

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОН УКРАЇНИ**

На правах рукопису

КМИТА ОЛЕКСІЙ ПЕТРОВИЧ

УДК 616.831-001-036-071:576.8.095.52:575.113:616-005.4

**КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЗАЛЕЖНО
ВІД -675 4G/5G ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА
ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ**

14.01.05 — нейрохірургія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Потапов Олександр Олександрович
доктор медичних наук, професор

Київ — 2016

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЗАЛЕЖНО ВІД -675 4G/5G ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ	14
1.1. Клініка, особливості перебігу, стандарти діагностики та лікування черепно-мозкової травми	14
1.2. Характеристика системи гемостазу та зв'язок із клінічним перебігом у хворих із черепно-мозковою травмою	29
1.3. Патогенетична роль генетичних факторів порушення фібринолізу та роль -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу у розвитку вторинних ускладнень черепно-мозкової травми	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1. Клінічна характеристика спостережень	43
2.2. Методи дослідження та обстеження пацієнтів із черепно-мозковою травмою	46
2.3. Метод визначення -675 4G/5G алельного поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	54
2.4. Статистичні методи дослідження	57
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ ГЕНОТИПІВ ЗА -675 4G/5G ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ, МАСИ ТІЛА ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ	60

3.1. Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу у хворих із черепно-мозковою травмою і в групі контролю	60
3.2. Аналіз розподілу генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу залежно від статі	62
3.3. Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу залежно від маси тіла	64
3.4. Вивчення кореляційних зв'язків результатів лікування хворих із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	68
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ТА АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ	73
4.1. Вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу і маси тіла	73
4.2. Вивчення кореляцій -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу із показниками системи гемостазу	94
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ	115
5.1. Клінічний перебіг черепно-мозкової травми залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	115
5.1.1. Зв'язок генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу зі змінами рівня свідомості	115
5.1.2. Загально мозкова симптоматика у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	119

5.1.3. Вогнищева та стовбурова симптоматика у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	128
5.2. Комп'ютерно-томографічні зміни головного мозку у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	137
5.3. Зв'язок -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу із розвитком вторинних ішемічних ускладнень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою	141
5.4. Прогнозування розвитку вторинних ішемічних ускладнень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу	143
УЗАГАЛЬНЕННЯ	145
ВИСНОВКИ	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	159
ДОДАТОК	187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

PAI-1	—	plasminogen activator inhibitor 1 (інгібітор активатора плазміногену 1 типу)
SNP	—	single nucleotide polymorphism
t-PA	—	tissue plasminogen activator (тканинний активатор плазміногену)
АЧР	—	активований час рекальцифікації
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластиновий час
ВС	—	вогнищева симптоматика
ГМ	—	головний мозок
ЗС	—	загально мозкова симптоматика
ІМТ	—	індекс маси тіла
КТ	—	комп'ютерна томографія
КЦЖ	—	коефіцієнт централізації жиру
ЛЧМТ	—	легка черепно-мозкова травма
МС	—	менінгеальний синдром
ПТІ	—	протромбіновий індекс
СС	—	стовбурова симптоматика
ТПГ	—	толерантність плазми до гепарину
ТЧМТ	—	тяжка черепно-мозкова травма
ФА	—	фібринолітична активність
ФП	—	фібриноген плазми
ЧМТ	—	черепно-мозкова травма
ШНГ	—	Шкала наслідків Глазго
ШКГ	—	Шкала коми Глазго

ВСТУП

Актуальність теми. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Травматичні пошкодження черепа та головного мозку (ГМ) складають 30–40% усіх травм і посідають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно у світі отримують ЧМТ понад 10 млн осіб, 500 тис. із цих випадків завершуються летально, а у 2,4 млн постраждалих встановлено стійку інвалідизацію. В Україні частота ЧМТ щорічно становить у різних регіонах від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4–4,2) на 1000 населення. Щорічно в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис. громадян, тобто смертність становить 2,4 випадки на 10 тис. населення [15, 71].

За останні 20 років особливо активно розвиваються асоціативні дослідження генетичної схильності як до тромбогеморагічних ускладнень зокрема, так і до перебігу захворювань і травм в цілому. Асоціативні методи базуються на двох методологічних підходах: аналіз генетичних асоціацій з поліморфними варіантами виявлених генів-кандидатів розвитку ускладнення або хвороби і широкомасштабний асоціативний аналіз геному [78, 91, 138, 141, 196].

У 2008 році був запущений всесвітній проект «1000 геномів», спрямований на вивчення генетичної мінливості при масовому секвенуванні (визначення амінокислотної або нуклеотидної послідовності) [80, 155, 193]. У результаті чого було виявлено більше 15 млн однонуклеотидних замін (SNP), 55% яких були описані вперше, 1 млн коротких інсерцій-делецій (In-Del) і близько 20 тис. великих варіацій числа копій генів [178, 206, 208]. Було визначено, що в середньому кожна людина є носієм 250–300 алелів типу «втрати функції» і 50–100 алелів, залучених до спадковості захворювання [54, 95, 178]. Однак, незважаючи на масштабність асоціативних досліджень структури генома, на сьогодні залишається невирішеною проблема

генетичної природи перебігу захворювань і розвитку ускладнень травм. Останнім часом активно дискутується проблема «відсутньої спадковості» етіології хвороб і незначний ефект SNP у якості маркерів перебігу захворювань і травм [78, 113, 124, 125, 155, 236]. Крім того, отримані результати погано відтворюються в наступних роботах і характеризуються суперечливими даними внаслідок виражених міжетнічних відмінностей частот розподілу алелів і генотипів [126, 157].

На сучасному етапі розвитку науки достатньо глибоко проаналізовано поширеність поліморфних варіантів генів, що кодують компоненти системи згортання, фібринолізу, ендотеліальної функції та запалення і пов'язані з ішемічними ускладненнями перебігу травматичних ушкоджень та інсультом. Найвагоміші дослідження проводились з такими найбільш впливовими регуляторами-генами, як гени F2 і F5 факторів коагуляції, α і β ланцюгів фібриногену, ген тромбоцитарного глікопротеїну 1b, інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1), ангіотензин-конвертуючого ферменту, арахідонат 5-ліпоксигеназу активуючого протеїну, фосфодіестерази 4D, протеїну C, а саме досліджувалися такі найпоширеніші поліморфізми генів: рецептора B2 брадикініну (BDKRB2), рецептора ангіотензину 1 (AT1R, A1166C), інгібітора активатора плазміногену 1 типу (-675 4G/5G PAI-1), метилентетрагідрофолатредуктази (C677T MTHFR), молекули клітинної адгезії 1 (K469E ICAM1, Leu125Val PECAM1, Ser563Asn PECAM1), матричних металопротеїназ (-1607 1G/2G MMP1, -1612 5A/6A MMP3, -1562 C/T MMP9), трансферину (-603 A/G TF), факторів коагуляції (G1691A FV, -323 A1/A2 FVII, R353Q FVII, IVS7 FVII), фібриногену (-148 C/T fibrinogen, -455 G/A fibrinogen) [214].

У нашій роботі ми виходили з того, що зміна кількості PAI-1 плазми крові пов'язана з поліморфізмом гена PAI-1 (SERPINE1), який його кодує та проявляється в зміні кількості повторів гуаніну в промоторній (регуляторній) ділянці гена. Ми досліджували зв'язок -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1

(міжнародний код rs 1799768) із клінічним перебігом ЧМТ, змінами системи гемостазу і виникненням вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих.

Незважаючи на великий обсяг проведених досліджень, на сьогоднішній день проблема зв'язку клінічного перебігу ЧМТ, показників системи гемостазу та поліморфізму гена PAI-1 із розвитком тромбогеморагічних ускладнень у хворих із ЧМТ у гострому періоді залишається невивченою. Зокрема, невідомими лишаються особливості зв'язку поліморфізму гена PAI-1 зі змінами показників коагулограми, а особливо регуляторами процесу фібринолізу, а також ризику виникнення ішемічних ускладнень залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Вищевикладене обґрунтувало актуальність дослідження генетичної схильності до розвитку ішемічних ускладнень у хворих із ЧМТ в гострому періоді, визначило його мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках планових науково-дослідних робіт Сумського державного університету МОН України: «Особливості лікування хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою залежно від поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1)» за номером державної реєстрації 0113U008317 (2010–2014); «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб», номер державної реєстрації 0110U005038 (2010–2014).

