

doi : 10.52485/19986173\_2023\_1\_51

УДК: 617.51:616-001.31:616-06:575.174.015.3:616-092

Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Миронова О.Б., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.

**ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С УШИБОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а;**Цель* данной работы – разработать персонализированные молекулярно-генетические критерии прогноза летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга (УГМ).*Материалы и методы.* Проведено обследование 96 пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с УГМ II и III степени тяжести. Контрольная группа – 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста. Первую группу (n=86) составили пациенты с благоприятным исходом УГМ (выздоровление) в возрасте 30,0 [26; 34] лет. Вторую (n=10) – пациенты с неблагоприятным исходом (st. letalis) УГМ (средний возраст 31,0 [27,0; 34,5] лет). Из исследования исключались пациенты с другими формами ЧМТ, какой-либо острой и/или хронической сопутствующей патологией, а также лица женского пола. Клинические, лабораторные (полиморфизм генов: FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G), TLR2-753(Arg>Gln) и TLR4-299(Asp>Gly); содержание цитокинов: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10; лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, МНО и D-димеры) и инструментальные (краниография, компьютерная томография) исследования осуществляли на стационарном этапе лечения (забор материала для исследования выполняли на 3 сутки после травмы). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0.*Результаты.* На основании бинарной логистической регрессии, в уравнение были включены наиболее информативные показатели (полиморфизм гена FII-20210(G>A), гена MTRR-66(A>G), гена PAI-1(5G>4G) и гена TLR4-299(Asp>Gly)) и определена их значимость в структуре модели. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 1,0, специфичность – 0,78, точность – 0,8; площадь под ROC-кривой составляет 0,91 (95% ДИ = 0,84–0,97); p<0,001.*Заключение.* Определение генетического полиморфизма генов FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) и TLR4-299(Asp>Gly) у пациентов с УГМ тяжелой степени может позволить своевременно определить стратификацию риска неблагоприятного исхода, что окажет помощь в разработке тактики лечения данной группы пациентов.*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, прогноз, исход, персонализированная медицина, гены**Miromanov A.M., Stupin Yu.V., Mironova O.B., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A.  
OPPORTUNITIES OF PERSONALIZED PREDICTION OF LETHAL OUTCOME  
IN PATIENTS WITH BRAIN CONTUSION***Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000**The purpose* – to develop personalized (genetic) criteria for predicting death in patients with cerebral contusion.*Materials and methods.* 96 young patients (according to WHO classification) with brain contusion (TBI) of II and III severity were examined. Control group - 100 practically healthy residents of the same sex and age. The first group (n=86) consisted of patients with a favorable outcome of brain contusion (recovery) at the age of 30.0 [26; 34] years. The second group (n=10) included patients with an unfavorable outcome (st. letalis) of TBI (mean age 31.0 [27.0; 34.5] years). Patients with other forms of TBI, any acute and/or chronic comorbidity, and females were excluded from the study. Clinical, laboratory (gene polymorphism: FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G), TLR2-753(Arg>Gln) and TLR4-299(Asp>Gly), cytokine content: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10; lymphocytic-platelet adhesion, INR and D-dimers) and instrumental (craniography, computed tomography) studies were carried out at the inpatient stage of treatment (material was taken for the study on the 3rd day

after injury). Statistical processing of the study results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package.

**Results.** Based on binary logistic regression, the most informative indicators were included in the equation (polymorphism of the FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) and TLR4-299( Asp>Gly)) and their significance in the structure of the model is determined. The sensitivity of the developed prognostic model is 1.0, the specificity is 0.78, the accuracy is 0.8; the area under the ROC curve is 0.91 (95% CI = 0.84–0.97);  $p < 0.001$ .

**Conclusion.** Determination of the genetic polymorphism of the FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G), and TLR4-299(Asp>Gly) genes in patients with severe UGM may allow timely determination of stratification the risk of an unfavorable outcome, which will assist in the development of treatment tactics for this group of patients.

