



БАЛЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОТКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Шарифбаев С.А., Алейник В.А., Василевский Э.А., Дадабаев О.Т.

Андижанский государственный медицинский институт, г.

Андижан, Республика Узбекистан

Институт иммунологии и геномики человека, г.

Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Применяемые в мировой практике прогностические модели построены на клинических и компьютерно-томографических предикторах (Steyerberg E.W. и соавт., 2008) и удовлетворительно работают на уровне групп, что подтверждено внешней валидацией (Roozenbeek B. и соавт., 2012). Для индивидуального прогноза их точности недостаточно, а отдельные генетические маркёры обладают слабой дискриминирующей способностью и плохо воспроизводятся в независимых выборках (Zeiler F.A. и соавт., 2021). Объединение нескольких локусов из разных звеньев патогенеза в суммарную оценку позволяет обойти это ограничение (Weaver S.M. и соавт., 2014; Александрова Е.В. и соавт., 2014). Внедрение подобных инструментов в практическое здравоохранение требует простой, воспроизводимой и недорогой схемы стратификации.

Цель исследования. Разработать балльную систему оценки генетического риска осложнений открытой черепно-мозговой травмы и построить на её основе дифференцированную тактику ведения больных.

Материал и методы. Обследован 101 больной с открытой черепно-мозговой травмой и 80 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и этнической принадлежности. Генотипировали шесть полиморфизмов: IL-6 rs1800795, TNF- α rs1800629, APOE rs769452, SOD2 rs4880, eNOS rs1799983 и MTHFR rs1801133. За гетерозиготное носительство неблагоприятного аллеля по каждому гену начисляли 1 балл, за гомозиготное 2 балла; диапазон суммарной оценки составил от 0 до 12 баллов. Равные веса использованы намеренно: взвешивание по величине эффекта, оценённой на той же выборке, внесло бы в модель оптимистическое смещение. По суммарному баллу выделены четыре категории риска: низкая (0-2), умеренная (3-5), повышенная (6-8) и высокая (9-12). Отношения шансов рассчитывали относительно категории низкого риска, значимость оценивали точным критерием Фишера.

Результаты. Распределение по категориям риска в основной и контрольной группах различалось. К низкой категории отнесены 30 (29,7%) больных и 45 (56,3%) лиц контрольной группы, к умеренной 51 (50,5%) и 31 (38,8%), к повышенной 14 (13,9%) и 3 (3,8%), к высокой 6 (5,9%) и 1 (1,3%) соответственно. Отношение шансов относительно низкой категории составило

2,47 (95% доверительный интервал 1,30-4,69; $p=0,007$) для умеренной категории, 7,00 (1,85-26,46; $p=0,002$) для повышенной и 9,00 (1,03-78,58; $p=0,040$) для высокой.

Суммарный балл был выше у больных с неблагоприятным исходом ($5,8 \pm 1,7$ против $3,1 \pm 1,3$; $p < 0,001$) и при наличии осложнений ($5,4 \pm 1,6$ против $2,9 \pm 1,2$; $p < 0,001$). Балл 5 и более оказался независимым предиктором неблагоприятного исхода при поправке на тяжесть травмы, возраст и пол (отношение шансов 3,2; 95% доверительный интервал 1,8-5,7; $p < 0,001$).

На основе полученных данных предложен трёхэтапный алгоритм. Первый этап включает клинико-лабораторное обследование и верификацию характера травмы, второй молекулярно-генетическое тестирование шести полиморфизмов с расчётом суммарного балла, третий стратификацию больного и выбор тактики. При низкой категории риска рекомендовано стандартное наблюдение, при умеренной расширенный мониторинг маркёров воспаления и оксидативного стресса, при повышенной активное наблюдение с ранней коррекцией воспалительного и оксидативного ответа и контролем гомоцистеина, при высокой превентивная терапия и целенаправленная профилактика инфекционно-воспалительных и сосудисто-метаболических осложнений. Однократное определение генетического профиля сохраняет прогностическую ценность в течение всей жизни, а стоимость панели из шести локусов сопоставима с рутинным лабораторным обследованием.

Выводы. 1. Разработана балльная система оценки генетического риска осложнений открытой черепно-мозговой травмы, основанная на шести полиморфизмах и допускающая значения от 0 до 12 баллов.

2. Вероятность отнесения к группе больных возрастает по мере увеличения категории риска: отношение шансов относительно низкой категории составляет 2,47 для умеренной, 7,00 для повышенной и 9,00 для высокой категории; оценки для двух верхних категорий получены на малом числе наблюдений и требуют подтверждения.

3. Суммарный балл 5 и более является независимым предиктором неблагоприятного исхода (отношение шансов 3,2; 95% доверительный интервал 1,8-5,7; $p < 0,001$) и служит основанием для перевода больного в режим усиленного наблюдения.

4. Предложенный трёхэтапный алгоритм обеспечивает раннее выделение больных высокого генетического риска и применим в условиях практического здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.В., Юсупова М.М., Тенедиева В.Д. [и др.] (2014). Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров при черепно-мозговой травме (часть III) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. №3.
2. Худайбердиев К.Т. (2016). Комплексная диагностика и лечение вторичных повреждений головного мозга в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы: дис. ... д-ра мед. наук. Андижан.
3. Roozenbeek B., Lingsma H.F., Lecky F.E. [et al.] (2012). Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the

IMPACT and CRASH prognostic models // Critical Care Medicine. Vol. 40, No. 5. P. 1609-1617.

4. Steyerberg E.W., Mushkudiani N., Perel P. [et al.] (2008). Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics // PLoS Medicine. Vol. 5, No. 8. e165.

5. Weaver S.M., Portelli J.N., Chau A. [et al.] (2014). Genetic polymorphisms and traumatic brain injury: the contribution of individual differences to recovery // Brain Imaging and Behavior. Vol. 8, No. 3. P. 420-434.

6. Zeiler F.A., McFadyen C., Newcombe V.F.J. [et al.] (2021). Genetic Influences on Patient-Oriented Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review of Non-Apolipoprotein E Single-Nucleotide Polymorphisms // Journal of Neurotrauma. Vol. 38, No. 8.