Мета роботи – дослідження впливу -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу на клінічний перебіг черепно-мозкової травми та на виникнення її вторинних ішемічних ускладнень.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати частоту генотипів та алелів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у здорових осіб і хворих із ЧМТ залежно від статі та маси тіла.

2. Дослідити вміст PAI-1 плазми крові у хворих із різними генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у гострому періоді залежно від тяжкості ЧМТ і маси тіла.

3. Уточнити зв'язок -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 із порушеннями у системі гемостазу.

4. Визначити особливості клінічного перебігу гострої ЧМТ і результати лікування залежно від ступеня тяжкості та генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

5. Дослідити динаміку комп'ютерно-томографічних змін головного мозку залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 та вмісту PAI-1 плазми крові.

6. Оцінити ризик розвитку вторинних ішемічних уражень у хворих із тяжкою ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і наявності 4G алеля в генотипі.

Об'єкт дослідження – черепно-мозкова травма.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, вторинні ішемічні ускладнення черепно-мозкової травми залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу.

Методи дослідження.

Для оцінювання динаміки та характеру перебігу ЧМТ застосовували загальноклінічні та клініко-неврологічні методи обстеження хворих; для аналізу особливостей змін системи гемостазу — лабораторні методи (показники коагулограми, протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТР), вміст PAI-1 плазми крові, кількість тромбоцитів); для визначення об'єму патологічного вогнища, наявності чи відсутності вторинного ішемічного ураження ГМ — нейровізуалізуючий — комп'ютерно-томографічне дослідження; молекулярно-генетичний метод — визначення частоти поліморфізму гена PAI-1 проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом фрагментів ДНК, одержаних за допомогою відповідних рестриктаз

у науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету МОН України. Статистична обробка даних дослідження — з метою оцінки достовірності отриманих кількісних показників — за допомогою ліцензійної версії програми SPSS Statistics 17.

При виконанні дисертаційного дослідження дотримані загальні принципи біоетики.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведені дослідження відрізняються від відомих тим, що в дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження та проаналізовано клінічний перебіг ЧМТ і зміни показників системи гемостазу залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1.

У роботі поглиблено знання щодо розподілу генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ у гострому періоді порівняно з практично здоровими особами, вмісту PAI-1 плазми крові залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, тяжкості ЧМТ і маси тіла. Встановлено, що вміст PAI-1 плазми крові у хворих з ожирінням вищий, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла.

Подальшого розвитку набуло дослідження системи гемостазу як коагуляційної, так і фібринолітичної ланки залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Поглиблено знання щодо змін показників PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1. Установлено, що вищий вміст PAI-1 плазми крові був у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) та носіїв 4G/4G і 4G/5G генотипів порівняно із постраждалими з легкою черепно-мозковою травмою (ЛЧМТ) і 5G/5G генотипом за досліджуваним поліморфізмом.

Розширене наукове уявлення щодо особливостей клінічного перебігу ЧМТ у зв'язку з -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Установлено, що наявність 4G/5G генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 асоціювалася з повільною динамікою нормалізації свідомості порівняно з

4G/4G і 5G/5G генотипами, особливо у групі хворих із ТЧМТ. Виявлено повільний регрес загально мозкової, менінгеальної, вогнищевої та стовбурової симптоматики у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом. Аналіз результатів лікування хворих за модифікованою шкалою наслідків Глазго (ШНГ) засвідчив, що несприятливі щодо одужання результати були у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами за досліджуваним поліморфізмом.

Уточнено наукову концепцію асоціації високих показників PAI-1 плазми крові з виникнення вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Встановлено, що вища частота вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих із ТЧМТ асоційована із високим вмістом PAI-1 плазми крові та 4G/4G і 4G/5G генотипами. Виявлено інволюцію вогнищ ушкодження тканин ГМ у хворих із генотипом 5G/5G і збільшення травматичних вогнищ ураження ГМ у хворих із 4G/5G генотипом.

Вперше встановлено, що у хворих із ТЧМТ гетерозигот 4G/5G за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ризик розвитку вторинних ішемічних ускладнень у 3,1 раза вищий, ніж у гомозигот за алелем 5G, а наявність патологічного 4G алеля підвищує ризик розвитку вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих із ТЧМТ у 2,7 рази.

Одержані дані сприяють розширенню наукового уявлення щодо впливу -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 на клінічний перебіг ЧМТ і виникнення вторинних ішемічних уражень ГМ.

Практичне значення одержаних результатів. З метою прогнозування клінічного перебігу та ранньої профілактики розвитку вторинних ішемічних ускладнень у хворих із ЧМТ, особливо з наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням, доцільно визначати генотипи за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і вміст PAI-1 плазми крові, оскільки постраждали з ТЧМТ, ожирінням та носії 4G/4G і 4G/5G генотипів мають вищі показники PAI-1 плазми крові, ніж хворі з ЛЧМТ та 5G/5G генотипом, що може призводити до

порушень у фібринолітичній системі крові з виникненням вторинних ішемічних уражень ГМ.

Теоретичні положення дисертаційного дослідження внесені до курсу лекцій і практичних занять кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, дерматовенерології, професійних хвороб, клінічної імунології, алергології Сумського державного університету МОН України і курсу нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, впроваджені у практичну роботу нейрохірургічних відділень Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» та Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом із науковим керівником — доктором медичних наук, професором Потаповим О. О. сформульовано мету та завдання дослідження, обговорені наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Автором особисто проведено літературно-патентний пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, розроблено дизайн, програму та методологію дослідження, опрацьовано та узагальнено дані клінічних спостережень, виконано статистичний аналіз результатів досліджень із подальшою інтерпретацією матеріалу, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Усі розділи дисертації написані та оформлені автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження були представлені на V з'їзді нейрохірургів України (Ужгород, 2013), I з'їзді нейрохірургів Узбекистану (Бухара, 2014), XI Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих учених Медичного університету м. Плевен (Болгарія, 2013), III науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» в рамках V Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016), щорічних науково-практичних конференціях

Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2012–2016).

Апробацію дисертації проведено на розширеному засіданні Апробаційної ради Медичного інституту Сумського державного університету МОН України 25 травня 2015 року, протокол № 7.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 7 статей, у тому числі 4 — у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, 4 — у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 3 — у періодичних виданнях іноземних держав, 7 тез доповідей на національних і міжнародних конференціях, конгресах, з'їздах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Повний обсяг дисертації становить 198 сторінок машинописного тексту та містить 46 таблиць, 8 рисунків. Список використаних літературних джерел містить 241 найменування, з них 76 — кирилицею, 165 — латиною.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЧЕРЕПНО-
МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЗАЛЕЖНО ВІД -675 4G/5G ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ

1.1. Клініка, особливості перебігу, стандарти діагностики та лікування черепно-мозкової травми

ЧМТ залишається однією з найбільш актуальних загальносвітових проблем медицини на сучасному етапі. За статистикою травматичні пошкодження черепа та ГМ складають 30–40% від усіх локалізацій травм і посідають перше місце за показниками летальності та інвалідизації працездатних осіб, випереджаючи судинні та пухлинні захворювання, що надає проблемі соціального значення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно в світі ЧМТ отримують біля 10 млн осіб, з яких 500 тис. гинуть (9% від усіх причин летальності), а ще 2,4 млн стають інвалідами [13, 67, 143, 171]. Таким чином, частота ЧМТ в середньому складає 3–4 випадки на 1000 населення [45, 115].

В Україні частота ЧМТ щорічно становить (залежно від регіону) від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4–4,2) на 1000 населення. Статистично щорічно ЧМТ в Україні отримують біля 100 тис. осіб, з яких 10–11 тис. помирають. Смертність становить у середньому 2,4 випадки на 10 тис. населення (порівняно: США — 1,8–2,2 на 10000 населення за рік). Структурно 41% хворих з ЧМТ померли в стаціонарі (в розвинених країнах показник госпітальної летальності складає біля 30%), а 59% загинули ще на до госпітальному етапі [30, 71, 75, 98].

