомоги з упровадженням у практику.

Актуальність подальших досліджень виходить із того, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно у світі ЧМТ отримують близько 10 млн осіб, з яких 1,5 млн гинуть. В Україні частота ЧМТ щорічно становить у середньому 4–4,2 на 1000 населення. Щорічно в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис. громадян, тобто смертність

© Сумський державний університет, 2014

становить 2,4 випадки на 10 тис. населення [1–3].

Установлення клінічних і комп'ютерно-томографічних (КТ) особливостей ЧМТ та окремих її нозологічних форм має важливе значення для обрання оптимальної лікувальної тактики та визначення критеріїв перебігу та можливої корекції лікування з визначенням можливого прогнозу [4].

Вторинні порушення в системі гемостазу, особливо в гострому періоді перебігу тяжкої ЧМТ, асоціюються з високим рівнем летальності, а відповідно залишаються проблемою, яка потребує більш глибокого дослідження та вивчення із розробленням індивідуальних алгоритмів ведення пацієнта, спрямованих на контроль і нормалізацію показників гемостазу [5, 6].

Необхідно відмітити, що у сучасних публікаціях недостатньо уваги приділено взаємозв'язку порушень фібринолітичної системи зі вторинними ішемічними ушкодженнями ГМ у хворих із ЧМТ.

На сьогодні доведено вплив на систему гемостазу генетичних мутацій, що обумовлюють дисфункцію факторів гемостазу, антикоагуляції і фібринолізу [6–8].

Відомо, що вміст інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1) як основного регулятора фібринолітичної системи крові [8, 9] залежить від поліморфізму гена PAI-1. Найбільш вивченим є -675 4G/5G-поліморфізм гена PAI-1 [5, 7, 8].

Поліморфний варіант 4G зачіпає промоторну ділянку і супроводжується підвищеною експресією гена і підвищенням рівня PAI-1 в крові [10]. У результаті знижується активність тромболітичної системи.

Несподівано, на відміну від попередніх висновків, ряд досліджень взаємозв'язку -675 4G/5G-поліморфізму гена PAI-1 із ризиком виникнення цереброваскулярних порушень вказали на захисну роль алелі 4G, незважаючи на рівні активації PAI-1 [10].

Таким чином, на нашу думку, роль -675 4G/5G-поліморфізму гена PAI-1 у хворих із тяжкою ЧМТ вивчена недостатньо, а результати досліджень часто різняться.

Мета дослідження – аналіз змін головного мозку в динаміці лікування у 119 хворих із тяжкою ЧМТ шляхом вивчення взаємозв'язку між результатами комп'ютерно-томографічних досліджень та -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1.

Матеріали і методи

Дослідження ґрунтується на вивченні 119 спостережень хворих із тяжкою ЧМТ (ТЧМТ): забій ГМ тяжкого ступеня та стиснення ГМ. Пацієнти перебували на лікуванні в нейрохірургічному відділенні комунального закладу обласної державної адміністрації «Сумська обласна клінічна лікарня» в 2010–2014 роках. Серед хворих чоловіків було 92 (77,3 %), жінок – 27 (22,7 %). Більшість хворих (90 спостережень – 75,6 %) були в молодому і зрілому віці (21–44 роки), 29 (24,4 %) пацієнтів – у середньому віці (45–59 років).

24 (12 %) хворих були прооперовані протягом першої доби перебування в стаціонарі, повторних хірургічних втручань не було. Троє з прооперованих пацієнтів померло в ранньому післяопераційному періоді. Всього померли 17 хворих (14,3 %). У 102 (85,7 %) хворих відзначили поліпшення загального стану.

Венозну кров у хворих брали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 ммоль) як антикоагулянту («Sarstedt», Німеччина). ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові з використанням наборів DIAtom DNA Prep 100 («Isogene», Росія). Визначення алельного поліморфізму -675 4G/5G гена PAI-1 (rs1799768) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

КТ-дослідження проводилося на початку лікування – протягом перших 3 діб після отримання ЧМТ і госпіталізації (I дослідження), протягом другого тижня перебування в клініці (II дослідження) та після 14-ї доби до моменту виписки (III дослідження).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми SPSS-21.

Результати

Під час вивчення розподілу алельних варіантів гена PAI-1 за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ТЧМТ були отримані такі результати: 29 (24,4 %) пацієнтів мали генотип 4G/4G, 55 (46,2 %) – 4G/5G, 35 (29,4 %) – 5G/5G.

Ми проаналізували КТ-зміни у пацієнтів з ТЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці лікування.

Під час I дослідження встановлено, що середні значення розмірів патологічних

© Сумський державний університет, 2014

посттравматичних вогнищ забою головного мозку ((137,9 ± 5,3) см^3) у хворих достовірно не відрізнялися (p = 0,091) за розмірами залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом. Розміри вогнищ залежно від генотипу за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1 були розподілені таким чином: 4G/4G – (152,0 ± 13,03) см^3, 4G/5G – (125,6 ± 6,67) см^3, 5G/5G – (145,4 ± 9,57) см^3.