**Keywords:** traumatic brain injury; cerebral contusion; mortality; predictors; personalized medicine; genes.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) считается наиболее инвалидизирующим из травматических повреждений, почти всегда сопровождающихся пожизненными эмоциональными, поведенческими и постоянными физическими нарушениями. Почти половина госпитализированных лиц, переживших ЧМТ, имеют длительную инвалидность. ЧМТ включает несколько типов повреждений головного мозга. Одним из наиболее тяжелых механизмов повреждения является геморрагический ушиб головного мозга. ЧМТ, связанная с ушибами головного мозга, повышает риск инвалидности и смерти у пациентов с ЧМТ. Ушибы головного мозга (УГМ) вызывают необратимое повреждение тканей головного мозга. Тяжесть повреждения связана с первичным повреждением, которое начинается с кинетической энергии, поглощаемой при столкновении, и каскадом реакций вторичного повреждения, которые усугубляют первичное повреждение. Геморрагический очаг возникает в ближайшие моменты после удара головой. Ушибы могут прогрессировать и расширяться, покрывать паренхиму головного мозга с потерей функции. Известно, что кровь очень токсична для здоровой ткани мозга; следовательно, УГМ являются одними из самых разрушительных форм вторичного повреждения, наблюдаемых при ЧМТ. УГМ объясняются кровотечением из поврежденных микрососудов во время начального травматического эпизода. Эта концепция предполагает, что образование ушиба может быть связано со скрытой или явной коагулопатией [1].

Предикторы исходов ЧМТ к настоящему моменту до конца не выяснены, и всё больше исследователей осуществляют поиски молекулярно-генетических механизмов прогрессирования очагов контузии и их влияния на исход. Прогнозирование летального исхода и функционального исхода имеет важное значение для определения стратегии лечения и распределения ресурсов для пациентов с тяжелой ЧМТ [2, 3].

**Цель исследования** – разработать персонализированные молекулярно-генетические критерии прогноза летального исхода у пациентов с ушибом головного мозга.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное клиническое исследование (случай-контроль) 96 пациентов молодого возраста (по классификации ВОЗ) с ушибом головного мозга, находящихся на стационарном лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в рамках научно-исследовательской работы РК 025(11) № 01201251787. Контрольная группа – 100 практически здоровых резидентов аналогичного пола и возраста.

Разделение пациентов на группы осуществляли согласно исходу ЧМТ. Первую группу (n=86) составили пациенты с благоприятным исходом УГМ (выздоровление) в возрасте 30,0 [26; 34] лет. Вторую (n=10) – пациенты с неблагоприятным исходом (st. letalis) УГМ (средний возраст 31,0 [27,0; 34,5] лет).

Критериями включения являлись пациенты с УГМ средней и тяжелой степени тяжести по данным клинической формы и компьютерной томографии головы; молодой возраст по ВОЗ. Из исследования исключались пациенты с другими видами ЧМТ, не входящие в критерии включения, острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, другими патологическими состояниями, хроническим алкоголизмом, лица женского пола, а также пациенты и резиденты, получающие антикоагуляционную терапию.

Генетические исследования осуществляли путем определения мутации гена протромбина – *FII-20210(G>A)*, гена фактора V (Лейден) – *FV-1691(G>A)*, гена проконвертина – *FVII-10976(G>A)*, гена фибриногена – *FGB-455(G>A)*, гена метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR-677(C>T)*, гена метионина синтазы редуктазы – *MTRR-66(A>G)*, гена ингибитора активатора плазминогена–1 – *PAI-1(5G>4G)*, гена толл-подобного рецептора-2 – *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия).

Концентрацию TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом иммуноферментного анализа. Содержание ЛТА (лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии), МНО (международного нормализованного отношения) и D-димера определяли стандартными способами.

В работе с пациентами с ЧМТ использовалась общепринятая классификация. Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического и неврологического обследования и подтвержден нейровизуализационными методами исследования (КТ). Лечение проводили согласно клиническим рекомендациям [4]. Клинические, лабораторные и инструментальные (рентгенография черепа, КТ головы) исследования осуществляли на стационарном этапе лечения (забор материала для исследования выполняли на 3 сутки после травмы).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [5, 6]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1 ; Q3]). Ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (*H*) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия  $\chi^2$  с критическим (определяло уровень значимости  $p$ ). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей исследования проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска ( $p$ ) оценивалась, исходя из значений 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для построения модели бинарной логистической регрессии интервальные переменные преобразованы в номинальные. Диагностическая ценность прогностической модели определена путём построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [6].

**Результаты и обсуждение.** Первым этапом исследования нами выполнено определение носительства генотипов изучаемых полиморфизмов в зависимости от исхода УГМ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов генов *F2-20210G>A*, *F5-1691G>A*, *F7-10976G>A*, *FGB-455G>A*, *MTHFR-677C>T*, *MTRR-66A>G*, *PAI-1-675 5G>4G*, *TLR2-753(Arg>Gln)* и *TLR4-299(Asp>Gly)* среди резидентов Забайкальского края в зависимости от исхода УГМ