Техногенний розвиток цивілізації сприяє не тільки збільшенню кількості постраждалих з тяжкою та поєднаною ЧМТ, але і сама травма стає все більш тяжкою. Наслідки лікування постраждалих з ЧМТ на сьогодні не

можна вважати задовільними. З наростанням тяжкості ушкодження результати лікування стають більш обтяжливими. Особливо високою летальністю характеризується тяжка ЧМТ (9–38%) [72, 75].

Гостра необхідність вирішення питань діагностики та лікувальної тактики на різних етапах надання медичної допомоги постраждалим з ЧМТ відображено у Наказі МОЗ України від 11.08.2006 р. № 556/52 про затвердження Галузевої науково-технічної програми «Медична допомога при черепно-мозкової травмі» 2007–2012 рр. [40].

Відповідно сучасним підходам та інноваційним технологіям у лікуванні ЧМТ, як один із варіантів вирішення цієї найважливішої медико-соціальної проблеми є наукове обґрунтування і впровадження нових методів діагностики та лікування із позицій доказової медицини [43, 59].

Згідно з сучасною клінічною класифікацією виділяють наступні сім різновидів ЧМТ: струс мозку, забої мозку легкого, середнього та тяжкого ступеня, дифузне аксональне пошкодження мозку та стиснення мозку на фоні його забою (гострі внутрішньочерепні гематоми, гідроми, вдавнені переломи кісток склепіння черепа) або без забою (хронічні субдуральні гематоми, гідроми) [71].

Особливої уваги в літературних джерелах приділено тяжкій ЧМТ, а саме: забою ГМ тяжкого ступеня, дифузному аксональному пошкодженню та стисненню ГМ на фоні його забою, що виявляються у 5–25% хворих із ЧМТ [108, 151] та характеризується високою летальністю та інвалідизацією — 30–90% за даними різних авторів, що обумовлено відсутністю єдиного підходу до визначення тяжкості ЧМТ [39, 71, 72].

У розвинутих країнах діагноз ТЧМТ встановлюють, якщо сума балів за шкалою коми Глазго (ШКГ) після ресусцитації (серцево-легеневої реанімації) не перевищує 8 балів, тобто хворі перебувають у коматозному стані [221]. В Україні, як і в інших країнах колишнього СРСР, склалась практика, коли діагноз ТЧМТ встановлюється на основі структурних змін мозку за даними комп'ютерної томографії (КТ) під час госпіталізації хворого.

Певна невідповідність структурних змін, виявлених при КТ, і клінічних проявів травми призводить до того, що до ТЧМТ відносять випадки, коли оцінка за ШКГ перевищує 8 балів. Запровадження загальноприйнятого за кордоном критерію визначення тяжкості травми дозволяє стандартизувати визначення ТЧМТ, оптимізувати схеми лікування постраждалих і проводити адекватну оцінку результатів лікування. Застосування єдиного підходу до визначення тяжкості ЧМТ із зіставленням структурних змін і функціонального стану ГМ має вирішальне значення при створенні клінічних протоколів лікувально-діагностичного процесу [58, 71].

Така уніфікація дозволила б виробити єдині підходи до побудови диференційованого лікувально-діагностичного комплексу залежно від тяжкості стану хворого, а також оцінити ефективність лікування ЧМТ в тому чи іншому лікувальному закладі. Зокрема, вже давно визначені середньостатистичні показники летальності залежно від тяжкості ЧМТ [213]: при 15 балах за ШКГ летальність не повинна перевищувати 1%, при 13–14 балах — 3–5%, при 9–12 балах — 9%, при 3–8 балах — 35–40% [79].

Встановлення клінічних і комп'ютерно-томографічних 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 лікування [58, 65, 79, 191].

Використання запропонованих рекомендацій [14] щодо курації хворих у гострому періоді ЧМТ з дотриманням розроблених алгоритмів клініко-комп'ютерно-томографічного спостереження дозволяє внести своєчасні корективи у лікувальну тактику та запобігти розвитку можливих ускладнень травми, зокрема, вторинних ушкоджень ГМ.

До теперішнього часу, при гострому травматичному стисненні мозку, визначальним для оперативного втручання вважалася внутрішньочерепна гематома. Тому при КТ дослідженні основний акцент робили на виявленні і характеристиці саме гематоми (її об'єм, товщина, поширеність, якість вмісту,

неоднорідність, багатокамерність, наявність капсули і т.і.). Чи не зменшуючи значущості самої гематоми в процесі стискання мозку, автори відзначають, що в багатьох випадках провідну роль у цьому процесі грає не стільки гематома, скільки все патологічне вогнище (гематома, вогнище забою, супутній набряк мозку, венозний застій, гіперперфузія та ін.). Профілактика виникнення вторинних факторів та їх наслідків дозволяє знизити летальність на 10–15%. Тому при забоях мозку, розшифровуючи КТ, необхідно робити оцінку всіх компонентів патологічного вогнища (ділянки підвищеної, зниженої щільності, їх об'єм окремо і сумарно), а також ознак впливу вогнища на мозок (величину поперечного і аксіального зміщення, стан лікворної системи та ін.) [22].

З практичної точки зору, вогнища забою мозку у відповідність з даними КТ і морфологічними ушкодженнями доцільно поділяти на [22]:

1. дрібновогнищевий забій мозку коркової або корково-підкіркової локалізації, об'єм якого не перевищує 30 см³;
2. обмежене вогнище забою мозку корково-підкіркової локалізації, об'ємом від 30 до 50 см³;
3. поширене вогнище забою мозку, що поширюється на кору і підкіркові структури, об'ємом понад 50³;
4. множинні осередки забою мозку, що розташовуються з одного боку або в обох півкулях мозку різного ступеня поширеності та об'єму;
5. забої мозочка, які відрізняються специфічністю перебігу (тяжкістю клінічного стану хворого, схильністю до розвитку оклюзійної гідроцефалії внаслідок стиснення лікворних шляхів, зокрема, водопроводу мозку);
6. забій стовбура мозку, зазвичай обумовлює вкрай важкий стан постраждалого з грубим порушенням вітальних функцій.

Таким чином, відповідно до сучасних уявлень, автори [22] пропонують наступну клініко-комп'ютерно-томографічну класифікацію:

За клінічними проявами до ЛЧМТ належать:

1. струс мозку (не має КТ ознак);
2. вогнищева післятравматична ішемія (вогнище післятравматичної гемоангіопатичної ішемії).

Клінічно середнього ступеня тяжкості ЧМТ:

1. дрібновогнищевий корковий або корково-підкорковий забій мозку (об'єм такого вогнища — 30 мл);
2. гостра післятравматична гідрома (без супутніх гематом або вогнищ забою мозку).

Клінічно ЧМТ тяжкого ступеня:

1. травматичний субарахноїдальний крововилив;
2. обмежене вогнище забою мозку об'ємом від 30 до 50 мл;
3. поширене вогнище забою мозку (охоплює кору і підкіркові структури) об'ємом більше 50 мл;
4. забої мозочка;
5. множинні забої мозку однобічні або двобічні — вогнища забою різного ступеня вираженості, що розташовуються в одній або обох півкулях мозку, в півкулях мозку і мозочку;
6. забій стовбура мозку;
7. дифузне аксональне пошкодження;
8. травматичні внутрішньочерепні гематоми (малі до 50 мл), середні (від 51 до 100 мл), великі (від 101 до 200 мл), гігантські (від 202 і більше мл);
9. складні патологічні післятравматичні внутрішньочерепні вогнища, у вигляді внутрішньочерепних травматичних гематом у поєднанні з вогнищами забою мозку, гострою післятравматичною ішемією, гідромами чи іншими гострими післятравматичними ушкодженнями;
10. внутрішньошлуночкові післятравматичні крововиливи у вигляді:
 - а) простий внутрішньошлуночковий крововилив;
 - б) інтенсивний внутрішньошлуночковий крововилив;
 - в) внутрішньошлуночкова гематома.

Згідно з наказом МОЗ України від 24.11.1994 р. № 295 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості нейрохірургічної допомоги населенню України» [38] всі хворі з гострою ЧМТ, незалежно від її тяжкості, підлягають обстеженню в спеціалізованих нейрохірургічних стаціонарах.

Відповідно до «Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України» (наказ МОЗ України від 27.07.1998 р. № 226) [37] у гострому періоді ЧМТ визнана необхідність проведення такого діагностичного комплексу: неврологічний та соматичний огляд, КТ (за наявності), краніографія, ехоенцефалоскопія, поперекова пункція з визначенням лікворного тиску (за відсутності протипоказань).