Під час аналізу результатів II дослідження в динаміці лікування відмічена позитивна динаміка і з'ясовано, що у 105 хворих (14 з них померли) у середньому розміри патологічного субстрату становили (121,7 ± 4,35) см^3. За генотипами досліджуваного поліморфізму вони були розподілені таким чином: 4G/4G – (127,1 ± 13,58) см^3 (зменшення в 1,2 раза), 4G/5G – (124,0 ± 4,97) см^3 (без динамічних змін), 5G/5G – (113,8 ± 6,74) см^3 (в 1,3 раза менше). У II групі не отримано достовірної різниці розподілу розмірів вогнищ (p = 0,484) залежно від генотипу за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1.

Під час аналізу результатів III дослідження констатували збереження позитивної динаміки регресії посттравматичних змін тканин ГМ. У 102 хворих, 17 з яких померли, у середньому розміри патологічного субстрату становили (90,3 ± 2,98) см^3 (зменшення в 1,5 раза порівняно з I дослідженням). За генотипами досліджуваного поліморфізму були розподілені таким чином: 4G/4G – (80,8 ± 5,94) см^3 (зменшення в 1,9 раза від початку лікування), 4G/5G – (98,8 ± 4,39) см^3 (зменшення в 1,3 раза), 5G/5G – (83,1 ± 4,87) см^3 (в 1,7 раза менше), отримано достовірну різницю розподілу розмірів вогнищ у III групі (p = 0,018) залежно від генотипу за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1.

При порівнянні між групами за генотипами в динаміці КТ дослідження встановлено, що динаміка регресії посттравматичних вогнищ ушкодження ГМ достовірно відрізнялись у носіїв різних генотипів досліджуваних пацієнтів із ЧМТ (p = 0,0001 за t-критерієм Стьюдента).

Результати аналізу наведені в табл. 1.

При аналізі КТ у хворих із ТЧМТ I дослідження стало базовим для подальшого вивчення змін у досліджуваних хворих.

II дослідження відрізнялося від I тим, що 14 (11,76 %) пацієнтів загинуло, у 44 (36,97 %) хворих, за даними КТ дослідження ГМ, із генотипом 4G/5G було зафіксовано збільшення розмірів вогнищ забою ГМ, проти у 29 (24,4 %) пацієнтів із генотипом 5G/5G відмітили позитивну динаміку, а у 10 (8,4 %) хворих із генотипом 4G/4G не побачили динаміки змін.

Під час проведення аналізу результатів III дослідження констатували, що 17 (14,3 %) хворих померли, а у всіх інших – 102 (85,7 %) – зафіксовано позитивну динаміку у вигляді інволюції вогнищ ушкодження ГМ.

Після порівняння між групами за генотипами в динаміці КТ дослідження встановили, що динаміка регресії посттравматичних вогнищ ушкодження ГМ достовірно відрізнялися між носіями різних генотипів (p = 0,0001 за t-критерієм Стьюдента та за χ^2-критерієм Пірсона).

Результати дослідження наведені в табл. 2.

Вторинні ішемічні ускладнення спостерігали у 37 хворих із ТЧМТ. Розподіл за генотипом у цієї групи пацієнтів такий: із 4G/4G було 8 (21,6 %) пацієнтів, із 4G/5G – 24 (64,9 %), а з 5G/5G – 5 (13,5 %) (χ^2 = 8,82, p = 0,012). Таким чином, вторинні ішемічні ускладнення найчастіше виявлялися за наявності 4G/5G-генотипу за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1.

© Сумський державний університет, 2014

Таблиця 1

Динаміка змін вогнищ ушкодження головного мозку (M ± m, см^3) у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1

Генотип / КТ	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p_1
I	152,0 ± 13,03 (29)	125,6 ± 6,67 (55)	145,4 ± 9,57 (35)	2,45	0,091
II	127,1 ± 13,58 (24)	124,0 ± 4,92 (50)	113,8 ± 6,74 (31)	0,73	0,484
III	80,8 ± 5,94 (22)	98,8 ± 4,39 (50)	83,1 ± 4,87 (30)	4,19	0,018
p_2	0,0001	0,0001	0,0001		

1) F – критерій Фішера; 2) p_1 і p_2 – значущість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (p_1) та за t-критерієм Стьюдента (p_2); 3) у дужках – кількість пацієнтів