Генотип	Группа контроля (n=100)	Выздоровление (n=86)	Смерть (n=10)	Тестовая статистика
-20210 G>G гена F2	98 (98/100)	97,7 (84/86)	80 (8/10)	$\chi^2 = 10,21$ , df = 2, p = 0,006
-20210 G>A гена F2	2 (2/100)	2,3 (2/86)	20 (2/10)	
-20210 A>A гена F2	0	0	0	
-1691 G>G гена F5	99 (99/100)	96,5 (83/86)	100 (10/10)	$\chi^2 = 2,01$ , df = 4, p = 0,74
-1691 G>A гена F5	1 (1/100)	2,3 (2/86)	0	
-1691 A>A гена F5	0	1,2 (1/86)	0	
-10976 G>G гена F7	81 (81/100)	76,7 (66/86)	0	$\chi^2 = 196,53$ , df = 4, p < 0,001
-10976 G>A гена F7	19 (19/100)	23,3 (20/86)	0	
-10976 A>A гена F7	0	0	100 (10/10)	
-455 G>G гена FGB	66 (66/100)	43 (37/86)	0	$\chi^2 = 128,9$ , df = 4, p < 0,001
-455 G>A гена FGB	27 (27/100)	57 (49/86)	0	
-455 A>A гена FGB	7 (7/100)	0	100 (10/10)	
-677 C>C гена MTHFR	44 (44/100)	39,5 (34/86)	60 (6/10)	$\chi^2 = 2,97$ , df = 4, p = 0,56
-677 C>T гена MTHFR	45 (45/100)	52,3 (45/86)	40 (4/10)	
-677 T>T гена MTHFR	11 (11/100)	8,1 (7/86)	0	
-66 A>A гена MTRR	26 (26/100)	26,7 (23/86)	0	$\chi^2 = 23,9$ , df = 4, p < 0,001
-66 A>G гена MTRR	47 (47/100)	46,5 (40/86)	0	
-66 G>G гена MTRR	27 (27/100)	26,7 (23/86)	100 (10/10)	
-675 5G>5G гена PAI-1	7 (7/100)	10,5 (9/86)	0	$\chi^2 = 19,95$ , df = 4, p = 0,001
-675 5G>4G гена PAI-1	57 (57/100)	60,5 (52/86)	0	
-675 4G>4G гена PAI-1	36 (36/100)	29,0 (25/86)	100 (10/10)	
-753Arg>Arg гена TLR2	65 (65/100)	58,1 (50/86)	0	$\chi^2 = 196,97$ , df = 4, p < 0,001
-753Arg>Gln гена TLR2	35 (35/100)	41,9 (36/86)	0	
-753Gln>Gln гена TLR2	0	0	100 (10/10)	
-299Asp>Asp гена TLR4	45 (45/100)	41,9 (36/86)	100 (10/10)	$\chi^2 = 1244$ , df = 4, p < 0,014
-299Asp>Gly гена TLR4	45 (45/100)	48,8 (42/86)	0	
-299Gly>Gly гена TLR4	10 (10/100)	9,3 (8/86)	0	

Примечание: p - статистическая значимость различий при p ≤ 0,05

Рассматривая частоту аллелей и генотипов в зависимости от исхода течения УГМ, мы отметили статистически значимое влияние на неблагоприятный (смертельный) исход следующих показателей: -20210A- аллели и -20210A/A генотипа гена *F2-20210G>A*; -10976A- аллели и -10976A/A генотипа гена *F7-10976G>A*; -455A- аллели и -455A/A генотипа гена *FGB-455G>A*; -66G- аллели и -66G/G генотипа гена *MTRR-66A>G*; -675-4G- аллели и -675-4G/4G генотипа *PAI-1-675 5G>4G*; -753Gln аллели и генотипа -753Gln/Gln гена *TLR2-753 Arg>Gln*; -299Asp- аллели и гомозиготного -299AspAsp генотипа гена *TLR4-299Asp>Gly* (табл. 1).

Известно, что около 65% вариабельности исходов ЧМТ остаётся необъяснимой с помощью существующих крупных многофакторных моделей, которые включают в основном немодифицируемые характеристики травмы, выявленные при поступлении. Из этого следует, что генетическая изменчивость всё чаще признается важным фактором непостоянства посттравматического ответа организма [7, 8].

Следующим этапом производилось определение некоторых показателей, отражающих состояние иммунитета и гемостаза (табл. 2).