За результатами клінічних та діагностичних досліджень виділяють три групи постраждалих [44]:

1. ті, що підлягають безумовно консервативному лікуванню (хворі зі струсом та забоєм мозку легкого ступеня, дифузним аксональним пошкодженням);
2. ті, хто безумовно підлягає хірургічному лікуванню (стиснення ГМ);
3. ті, хто потребує інтенсивної терапії (під контролем КТ), за неефективності хірургічного лікування (вогнищеві забої мозку, деякі внутрішньомозкові крововиливи).

На думку більшості авторів, підхід до проблеми періодизації ЧМТ повинен бути комплексним і мультидисциплінарним. Періодизація перебігу ЧМТ необхідна задля створення відповідної класифікації наслідків та ускладнень ЧМТ, обґрунтування концепції травматичної хвороби ГМ (ТХГМ), розуміння сутності патогенних і саногенних механізмів у різні терміни після ЧМТ, обґрунтування методів лікування та реабілітації, прогнозування найближчих та віддалених результатів ЧМТ, адекватного

обліку перебігу і результатів, вікових, преморбідних, імунних, генетичних та інших факторів, можливості порівняння даних різних клінік [36, 128].

Окремо треба зупинитись на питанні ТХГМ, що характеризується патологічними змінами нормальної структури і функцій центральної нервової системи (ЦНС) внаслідок перенесеної ЧМТ із характерним набором симптомів і ознак, динамічний процес зі схильністю до прогресивного перебігу. Причиною є мікроциркуляторні порушення, розлади ліквородинаміки, зміни функцій гематоенцефалічного бар'єру з аутоімунним механізмом пошкодження. До цього необхідно додати наявність післятравматичного асептичного запального процесу (в оболонках або епендимі), а також зміну функцій гіпоталамо-гіпофізарної системи, симпатико-адреналового і вагоінсулярного апарату [46].

Виділення періодів перебігу травматичної хвороби ГМ будується за сумою критеріїв: клінічних (загально мозкові, соматичні, стовбурові, ознаки ураження півкуль ГМ та їх динаміка), патофізіологічних (набряк, набухання, судинні, нейрофізіологічні, нейромедіаторні, гормональні, імунні реакції та їх динаміка), морфологічних (травматичний субстрат і динаміка його санації, організації, еволюції). У періодизації ЧМТ складно переплітається ряд послідовних і паралельних факторів: біомеханізм травми, локалізація первинних вогнищ пошкодження мозку, преморбідні, генетичні, вікові особливості; вторинні внутрішньо- і позачерепні ускладнення, компенсаторно-приспосувальні реакції, соціальні та функціональні наслідки травми [51].

Відповідно розрізняють три періоди ЧМТ: гострий, проміжний, віддалений. Особливо цікавить гострий період, в основі якого лежить взаємодія травматичного субстрату, реакцій пошкодження і реакцій захисту, при сприятливому перебігу — повне або майже повне клінічне зрівноважування обумовлених ЧМТ патологічних зрушень, при несприятливому перебігу — клінічний прояв запущених травмою злукових, рубцевих, атрофічних, гемоліквороциркуляторних, вегетовісцеральних,

аутоімунних та інших процесів. ЧМТ незалежно від її тяжкості призводить до складного комплексу деструктивних і репаративних процесів. Але про клінічно значущі наслідки травми потрібно говорити тільки в тому випадку, коли у хворого розвивається стійкий патологічний стан, що вимагає лікувальних заходів [33, 69].

Часовий інтервал гострого періоду становить від 2 до 10 тижнів, залежно від клінічної форми та тяжкості ЧМТ. Орієнтовні терміни гострого періоду ЧМТ при струсі мозку — до 1–2 тижнів, при легкому ступені забою ГМ — до 2–3 тижнів, при середньотяжкому забої — до 4–5 тижнів, при забої головного мозку тяжкого ступеня — до 6–8 тижнів, при дифузному аксональному пошкодженні — до 8–10 тижнів, при стисненні ГМ — від 3 до 10 тижнів [31].

Наслідки гострої ЧМТ різні та залежать від тяжкості отриманої травми — від повного одужання до інвалідизації і смерті. Серед хворих неврологічного, нейрохірургічного та психіатричного профілю хворі з наслідками ЧМТ займають провідне місце, становлячи 78–90% пацієнтів [32, 50]. Уся динаміка післятравматичних змін від моменту отримання травми до віддалених наслідків може бути представлена або ж як процес компенсації, що завершується відновленням регуляторних систем, або як процес недостатньо повної і досконалої компенсації, що поступово виснажується, призводячи до стійких порушень механізму регуляції обмінних процесів [68, 69]. Перебіг ТХГМ визначається не стільки травматичним субстратом, скільки функціональним станом ГМ, що безпосередньо забезпечує адаптацію організму в нових умовах [13].

Виходячи із самопочуття осіб, які зазнали ЧМТ, більшістю авторів виділяється чотири основних типи розвитку післятравматичного періоду: регресивний; стабільний; ремітивний; прогресивний [1].

Залишається невирішеним питання і про вплив тяжкості травми на формування її наслідків. Більшість дослідників підкреслюють прямий зв'язок збільшення ймовірності наслідків із зростанням ступеня тяжкості ЧМТ. Інші

автори вирішальними для прогнозу вважають соціальні умови, в яких виявляється постраждалий після ЧМТ. Так, вказується на частий розвиток серйозних наслідків із втратою працездатності і навіть інвалідизації при легкій ЧМТ [1, 33, 36, 50, 68].

Відомо, що наслідки ЧМТ залежать від генетично закріпленого комплексу процесів репарації та організації, що виникають у відповідь на пошкодження мозку. Останні характеризуються поєднанням деструктивно-дистрофічних (некроз, набряк, порушення кровообігу, дистрофія, атрофія) і регенераторних, в тому числі імунних і реактивно-запальних (клітинна і внутрішньоклітинна регенерація, гіперплазія, гіпертрофія) реакцій. На відміну від ускладнень ЧМТ наслідки ЧМТ неминучі, але в клінічному плані їх виділяють лише тоді, коли розвивається стійкий патологічний стан із характерною динамікою симптоматики, що вимагає лікувальної корекції (головним чином у віддаленому і проміжних періодах) [18].

Рядом досліджень [36, 46, 87, 116, 118, 136, 147] встановлено, що струс ГМ викликає в мозку комплекс довготривалих ультраструктурних, цитохімічних і біохімічних змін. При цьому морфофункціональну основу травматичних пошкоджень складають зміни:

1. зворотні — у вигляді внутрішньо- і позаклітинного накопичення рідини, набухання мітохондрій і гранулярного ендоплазматичного ретикулума, вогнищового хроматолізу нейронів, укорочення або повного зникнення активних зон синапсів, агрегації і лізису синаптичних везикул;
2. незворотні — у вигляді деструкції мітохондрій та інших клітинних органел, грубоволокнистих перероджень нейропіля і осьових циліндрів, трансформації гранулярного ендоплазматичного ретикулума в «зеброподібні тільця».

Особливості клінічної картини наслідків ЧМТ при різній її тяжкості пояснюються, очевидно, тим, що при легкому та середньому ступенях страждають переважно базальні структури мозку, а при тяжкій ЧМТ уражаються і конвексимальні відділи ГМ. У виникненні та прогресуванні

наслідків ЧМТ велике значення останніми роками надається імунобіологічним та генетичним процесам. Таким чином, наслідки ЧМТ здебільшого являють собою не стаціонарний стан, а дуже динамічний патогенетично багаторівневий процес, багато ланок якого лише опосередковано пов'язані з травмою і реалізуються власними механізмами реагування на патологічний вплив [103, 165].

Існує думка, що певне значення в розвитку процесів ушкодження тканини мозку має недостатність трофічного забезпечення, причому рівень його визначає альтернативний вибір між генетичними програмами апоптозу і антиапоптозного захисту. При швидкій і активній експресії генів, що кодують фактори росту ішемія мозку може довго не призводити до інфарктних змін, а в разі їх розвитку забезпечує швидке регресування неврологічного дефіциту [87, 170].