Таблиця 2

Динамічні КТ зміни у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1

КТ дослідження	Генотип	КТ-динаміка								
		0		1		2		3		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
I	4G/4G	0	0	0	0	29	24,4	0	0	
	4G/5G	0	0	0	0	55	46,2	0	0	
	5G/5G	0	0	0	0	35	29,4	0	0	χ^2 = 66,67, p = 0,0001
II	4G/4G	5	4,2	3	2,5	10	8,4	11	9,2	
	4G/5G	5	4,2	44	36,97	0	0	6	5,0	
	5G/5G	4	3,4	2	1,7	0	0	29	24,4	
III	4G/4G	7	5,9	0	0	0	0	22	18,5	
	4G/5G	5	4,2	0	0	0	0	50	42,0	
	5G/5G	5	4,2	0	0	0	0	30	25,2	
		χ^2 = 98,276, p = 0,0001								

1) n – кількість хворих, χ^2 і p визначені за критерієм Пірсона; 2) 0 – смерть; 3) 1 – негативна динаміка; 4) 2 – відсутність динамічних змін; 5) 3 – позитивна динаміка

Обговорення

Установлення клінічних і комп'ютерно-томографічних особливостей ЧМТ має важливе значення для обрання оптимальної лікувальної тактики та визначення критеріїв перебігу та можливої корекції лікування з визначенням можливого прогнозу [Сірко А. Г., 2011; Maas A. I., 2005; Marshall L. F., 1991; Труфанов Г. Е. 2007], що збігалося з метою нашого дослідження.

Використовували запропоновані рекомендації Гаруса А. А. [2004] щодо ведення хворих у гострому періоді ЧМТ із дотриманням алгоритмів клініко-комп'ютерно-томографічного спостереження, що дозволяло своєчасно внести корективи у лікувальну тактику та запобігти розвитку можливих ускладнень травми, зокрема вторинних ушкоджень ГМ.

При забоях мозку, розшифровуючи КТ, робили оцінку всіх компонентів патологічного вогнища (ділянки підвищеної, зниженої щільності, їх об'єм окремо і сумарно), а також ознак впливу вогнища на мозок (величину поперечного й аксіального зміщення, стан

© Сумський державний університет, 2014

лікворної системи та ін.), що співзвучно праці Лєбєдєва В. В. [2001].

Висновки

1. Вивчено розподіл алельних варіантів за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із тяжкою ЧМТ.
2. Установлено зв'язок вторинних комп'ютерно-томографічних ушкоджень головного мозку у хворих із тяжкою ЧМТ із генотипами за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1.
3. Виявлено більш виражену і прискорену інволюцію вогнищ ушкодження у хворих із генотипом 5G/5G за досліджуваним поліморфізмом.
4. Установлено зв'язок до розвитку вторинних ускладнень (еволюція вогнищ ушкоджень головного мозку і схильність до розвитку ішемічних ускладнень) у хворих із 4G/5G-генотипом за -675 4G/5G-поліморфізмом гена PAI-1.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення взаємозв'язку досліджуваного поліморфізму, вторинних КТ змін ГМ з рівнями PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ з метою розроблення і впровадження в практику своєчасної корекції лікування.

References (список літератури)

1. Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl 10):2–10.
2. Huk AP. [TBI epidemiology in Ukraine]. *Epidemiologia cherepno-mozkovoi travmy v Ukraini* [Proceedings of the V Congress of Ukrainian Neurosurgeons]. Uzhorod, 2013, p. 38. (In Ukrainian).
3. Lekhan VM, Huk AP. [Specifics of traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. *Ukrayina. Zdorovia natsii.* 2010;2:7–14.
4. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and computed tomographic predictors. *Neurosurgery.* 2005;57(6):1173–82.
5. Huq MA, Takeyama N, Harada M, Miki Y, Takeuchi A, Inoue S, Nakagawa T, Kanou H, et al. 4G/5G Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with multiple organ dysfunction in critically ill patients. *Acta Haematol.* 2012;127(2):72–80.
6. Genet GF, Johansson PI, Meyer MA, Solbeck S, Sorensen AM, Larsen CF, Welling KL, et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(4):301–306.
7. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res.* 2008;122(6):736–742.
8. Asselbergs FW, Williams SM, Hebert PR, Coffey CS, Hillege HL, Navis G, et al. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels. *Thromb Haemost.* 2006;96:471–477.
9. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):631–640.
10. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor SN, Eriksson P, Johansson L, Stegmayr B, Hamsten A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke.* 2005;36(8):1661–1665.
11. Sirko AH. [Clinical and CT features of severe TBI]. *Patolohia.* 2011;8(3):85–89.
12. Trufanov HE, Ramishvili TE. *Luchevaia diagnostika travm golovy i pozvonochnika: rukovodstvo dlia vrachei* [X-ray diagnostics of head and spinal cord injuries: manual for physicians]. SPb.: ELBI-SPb Publ., 2007. 196 p.

(received 29.08.2014, published online 16.10.2014)

(отримано 29.08.2014, опубліковано 16.10.2014)

© Сумський державний університет, 2014