Таблица 2

Содержание некоторых показателей иммунной системы и системы гемостаза у пациентов с УГМ в зависимости от исхода, Ме [P25-P75]

Показатель	Исследуемые группы / Study groups			Тестовая статистика
	Контроль (n=100)	Выздоровление (n=86)	Смерть (n=10)	
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	26,6 [24,8; 28,7]	31,3 [30,5; 31,6]	62,0 [61,2; 64,7]	H=21,1 p<0,001
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	24,7 [22,9; 26,7]	29,1 [28,4; 29,4]	59,4 [58,7; 62,2]	H=34,6 p<0,001
IL-4 (пг/мл)	30,9 [30,5; 33,1]	36,0 [35,4; 36,5]	57,7 [56,4; 59,3]	H=33,2 p<0,001
IL-10 (пг/мл)	41,6 [39,3; 43,1]	46,0 [45,6; 46,8]	60,9 [59,2; 62,3]	H=23,2 p<0,001
ЛТА (%)	14,0 [13,7; 15,1]	12,0 [11,5; 12,4]	5,5 [3,3; 6,1]	H=30,7 p<0,001
МНО (МЕ)	1,0 [0,99; 1,0]	1,09 [1,08; 1,12]	0,91 [0,82; 0,91]	H=45,7 p<0,001
D-димер (мкг/мл)	0,28 [0,27; 0,28]	0,28 [0,27; 0,29]	0,42 [0,41; 0,44]	H=28,4 p<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий при p $\leq$ 0,05

У пациентов с неблагоприятным течением УГМ в динамике (ex. letalis) в сопоставлении с группой УГМ с благоприятным течением (выздоровление) уровень IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 и D-димера значимо превышал контрольные значения в 2, 2, 1,6, 1,3 и 1,5 раза, соответственно. Показатель ЛТА и МНО снижался относительно аналогичного параметра группы контроля в 2,2 и 1,2 раза, соответственно (табл. 2). Таким образом, исследуемые нами показатели объективно отображают как течение тяжести, так и исход при УГМ, что ещё раз подтверждает ведущую роль иммунной системы и системы гемостаза в патогенезе ЧМТ и они могут быть использованы в диагностике неблагоприятного прогноза при УГМ [9].

На основании бинарной логистической регрессии, в уравнение были включены наиболее информативные показатели (полиморфизм гена FII-20210(G>A), гена MTRR-66(A>G), гена PAI-1(5G>4G) и гена TLR4-299(Asp>Gly)) и определена их значимость в структуре модели (табл. 3).

Таблица 3

Значимость показателей бинарной логистической регрессии в структуре разработанной модели

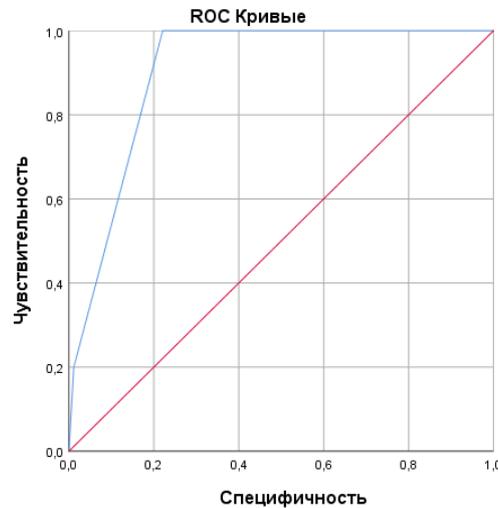
Показатель	B	Exp (B) (95 % CI)	p
Константа	117,595	0,000	< 0,001
FII-20210(G>A)	1,504	4,500	< 0,001
MTRR-66(A>G)	17,750	51155736,47	< 0,001
PAI-1(5G>4G)	17,660	46736428,22	< 0,001
TLR4-299(Asp>Gly)	9,049	8510,324	< 0,001

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{117,6 - 1,5 \times \text{FII} - 17,75 \times \text{MTRR} - 17,66 \times \text{PAI} - 1 - 9,05 \times \text{TLR4}}}$$

где K – вероятность летального исхода у пациентов с УГМ; 117,6 – константа (регрессионный коэффициент b<sub>0</sub>); 1,5, 17,75, 17,66 и 9,05 – нестандартизованные коэффициенты b; FII – полиморфизм гена FII-20210(G>A), MTRR – полиморфизм гена MTRR-66(A>G), PAI-1 – полиморфизм гена PAI-1(5G>4G) и TLR4 – полиморфизм гена TLR4-299(Asp>Gly) принимающие значение «0» при наличии нормальной гомозиготы, «1» – при

наличии гетерозиготы и значение «2» – при наличии мутантной гомозиготы;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e \sim 2,72$ ). При значении  $K > 0,15$  имеется высокая вероятность летального исхода. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 1,0, специфичность – 0,78, точность – 0,8; площадь под ROC-кривой составляет 0,91 (95 % ДИ = 0,84–0,97);  $p < 0,001$  (рис. 1).