Численними дослідженнями показано, що часто за загибель клітин, за наявності ЧМТ, відповідальні процеси апоптозу, що відбуваються етапно [7, 117, 119, 162, 163, 166, 195, 211, 226], а не тільки некрозу. Особливу роль апоптозу відіграє у виникненні вторинних ушкоджень [90, 169].

Доведено, що структурні ушкодження ендотелію можуть відігравати важливу роль у розвитку пошкодження гемато-енцефалічного бар'єра та розвитку вторинних ушкоджень ГМ [145].

Молекулярні та клітинні механізми, що лежать в основі індукції апоптозу за наявності ЧМТ залишаються неповністю вивченими [7, 149].

Відповідно сучасних уявлень існують наступні шляхи активації апоптозу, що строго регулюється експресією або активацією декількох генів або білків [7, 195]: зовнішній, що активується впливом на рецептори смерті клітинної поверхні та внутрішній — мітохондріально-залежний (вивільнення апоптоз-індукуючих факторів із мітохондрій).

Окремо треба зупинитися на тому, що важливого значення набуває розуміння сучасної концепції ушкодження ГМ при ТЧМТ, задля проведення ефективного лікування хворих. Відповідно запропоновано розподіл

ушкодження на первинні та вторинні. Первинні ушкодження — дифузного або вогнищевого характеру — результат прямої дії механічної енергії на тканини ГМ, вторинні — як наслідок розвитку і перебігу травматичної хвороби ГМ під впливом вторинних факторів ушкодження [36, 51, 69, 74].

Встановлено, що вторинні ушкодження проявляються порушенням гемоциркуляції на всіх рівнях, характеризуються змінами метаболічних процесів та імунно-запальними реакціями [167].

Відомо, що у 20–25% постраждалих з ТЧМТ смерть спричинено саме «вторинним» ушкодженням ГМ [53].

Велика увага в літературних джерелах приділяється стандартизованому протокольному лікуванню хворих з ТЧМТ, хоча історично в Україні, країні пострадянського простору, тенденційно превалює «індивідуальний підхід» до призначення лікування кожному хворому окремо [62, 134].

Відомо, що використання стандартних схем в організації лікувально-діагностичного процесу за наявності ЧМТ визначає «гарантованість» лікування. Згідно з даними G. M. Teasdale (1995), впровадження стандартизованих схем діагностики і лікування при травматичних внутрішньочерепних гематомах дозволило знизити летальність з 38 до 23% [213, 241].

Відомо, що навіть при тяжких ураженнях нервової системи комплексним, патогенетично обґрунтованим і систематичним лікуванням можна досягти значних успіхів. Не викликає сумніву той факт, що неадекватне і нерегулярне лікування хворих із наслідками ЧМТ стає часто основною причиною затяжної декомпенсації як післятравматичного дефекту, так і поєднаної патології з прогресивним погіршенням здоров'я. Навпаки, застосування вискоєфективних лікарських засобів, активна реабілітація хворих сприяють поліпшенню їх стану і дозволяють досягти значного прогресу в покращанні якості життя дуже великої категорії хворих [121, 160].

За думкою деяких авторів [107, 158], найважливішими принципами лікування хворих з ТХГМ є:

1. спадкоємність лікування, спрямованого на компенсацію та підтримання компенсованого стану хворого, що можливо тільки при динамічному спостереженні;

2. індивідуалізація лікування залежно від особливостей перенесеної ЧМТ, провідного патогенетичного механізму та клінічного синдрому захворювання.

На сьогоднішній день заходи з лікування хворих із ЧМТ прийнято поділяти на недиференційовану терапію (методи інтенсивної терапії, що застосовуються при будь-якому типі ЧМТ, згідно із сучасними вимогами (такі, як забезпечення прохідності дихальних шляхів, проведення штучної чи допоміжної вентиляції легень, забезпечення потреби в рідині та електролітах, адекватне харчування, за необхідності — через назогастральний зонд та ін.) і диференційовану терапію, проведену після точної верифікації виду ЧМТ. Специфічна (диференційована) терапія ТХГМ розроблена меншою мірою і значно відрізняється не тільки в різних країнах, але й в окремих лікувальних установах. При цьому призначення лікаря частіше ґрунтуються не стільки на науково обґрунтованих фактах, скільки на своєму досвіді або традиціях, існуючих в тій або іншій клініці. Специфічна інтенсивна терапія ТХГМ складається з декількох компонентів. По-перше, це заходи, спрямовані на нормалізацію гемостазу. По-друге, боротьба з набряком-набуханням ГМ, попередження дислокації і вклинення мозкових структур. По-третє, профілактика і лікування вторинного ішемічного ушкодження ГМ [28, 57, 132].

Є підстави вважати, що перспективним напрямком інтенсивної терапії ТХГМ і ТЧМТ стане нейропротекція, під якою розуміють профілактику і терапію вторинного ураження ГМ, а саме: захист нейронів від пошкодження, обумовленого дією таких агресивних факторів, як ішемія, інфлюкс кальцію, нейротоксичні субстанції (цитокіни, вільні радикали і т. ін.). У патофізіологічному ланцюжку від моменту впливу шкідливого чинника до

необоротної загибелі клітин існує безліч точок для ефективного фармакологічного втручання [10, 41, 55].

Таким чином, успішна корекція клінічних проявів наслідків ЧМТ можлива лише при диференційованому впливі на комплекс патогенетичних факторів, що визначають перебіг хвороби та стан хворих.

Важливий аспект лікування ТЧМТ — це баланс між гемостазом (як медикаментозним, так і інтраопераційним) та можливими ішемічними ускладненнями. Нейрохірургічне значення цих явищ полягає, насамперед, у тому, що інтенсивне лікування ТЧМТ із застосуванням масивної гемостатичної терапії, особливо у ранньому післяопераційному періоді, виправдане тяжким станом хворого, наростанням загально мозкової, вогнищевої і дислокаційної симптоматики за наявності точної томографічної діагностики і є обов'язковим у перші години-дні після травми.

Особливо цікавим у сучасних умовах виглядає дослідження факторів еволюції вогнищ забою ГМ у хворих із ЧМТ у гострому періоді, що обумовлені зрушеннями у системі гемостазу та ангіодистонією. Відповідно виділяють три типи можливого розвитку вогнищ забою ГМ [27]:

1. розширення первинного вогнища;
2. злиття дрібних вогнищ;
3. виникнення нових вогнищ.

Відомо, що результат каскадів нейрохімічних зрушень (запалення, оксидативний стрес, іонний дисбаланс, підвищена проникність судин та мітохондриальна дисфункція) залежить від експресії багатьох генів і складної взаємодії їх продуктів. Чи стануть наслідком такої взаємодії стійкі структурні порушення або відновлення, визначається балансом між молекулярними процесами, які, з одного боку, здійснюють ефекти первинної травми і подальших вторинних пошкоджень, а, з іншого боку, є проявом регенеративно-репаративних процесів у ГМ [7].

Інтраопераційні дії нейрохірурга часто пов'язані не тільки з видаленням мозкового детриту й інтракраніальних крововиливів і гематом, а

й з необхідністю здійснення надійного гемостазу, що досягається коагуляцією судин, що кровоточать, на тлі незавершених процесів тромбоутворення в уражених судинах. Вимушені дії нейрохірурга посилюють патоморфологічні явища в уражених ділянках мозку, що виражається вторинним «доплавленням» вогнищ контузії [24].

Порушення церебральної гемодинаміки є одним з найважливіших факторів, що впливає на перебіг ЧМТ. Післятравматичні зміни кровообігу ГМ призводять до виникнення ішемічних вогнищ, викликають розширення зон травматичного некрозу, ускладнюють надходження лікарських препаратів до місця патологічних змін [8, 67].

Травматичний шок, що часто супроводжує поєднану ТЧМТ, ще більше погіршує стан мозкового кровообігу і ускладнює його корекцію [25, 34].

Є дані, що в останні роки відзначається неухильне зростання частоти венозних тромбозів, що пов'язано із загальним старінням населення, збільшенням поширеності онкологічних захворювань, частішим виникненням спадкових і набутих порушень системи гемостазу, неконтрольованим прийомом гормональних засобів і зростанням травматизму. Порушення венозної дисциркуляції виникають рідше, ніж артеріальної, але їх і важче діагностувати через поліморфізм клінічних проявів і важкодоступність високоінформативних методів нейровізуалізації. Тому пріоритетний напрям в ангіоневрології займають розлади церебрального артеріального кровообігу [70].

Широко описано термін «тромбофілії» (або підвищена схильність до тромбозів), які представляють собою спадкові та набуті стани, що характеризуються надмірною схильністю організму до тромбоутворення в кровоносних судинах. Відповідно до сучасної класифікації тромбози поділяються на артеріальні, артеріолярні, мікроциркуляторні, венозні та змішані [64, 139].

До основних причин тромбозів в тому числі належать [139]:

1. надлишок в кровотоці клітин крові (еритроцити, тромбоцити, лейкоцити);
2. порушення взаємодії судинної стінки з тромбоцитами;
3. зниження концентрації та активності факторів протизгортальної системи крові (антитромбіну (АТ) III); протеїну С (РС); протеїну S (PS);
4. підвищення активності факторів (Ф) згортання крові (Ф VIII); Ф VII; Ф IX; Ф X; Ф Віллебранда;
5. підвищення концентрації фібриногену;
6. аномалії чинників фібринолізу (розчинення тромбів);
7. зниження активності плазміногену;
8. зниження активності Ф XII;
9. зниження вмісту тканинного активатора плазміногену (tissue plasminogen activator) (t-PA);
10. надлишок інгібітора активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor 1) (PAI-1);
11. надлишок гомоцистеїну в крові (гіпергомоцистеїнемія);
12. комбіновані форми тромбозів.

Вже відкрито і досліджено велику кількість генетичних мутацій, що обумовлюють дисфункцію факторів гемостазу, антикоагуляції і фібринолізу і пояснюють схильність хворих до того чи іншого виду тромбофілії в аспекті ризику тромбозу [9, 152].

Венозна тромбоемболія і артеріальні тромбози являють собою серйозну проблему для клінічної медицини, тому що можуть створювати небезпеку для життя навіть у дитинстві. Однак спадкові тромбофілії, навіть комбіновані, не можуть вважатися безпосередньою причиною тромботичних захворювань (для цього необхідно конкретна взаємодія із зовнішніми факторами). Але вони небезпечні тим, що в певних умовах (хірургічні втручання, перед- і післяпологовий періоди, оральна контрацепція, травма та ін.) викликають тромбози [11, 99, 205].

Треба відмітити, що у сучасних публікаціях недостатньо уваги приділено зв'язку порушень фібринолітичної системи з вторинними ішемічними ушкодженнями ГМ у хворих із ЧМТ у гострому періоді.

1.2. Характеристика системи гемостазу та зв'язок із клінічним перебігом у хворих із черепно-мозковою травмою

Великої уваги в літературних оглядах і наукових працях приділено дослідженню порушень згортальної та протизгортальної систем крові за наявності ЧМТ, а як результат — геморагічним та ішемічним порушенням центрального кровообігу у хворих із ТЧМТ. Заслуговує на увагу і той факт, що одним із важливих чинників патогенезу ЧМТ є порушення церебральної гемодинаміки та зміни у системі гемостазу, які, в свою чергу, призводить до розвитку ішемічно-гіпоксичних розладів у тканинах мозку [52].

Система гемостазу — постійно функціонуюча багатокомпонентна система, в якій підтримуються у динамічній рівновазі процеси активації та гальмування, як у клітинній (ендотеліально-тромбоцитарній), так і у ферментній ланках (коагуляція, фібриноліз). Ранні та відстрочені (первинні та вторинні) порушення мозкового кровообігу відіграють значну роль у патофізіології ЧМТ [52].

За даними багатьох авторів, пусковим механізмом значимих розладів системи гемостазу за наявності ЧМТ є утворення великих ділянок некрозу мозкової тканини та руйнування формених елементів крові з вивільненням великої кількості вазоактивних речовин, що додатково порушують збалансованість системи гемостазу у хворих [25]. Надалі гіпоксія та набряк мозку тривалий час підтримують процес надходження у кров речовин-прокоагулянтів [238].

Гіперкоагуляція, що розвивається, в свою чергу викликає відповідну реакцію фібринолітичної системи, яка потенціює споживання власних субстратів — плазміногену та плазміну. Протеоліз фібриногену та фібрину

під дією плазміну супроводжується утворенням низькомолекулярних продуктів деградації фібрину (ПДФ), які мають значні антикоагулянтні властивості. Вважають, що різкі зміни системи гемостазу в ушкоджених мозкових судинах є істотним чинником розвитку внутрішньочерепних рецидивуючих травматичних кровотеч [97].

Як відповідна реакція на обмеження тромбозу і запобігання внутрішньосудинного згортання крові, виникає тривала (1–2 доби) активація протизгортаючої системи крові. При цьому підвищується активність фібринолізу, зменшується концентрація фібриногену. В подальшому, в залежності від обставин, протизгортаюча система крові виснажується, знижується фібринолітична активність (ФА), збільшуються рівні фібриногену, тромбіну й активність тромбоцитів, розвивається гіперкоагуляція [198].

Післятравматичні порушення гемостазу, особливо в гострому періоді перебігу ТЧМТ, асоціюються з високим рівнем летальності, а відповідно залишаються проблемою, яка потребує більш глибокого дослідження та вивчення з розробкою індивідуальних алгоритмів ведення пацієнта, спрямованих на контроль і нормалізацію показників гемостазу [66].

Ранні та відстрочені порушення мозкового кровообігу відіграють значну роль у патофізіології ЧМТ. Під час проведення гістологічних досліджень у загиблих внаслідок ЧМТ у 90% випадків виявлялися вогнища ішемії різного ступеня вираженості [131]. Однією з основних патогенетичних причин розвитку ішемічних порушень можна вважати порушення процесів фібринолізу, пов'язаних із активацією плазміногену [20].

Порушення церебральної гемодинаміки нерідко розвиваються через деякий час після отримання ЧМТ і є єдиними причинами клінічної симптоматики [96, 109, 209]. Як правило, клінічна симптоматика ішемічних уражень замаскована загальною тяжкістю первинних уражень ГМ і проявляється більш тяжким станом, прогресуванням пригнічення рівня свідомості. Вогнищева неврологічна симптоматика розвивається пізніше і

пов'язана зі ступенем ішемічних уражень при кожній відповідній стадії порушення мозкового кровообігу [144, 238].

Відомо, що вторинні порушення мозкового кровообігу можуть виникати в будь-який період після ЧМТ. У ранньому періоді на тлі гострих порушень церебральної гемодинаміки, пов'язаних насамперед зі зривом ауторегуляторних механізмів, гіпотензією, підвищенням периферичного опору і вазоспазмом, виражені вторинні ішемічні порушення є причиною різкого погіршення стану хворого. Така клінічна картина характерна для дифузних ішемічних уражень внаслідок тромбозу церебральних судин [70, 180].

Особливістю вторинних порушень мозкового кровообігу є поява клінічних проявів у відстроченому періоді ЧМТ. Тільки у 10% випадків діагностують негайні прояви, в 55% випадків неврологічний дефіцит наростає протягом 24 годин, а ще в 35% випадків спостерігається асимптомний перебіг протягом першої доби після ЧМТ [146].

Інший варіант клінічного перебігу характерний для фокальних і відстрочених вторинних ішемічних порушень, коли клінічна симптоматика замаскована загальною тяжкістю стану хворого або проявляється в більш пізній період [112].

Необхідно пам'ятати, що розвиток і перебіг вторинних ушкоджень зворотній. Багато авторів вважають, що моніторинг їх виникнення та профілактика — основне завдання контролю лікування хворих з ТЧМТ [16, 26, 42, 71].

Відповідно сучасним уявленням, для точної діагностики та призначення відповідного лікування необхідними лабораторними дослідженнями системи гемостазу є: фібриноген, ФА, активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), час згортання крові, час кровотечі, ПТІ із обчисленням міжнародного нормалізованого відношення, Д-димер, агрегація тромбоцитів. Треба звернути увагу на те, що ці показники є прогностично значущими в динаміці перебігу ЧМТ відповідно клінічних проявів [23, 76].