**Рис. 1.** ROC-анализ вероятности летального исхода при УГМ по значению разработанного коэффициента  $K$

На основании полученных данных нами разработана «Программа для определения риска смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени». Набор действий создаётся в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных о носительстве полиморфизма гена F2-20210G>A, полиморфизма гена MTRR-66A/G, PAI-1-675 5G>4G и полиморфизма гена TLR4-299Asp>Gly. Вывод результата расчёта также осуществляется в проекции пользовательского окна, включает определение риска смерти у пациентов с тяжёлым ушибом головного мозга как низкий и высокий. При наличии цифрового результата менее 0,15 загорается зеленое окно, при наличии 0,15 и более – красное окно. Программа носит прикладной характер, позволяет определить риск смерти у пациентов с ушибом головного мозга тяжелой степени, что может способствовать стратификации групп риска и оптимизации тактики их ведения и лечения [10].

Как было сказано выше, характеристики первичной травмы обычно считаются не поддающимися изменению, тогда как уменьшение влияния вторичной травмы может существенно улучшить результаты после ЧМТ. Существующие многовариантные модели прогнозирования клинических исходов ЧМТ для больших популяций пациентов, такие как IMPACT (Международная миссия по прогнозированию и дизайну клинических испытаний в ЧМТ), объясняют примерно 35% варибельности исходов [11].

Так, Kerezoudis P. et al. (2020) при выявлении предикторов смерти у пациентов в возрасте 65 лет и старше включали в модель многовариантной логистической регрессии пол, возраст, расу, представление категории шкалы комы Глазго (ШКГ) (3-8, 9-12 и 13-15), оценку тяжести травмы, наличие коагулопатии, наличие дополнительных кровоизлияний (эпидуральная гематома, интрапаренхиматозная гематома и субарахноидальное кровоизлияние), наличие смещения средней линии  $> 5$  мм и реактивность зрачка (оба, один или отсутствие). В многовариантном анализе категория ШКГ оказалась самым сильным предиктором послеоперационной стационарной летальности, затем следует наличие САК и наличие смещения срединной линии  $> 5$  мм. В разбивке по возрасту смертность увеличилась с 8,0% до 15,4% для 13-15 баллов по шкале ШКГ, примерно до 36% для 9-12 баллов по шкале ШКГ и почти до 60% для 3-8 баллов по шкале ШКГ, особенно среди лиц в возрасте 85 лет и старше [12].

Проведённый ретроспективный когортный анализ детей с тяжелой ЧМТ показал, что возраст  $\leq 15$  лет связан с более низким уровнем смертности и лучшими функциональными результатами, чем у взрослых. Кроме того, дети, госпитализированные с отсутствующей двигательной реакцией или фиксированными и двусторонне расширенными зрачками, также имеют более низкий уровень смертности и более высокие функциональные результаты, чем взрослые с такими же исходными проявлениями [13].

Другое исследование выявило, что дети с тяжелой ЧМТ, связанной с ДТП, имели высокий уровень смертности. Пациенты, у которых изначально были гипотермия, более низкий балл по двигательным компонентам шкалы комы Глазго (mGCS), удлиненное протромбиновое время, гипергликемия и более высокий балл по Роттердамской КТ в анализах КТ головного мозга, были связаны с госпитальной смертностью. Шкалы mGCS и Rotterdam CT были независимыми предикторами госпитальной летальности [14].

Matovu P et al. (2021) также установлено, что гипотермия и судороги при поступлении могут быть предикторами смертности при тяжелой ЧМТ. У пациентов с ранней гипергликемией после тяжелой ЧМТ, также фиксировалась тенденция к высокой смертности [15].

В этих моделях в основном используются немодифицируемые характеристики травмы (демографические данные, тяжесть, двигательная оценка, зрачковая реактивность с некоторыми дополнительными преимуществами, полученными с помощью компьютерной томографии (КТ) при поступлении, лабораторных данных и повторных инсультов). Таким образом, более 50% изменчивости результатов ЧМТ может быть связано с реакцией хозяина и процессами вторичного повреждения, что даёт огромные возможности для целенаправленного вмешательства [11].