Водночас, найбільш поширені та інформативні в клінічній практиці методи оцінки стану фібринолітичної (плазмінової) системи засновані на дослідженні часу і ступеня лізису (розчинення) згортків крові або еуглобулінової фракції плазми (загальнооціночні проби), визначенні концентрації плазміногену, його активаторів та інгібіторів (t-PA, PAI-1, комплекс t-PA/PAI-1 та α 2-антиплазмін) [21, 47].

В останній час з'явилися статті, в яких автори намагаються дослідити розлади системи коагуляції, а саме стан «гострої коагулопатії травми». Молекулярне обґрунтування цього патологічного стану схоже полягає в посиленні активації протеїну C на тлі наступної інактивації факторів V і VIII, а також пригніченні фібринолізу шляхом інактивації PAI-1 активаторів фібринолізу [17, 70, 143].

Проведений аналіз літературних джерел спонукає до проведення наступних більш глибоких клінічних досліджень перебігу ЧМТ у хворих у гострому періоді в залежності від генетичних чинників.

1.3. Патогенетична роль генетичних факторів порушення фібринолізу та роль -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу у розвитку вторинних ускладнень черепно-мозкової травми

Уже достатньо давно відомо, що система фібринолізу включає 2 основних компоненти: плазміноген і t-PA. Під дією t-PA у присутності фібрину плазміноген перетворюється в активний фермент плазмін (фібринолізин), що розчиняє фібрин з утворенням розчинних продуктів деградації фібрину. Дефіцит одного з компонентів системи фібринолізу (кількісний або функціональний) означає зниження розчинення фібрину і надлишкову присутність фібринових волокон, тобто схильність до тромбозу і тромбоемболії. Поширеність дефіциту плазміногену становить 0,5–2% від загального числа випадків тромботичних захворювань [3, 4, 6].

В той же час в організмі існує потужна система інгібіторів фібринолізу. Присутні в плазмі та сироватці крові інгібітори фібринолізу можна розділити на антиплазміни та інгібітори активаторів плазміногену (діючі проти стрептокінази, урокінази і тканинного активатора плазміногену) [21, 47].

PAI-1 за своєю природою є білком-серпіном (SERPINE1, скорочення від «serine protease inhibitor»), що відноситься до групи білків, які мають певну структурну подібність між собою і багато з яких інгібують серинові протеази, тобто протеази, що мають серин в активному центрі [130].

Доведено, що PAI-1 (SERPINE1) — є одним з основних компонентів антиагрегаційної системи крові. PAI-1 виступає як основний інгібітор тканинного активатора плазміногену, також відомий як ендотеліальний інгібітор активатора плазміногену або Серпін E1 (рис. 1.3.1). PAI-1 являє собою односторонній глікопротеїн з молекулярною масою 50000 Да. Реактивний центр інгібітора (Arg346/Met347) міститься на карбокси-кінці молекули, і служить псевдосубстратом ("приманкою"). Інгібування відбувається швидко та стехіометрично, і інгібітор витрачається в процесі, що привело до появи терміну «інгібітор-терорист» [110, 186, 210]. PAI-1 продукується ендотеліальними клітинами, гепатоцитами та клітинами гладких м'язів, мегакаріоцитами і мезотеліальними клітинами і депонується в тромбоцитах у неактивній формі. Час напівжиття активної молекули в кровотоці — близько 2 годин [212].

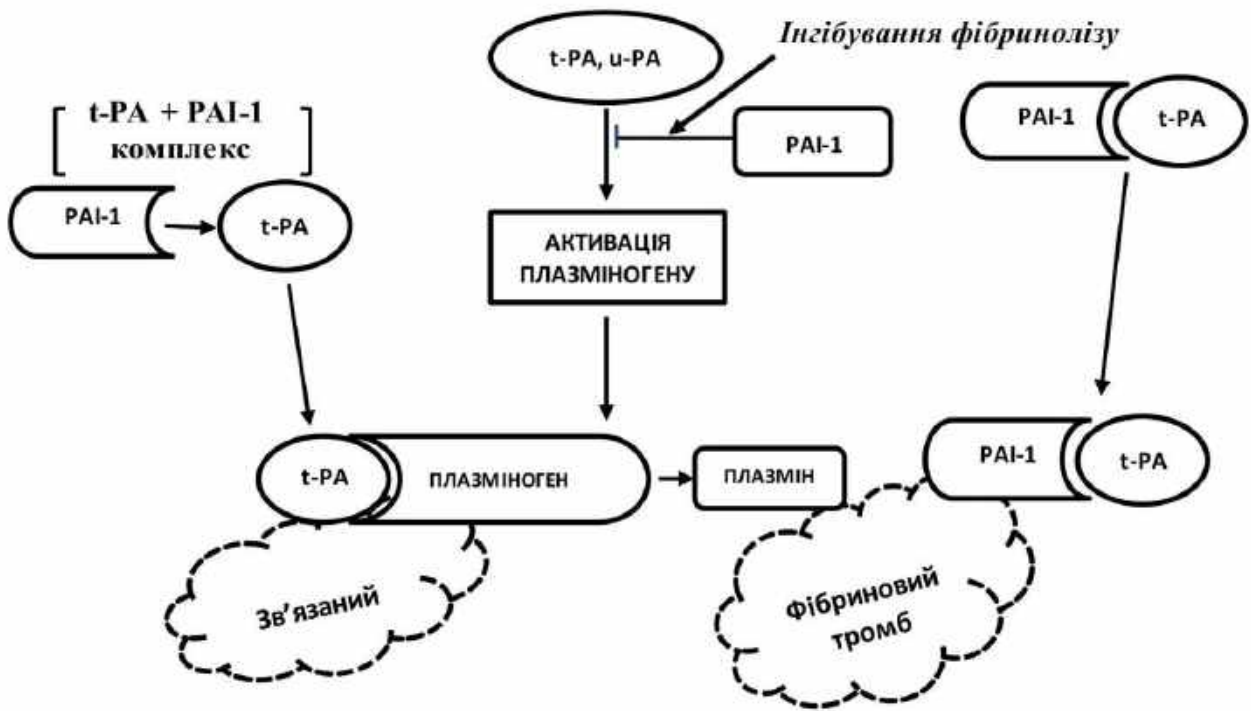


Рис. 1.3.1. Роль PAI-1 в процесах фібринолізу (S. Khan, J. D. Dickerman [153]).

Дефіцит PAI-1, що рідко зустрічається, викликає посилення фібринолізу і супроводжується кровотечами [83, 159, 161].

Концентрація PAI-1 залежить як від зовнішніх (концентрація тригліцеридів [111], куріння [220]), так і внутрішніх (генетичних) чинників.

PAI-1 є білком гострої фази [154]. Вміст PAI-1 у крові регулюється дуже точно і зростає при багатьох патологічних станах, що супроводжуються реакцією запалення [85, 140, 235]. Його активність зростає після великих операцій, важких травм, інфаркту міокарда. Після введення в організм кортикостероїдів, ендотоксину (бактеріальний LPS) активність PAI наростає. В свою чергу, статини, наприклад, викликають зниження експресії гена PAI-1 [154, 187].

Доведено, що вміст t-PA в плазмі постраждалих з травматичним шоком змінюється в 2–3 рази, а його інгібітора PAI-1 в 1,8–2 рази [12].

Виявлено підвищений вміст PAI-1 у тучних клітинах, що підтверджує участь цього білка в патогенезі бронхіальної астми та інших IgE-опосередкованих алергічних захворюваннях [156].

У хворих на інфаркт міокарда відзначено підвищення активності PAI-1 і зниження вмісту та активності t-PA. Часто активність PAI-1 підвищується у хворих на венозні тромбози. Підвищення PAI-1 у таких хворих в передопераційному періоді загрожує післяопераційним тромбозом [101, 105, 110].

PAI-1 бере участь у ремоделюванні судин і репарації тканин [153]. Відомо, що високий вміст PAI-1 плазми крові впливає на утворення *intima media* артерій [102].

Основна функція PAI-1 — обмежити ФА місцем розташування гемостатичної корки за рахунок інгібування t-PA. Це виконується легко за рахунок більшого вмісту його в судинній стінці в порівнянні з t-PA. Таким чином, на місці пошкодження активовані тромбоцити виділяють надмірну кількість PAI-1, запобігаючи передчасному лізису фібрину. Функціонально PAI-1 пригнічує t-PA, таким чином його надлишок може означати підвищений ризик розвитку тромботичних ускладнень [64, 142].