Отек головного мозга и распространение контузии являются основными детерминантами заболеваемости и смертности после ЧМТ. В исследованиях Jha R.M. et al. (2020) показано, что канал рецептора сульфонилмочевины 1 (SUR1) – временный потенциал рецептора меластатина 4 (TRPM4) – играет ключевую роль в критических процессах вторичного повреждения после ЧМТ [16]. Рецептор 1 сульфонилмочевины (SUR1), кодируемый ABCС8, является членом надсемейства кассетных транспортеров, связывающих аденозинтрифосфат (АТФ), функция которого сама по себе неизвестна. Сам SUR1 является регуляторной субъединицей множества ионных каналов. Он подвергается обязательной ассоциации с различными порообразующими субъединицами (и модулирует их) для создания гетерологичных ионных каналов в нескольких типах клеток, из которых SUR1-KIR6.2, АТФ-чувствительный калиевый канал, исторически был наиболее широко изучен в контексте его активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и роль в развитии сахарного диабета. SUR1-KIR6.2 опосредует отток калия и гиперполяризует клетки; блокада канала с помощью GLI стимулирует высвобождение инсулина, что приводит к его полезности при лечении сахарного диабета. Следует отметить, что SUR1-KIR6.2 также экспрессируется в ЦНС, в том числе после ЧМТ [17, 18]. Два SNP TRPM4 были связаны с внутричерепной гипертензией после ЧМТ: rs8104571 и rs150391806 [19]. Это были оба редких варианта с частотами минорных аллелей 1% и 0,4% соответственно. Однако, как и в случае с ABCС8, истинное функциональное влияние этих вариантов при ЧМТ в настоящее время остается неизвестным. Следует отметить, что rs150391806 также был связан с нарушениями сердечной проводимости, включая прогрессирующую семейную блокаду сердца и синдром Бругада [19].

Предыдущие исследования генов-кандидатов показали, что полиморфизмы в гене AQP4 связаны с исходом после ЧМТ [20], однако они не оценивали влияние на показатели отека мозга.

Влияние протромботических генов на систему гемостаза исследовано при многих патологических состояниях [21].

Роль генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов (в том числе и TLR4-299(Asp>Gly)) достаточно подробно рассмотрена при течении и исходе ишемического инсульта. Показано, что степень риска развития инсульта связана с более частым

носителем генотипа -299Asp/Asp, тогда как с тяжелым течением ишемического инсульта ассоциировано носительство TLR4-299Asp-аллели в гомозиготном состоянии и способствуют неблагоприятному течению патологического процесса за счет цитокинового дисбаланса [22]. Однако роль носительства аллелей и генотипов генов свертывающей системы крови и генов толл-подобных рецепторов при ЧМТ недостаточно отображено в отечественной и зарубежной литературе.

К сожалению, небольшие размеры выборки при ЧМТ (особенно тяжелой травме) препятствуют проведению объективных полногеномных ассоциативных исследований для выявления новых генетических мишеней или подтверждения вышеуказанных результатов. Усилия по увеличению размера выборки для генетической оценки при ЧМТ и подтверждению этих результатов имеют первостепенное значение.

**Заключение.** Определение генетического полиморфизма генов FII-20210(G>A), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) и TLR4-299(Asp>Gly) у пациентов с ушибом головного мозга и проведение расчёта по предлагаемой программе ЭВМ может позволить своевременно определить стратификацию риска неблагоприятного исхода. Подтверждение эффектов генетической изменчивости в этом пути может помочь в разработке тактики лечения данной группы пациентов.

**Финансирование работы.** Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР РК 025(11) № 01201251787.

**Конфликт интересов не заявляется.**

**Сведения о вкладе каждого автора в работу:**

Мироманов А.М. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ступин Ю.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Миронова О.Б. – 15% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Мироманова Н.А. – 15% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование).

#### **Список литературы:**

1. Pellot J.E., Jesus O.D. Cerebral contusion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562147/>. PMID 32965818. Bookshelf ID: NBK562147.
2. Adatia K., Newcombe V.F.J., Menon D.K. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome. Neurocrit Care. 2021. 34(1). 312-324. doi: 10.1007/s12028-020-00994-4.
3. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Аверьянова Н.С., Карасева О.В., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И. и др. Полиморфизм гена АРОЕ и маркеры повреждения мозга в исходах тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. 120(4). 72-80. doi: 10.17116/jnevro202012004172.
4. Нейрохирургия и нейрореаниматология / под ред. В.В. Крылова. Москва : АБВ-пресс. 2018. 783. ISBN 978-5-903018-43-7.
5. Alshogran OY, Al-Delaimy WK. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. J Empir Res Hum Res Ethics. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
6. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.

7. Zeiler F.A., McFadyen C., Newcombe V.F.J., Synnot A., Donoghue E.L., Ripatti S. et al. Genetic influences on patient-oriented outcomes in traumatic brain injury: A living systematic review of non-apolipoprotein E single-nucleotide polymorphisms. *J. Neurotrauma*. 2021. 38(8). 1107-1123. doi: 10.1089/neu.2017.5583.
8. McFadyen C.A., Zeiler F.A., Newcombe V., Synnot A., Steyerberg E., Gruen R.L. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism and outcomes from traumatic brain injury: A living systematic review and meta-analysis. *J. Neurotrauma*. 2021. 38(8). 1124-1136. doi: 10.1089/neu.2018.6052.
9. Lisiany N.I. The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2019. 25(1). 5-11. doi: 10.25305/unj.155107.
10. Мироманов А.М., Ступин Ю.В., Мироманова Н.А., Мудров В.А. Программа для определения риска смерти пациентов с ушибом головного мозга / Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614736 Российская Федерация; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. № 2022613361; дата поступления 09.03.2022; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 24.04.2022. 1 с.
11. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N., Bell M.J., Belli A. et al. InTBIR participants and investigators traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017. 16. 987–1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
12. Kerezoudis P., Goyal A., Puffer R.C., Parney I.F., Meyer F.B., Bydon M. Morbidity and mortality in elderly patients undergoing evacuation of acute traumatic subdural hematoma. *Neurosurg Focus*. 2020. 49(4). E22. doi: 10.3171/2020.7.FOCUS20439.
13. Emami P., Czorlich P., Fritzsche F.S., Westphal M., Rueger J.M., Lefering R., Hoffmann M. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study. *J Neurosurg*. 2017. 126(3). 760-767. doi: 10.3171/2016.1.JNS152385.
14. Chen C.-H., Hsieh Y.-W., Huang J.-F., Hsu C.-P., Chung C.-Y., Chen C.-C. Predictors of In-Hospital Mortality for Road Traffic Accident-Related Severe Traumatic Brain Injury. *J Pers Med*. 2021. 11(12). 1339. doi: 10.3390/jpm11121339.
15. Matovu P., Kirya M., Galukande M., Kiryabwire J., Mukisa J., Ocen W. et al. Hyperglycemia in severe traumatic brain injury patients and its association with thirty-day mortality: a prospective observational cohort study in Uganda. *Peer J*. 2021. 9. e10589. doi: 10.7717/peerj.10589. eCollection 2021.
16. Jha R.M., Bell J., Citerio G., Hemphill J.C., Kimberly W.T., Narayan R.K. et al. Role of Sulfonylurea Receptor 1 and Glibenclamide in Traumatic Brain Injury: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci*. 2020. 21(2). 409. doi: 10.3390/ijms21020409.
17. Gerzanich V., Stokum J.A., Ivanova S., Woo S.K., Tsybalyuk O., Sharma A. et al. Sulfonylurea receptor 1, transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, and Kir6.2: Role in hemorrhagic progression of contusion. *J. Neurotrauma*. 2019. 36. 1060–1079. doi: 10.1089/neu.2018.5986.
18. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E. et al. Kir6.2, the pore-forming subunit of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, is overexpressed in human posttraumatic brain contusions. *J. Neurotrauma*. 2019. 36(1). 165-175. doi: 10.1089/neu.2017.5619.
19. Jha R.M., Desai S.M., Zusman B.E., Koleck T.A., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Downstream TRPM4 polymorphisms are associated with intracranial hypertension and statistically interact with Abcc8 polymorphisms in a prospective cohort of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2019. 36(11). 1804–1817. doi: 10.1089/neu.2018.6124.
20. Zeiler F.A., Thelin E.P., Donnelly J., Stevens A.R., Smielewski P., Czosnyka M. et al. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: A speculative synthesis. *Nat. Rev. Neurol*. 2019. 15. 25–39. doi: 10.1038/s41582-018-0105-9.

21. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol.* 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_9.
22. Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н. Носительство генетического полиморфизма толл-рецепторов и концентрация IL-1 $\beta$ , IL-6 в плазме крови у больных мозговым инсультом. *Успехи современного естествознания.* 2015. 7. 7–11. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35479> (дата обращения: 06.02.2023).

### References:

1. Pellot J.E., Jesus O.D. Cerebral contusion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562147/>. PMID 32965818. Bookshelf ID: NBK562147.
2. Adatia K., Newcombe V.F.J., Menon D.K. Contusion Progression Following Traumatic Brain Injury: A Review of Clinical and Radiological Predictors, and Influence on Outcome. *Neurocrit Care.* 2021. 34(1). 312-324. doi: 10.1007/s12028-020-00994-4.
3. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Averianova N.S., Karaseva O.V., Arsenieva E.N., Lukyanov V.I. et al. APOE gene polymorphism and markers of brain damage in the outcomes of severe traumatic brain injury in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020. 120(4). 72-80. doi: 10.17116/jnevro202012004172. in Russian.
4. Neurosurgery and neuroreanimatology / edited by V.V. Krylov. Moscow: ABV-press. 2018. 783. ISBN 978-5-903018-43-7. in Russian.
5. Alshogran OY, Al-Delaimy WK. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
6. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing.* 2016. 25(3). 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
7. Zeiler F.A., McFadyen C., Newcombe V.F.J., Synnot A., Donoghue E.L., Ripatti S. et al. Genetic influences on patient-oriented outcomes in traumatic brain injury: A living systematic review of non-apolipoprotein E single-nucleotide polymorphisms. *J. Neurotrauma.* 2021. 38(8). 1107-1123. doi: 10.1089/neu.2017.5583.
8. McFadyen C.A., Zeiler F.A., Newcombe V., Synnot A., Steyerberg E., Gruen R.L. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism and outcomes from traumatic brain injury: A living systematic review and meta-analysis. *J. Neurotrauma.* 2021. 38(8). 1124-1136. doi: 10.1089/neu.2018.6052.
9. Lisianyi N.I. The dual role of the immune system in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2019. 25(1). 5-11. doi: 10.25305/unj.155107.
10. Miromanov A.M., Stupin Yu.V., Miromanova N.A., Mudrov V.A. Certificate of state registration of the computer program No. 2022614736 Russian Federation. Program for determining the risk of death in patients with cerebral contusion / Chita State Medical Academy. No. 2022613361; date of receipt 09.03.2022 ; date of state registration in the register of computer programs 24.04.2022. 1 p. in Russian.
11. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N., Bell M.J., Belli A. et al. InTBIR participants and investigators traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017. 16. 987–1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
12. Kerezoudis P., Goyal A., Puffer R.C., Parney I.F., Meyer F.B., Bydon M. Morbidity and mortality in elderly patients undergoing evacuation of acute traumatic subdural hematoma. *Neurosurg Focus.* 2020. 49(4). E22. doi: 10.3171/2020.7.FOCUS20439.
13. Emami P., Czorlich P., Fritzsche F.S., Westphal M., Rueger J.M., Lefering R., Hoffmann M. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study. *J Neurosurg.* 2017. 126(3). 760-767. doi: 10.3171/2016.1.JNS152385.
14. Chen C.-H., Hsieh Y.-W., Huang J.-F., Hsu C.-P., Chung C.-Y., Chen C.-C. Predictors of In-Hospital Mortality for Road Traffic Accident-Related Severe Traumatic Brain Injury. *J Pers Med.* 2021. 11(12). 1339. doi: 10.3390/jpm11121339.

15. Matovu P., Kirya M., Galukande M., Kiryabwire J., Mukisa J., Ocen W. et al. Hyperglycemia in severe traumatic brain injury patients and its association with thirty-day mortality: a prospective observational cohort study in Uganda. *Peer J.* 2021. 9. e10589. doi: 10.7717/peerj.10589. eCollection 2021.
16. Jha R.M., Bell J., Citerio G., Hemphill J.C., Kimberly W.T., Narayan R.K. et al. Role of Sulfonylurea Receptor 1 and Glibenclamide in Traumatic Brain Injury: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(2). 409. doi: 10.3390/ijms21020409.
17. Gerzanich V., Stokum J.A., Ivanova S., Woo S.K., Tsymbalyuk O., Sharma A. et al. Sulfonylurea receptor 1, transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, and Kir6.2: Role in hemorrhagic progression of contusion. *J. Neurotrauma.* 2019. 36. 1060–1079. doi: 10.1089/neu.2018.5986.
18. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E. et al. Kir6.2, the pore-forming subunit of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, is overexpressed in human posttraumatic brain contusions. *J. Neurotrauma.* 2019. 36(1). 165-175. doi: 10.1089/neu.2017.5619.
19. Jha R.M., Desai S.M., Zusman B.E., Koleck T.A., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Downstream TRPM4 polymorphisms are associated with intracranial hypertension and statistically interact with Abcc8 polymorphisms in a prospective cohort of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2019. 36(11). 1804–1817. doi: 10.1089/neu.2018.6124.
20. Zeiler F.A., Thelin E.P., Donnelly J., Stevens A.R., Smielewski P., Czosnyka M. et al. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: A speculative synthesis. *Nat. Rev. Neurol.* 2019. 15. 25–39. doi: 10.1038/s41582-018-0105-9.
21. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol.* 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_9.
22. Krokhalova Y.A., Strambovskaya N.N. The prevalence of genetic polymorphisms of toll-like receptors and the concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6 in plasma of patients with cerebral stroke. *Advances in current natural sciences.* 2015. 7. 7-11. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35479> (date of access: 06.02.2023). in Russian.