Продукція PAI-1 (і подальше інгібування лізису згортку) стимулюється тромбіном, трансформуючим фактором росту бета, тромбоцитарним чинником росту, інтерлейкіном 1, фактором некрозу пухлин альфа, інсуліноподібним фактором росту, глюкокортикоїдами і ендотоксином. Активованій протеїн С інгібує виділений з ендотеліальних клітин PAI-1 і тим самим стимулює лізис згортку [73].

Відомо, що PAI-1 інгібує активність матриксних металопротеїназ, які відіграють вирішальну роль у інвазії злоякісних клітин [176, 185, 234].

Інший PAI, інгібітор активатора плазміногену 2 типу (PAI-2) секретується плацентою і виявляється в значних кількостях тільки під час вагітності. В основному PAI-2 виявляє активну дію інгібуючи урокиназу [202]. Активність PAI протягом вагітності поступово наростає, і в третьому триместрі концентрація PAI-2 підвищується до 100 мкг/мл (визначається імунологічним методом), особливо при дії обтяжливих вагітність факторів, а після пологів повертається до норми.

Різким підвищенням вмісту PAI-1 характеризується синдром звичного невиношування вагітності тому, що PAI-1 грає важливу роль у процесі фібринолітичного контролю під час вагітності як фактор маточно-плацентарної циркуляції [19].

Нещодавно було виділено різновид PAI — neuroserpin, що регулює активність t-PA в мозку [239]. Ці спостереження дозволяють припустити, що є тільки два інгібітори, що функціонально здатні регулювати активацію плазміногену в природних умовах — це PAI-1 і neuroserpin, як різновид PAI.

Неодноразова встановлено, що PAI-1 має суттєвий вплив на процеси клітинної адгезії, відшарування та міграції. PAI-1 також відрізняється від інших інгібіторів серин-протеази тим, що має коротший період напіврозпаду в природних умовах, високу спорідненість і специфічність, а його синтез жорстко регламентується. Ці унікальні і різноманітні властивості PAI-1, ймовірно, обумовлюють багаточисельні і інколи, навіть, суперечливі дослідження в літературі, але завжди зберігається чітка кореляція різних патологічних станів з аномальною експресією генів PAI-1 [110, 184].

Доведено, що система активатор плазміногену-інгібітори активатора плазміногену бере участь в протеолітичному каскаді, який розщеплює позаклітинний матрикс, що є результатом ішемії або післятравматичного руйнування ГМ [120].

Існує думка, обґрунтована експериментальними дослідженнями, що формування комплексу tPA-PAI-1 сприяє післятравматичному цереброваскулярному ушкодженню. Є клінічно значущі результати, які вказують на те, що концентрації tPA і PAI-1 значно підвищуються в спинномозковій рідині пацієнтів з ЧМТ і корелюють з неврологічним результатом. [100, 120, 137, 197, 229].

Відповідно, порушення судинно-нервового гомеостазу викликає набряк, запалення і загибель клітин ГМ і є важливою причиною розвитку гострої і виникнення довгострокової неврологічної дисфункції після травми. Визначення рівнів tPA, PAI-1, а також їх комплексу може забезпечити

існування життєздатних терапевтичних стратегій, дія яких буде спрямована на зменшення проникності судин ГМ після нейротравми [106].

Доведено, що активність PAI-1 може бути пов'язана з наявністю ушкодження мозкових тканин з некрозом, а подальше її підвищення може бути маркером поганого прогнозу [231, 232].

Доведено, що SNP PAI-1 промотора впливають на транскрипційну активність гена PAI-1 в людських астроцитах, забезпечуючи тим самим можливий молекулярний механізм з генетичним зв'язком між варіантами промотора PAI-1 та ішемічного інсульту [81, 86].

Є результати досліджень, що узгоджуються з думкою щодо складнішої ролі PAI-1 в процесах фібринолізу, що відбуваються в ГМ в порівнянні з серцем, та потребують більш глибокого дослідження [123].

Регулювання PAI-1 досягається, насамперед, змінами вираженості експресії генів [225].

Багатьма дослідженнями визначено, що ген людини SERPINE1 (PAI-1), що кодує PAI-1, має приблизно 12,2 kb у довжину та складається з 9 екзонів і 8 інтронів, розташований на довгому плечі 7 хромосоми [233].

Зміни в плазмових концентраціях PAI-1 можуть бути співвіднесені з генетичними змінами SERPINE1 в промоторній ділянці [127, 153].

Термінологія, що широко використовується в молекулярній біології та генетичній медицині [35]: алель, ген, генетичний поліморфізм (SNP – single nucleotide polymorphism), нуклеотид, генотип (гетерозиготний та гомозиготний), мультифакторіальні хвороби (хвороби зі спадковою схильністю), фенотип.

Відомо, що у 2008 році був запущений проект «1000 геномів», спрямований на вивчення генетичної мінливості при масовому секвенуванні (визначення амінокислотної або нуклеотидної послідовності) [80, 155]. У результаті чого було виявлено більше 15 млн одонуклеотидних замін — SNP, 55% яких були описані вперше, 1 млн коротких інсерцій-делецій (In-Del) і близько 20 тис. великих варіацій числа копій генів [178, 206, 208]. Було

визначено, що в середньому кожна людина є носієм 250–300 алелів типу «втрати функції» (loss-of-function variants) і 50–100 алелів, залучених до спадковості захворювання [54, 95, 178]. Однак, незважаючи на масштабність асоціативних досліджень і структури генома, до цих пір залишається невирішеною проблема генетичної природи перебігу комплексних захворювань і травм. Останнім часом активно дискутується проблема «відсутньої спадковості» етіології комплексних хвороб і незначний ефект SNP в якості маркерів перебігу захворювань і травм [78, 113, 124, 125, 155]. Крім того, отримані результати погано відтворюються в наступних роботах і характеризуються суперечливими даними внаслідок виражених міжетнічних відмінностей частот розподілу алелів і генотипів [126, 157].

Окремо хотілося зупинитися на тому, що підвищення активності та вмісту PAI-1 може бути викликано поліморфізмом гена SERPINE1 або PAI-1, який його кодує. Зазначені назви гена зустрічаються одночасно часто в літературі і не потребують уточнення, оскільки є синонімами.

Поліморфізм гена SERPINE1 (PAI-1) проявляється в зміні кількості повторів гуаніну в промоторній (регуляторній) області гена (послідовність нуклеотидів ДНК, що розпізнається РНК-полімеразою як стартовий майданчик для початку специфічної, або осмисленої, транскрипції). Існує два варіанти гена з різною кількістю повторів гуаніну (G) у позиції -675: 4G і 5G. Міжнародний код поліморфізму: rs (reference SNP) 1799768. Найбільш вивченим є 4G/5G вставка/видалення (deletion/insertion) SNP [230]. Існує три варіанти генотипу гена SERPINE1 (PAI-1): 5G/5G, 4G/5G і 4G/4G. Частота зустрічаємості 4G алеля в європейській популяції становить 53–61% (в середньому 5G/5G — 35%, 4G/5G — 40%, 4G/4G — 25%) [188].

5G означає наявність послідовності з п'яти основ гуаніну, а 4G — послідовність з чотирьох основ гуаніну (несприятливий варіант, що призводить до ослаблення ФА крові за рахунок підвищення концентрації в плазмі PAI-1). При наявності в промоторній (регуляторній) області п'яти повторів гуаніну з нею можуть зв'язуватися як активатори, так і супресори

транскрипції. Тому регуляція такого гена відбувається правильно. За наявності чотирьох повторів гуаніну зв'язування супресора порушено, отже, негативної регуляції не відбувається і базальна активність синтезу білка підвищена (рис. 1.3.2) [153, 156].

У гомозигот за алелем 4G (генотип 4G/4G) підвищення концентрації білка PAI-1 в плазмі крові призводить до підвищення ризику тромбоутворення, а при вагітності — до збільшення ризику не виношування. Своєчасне виявлення даного алеля дозволяє підібрати адекватну профілактику і уникнути ускладнень [93, 217].

Наявність 4G алеля корелює з більш високим рівнем транскрипції гена і відповідно збільшенням концентрації PAI-1 в плазмі крові зі зниженням активності тромболітичної системи порівняно з 5G «колегою», яка зустрічається частіше [183, 237].

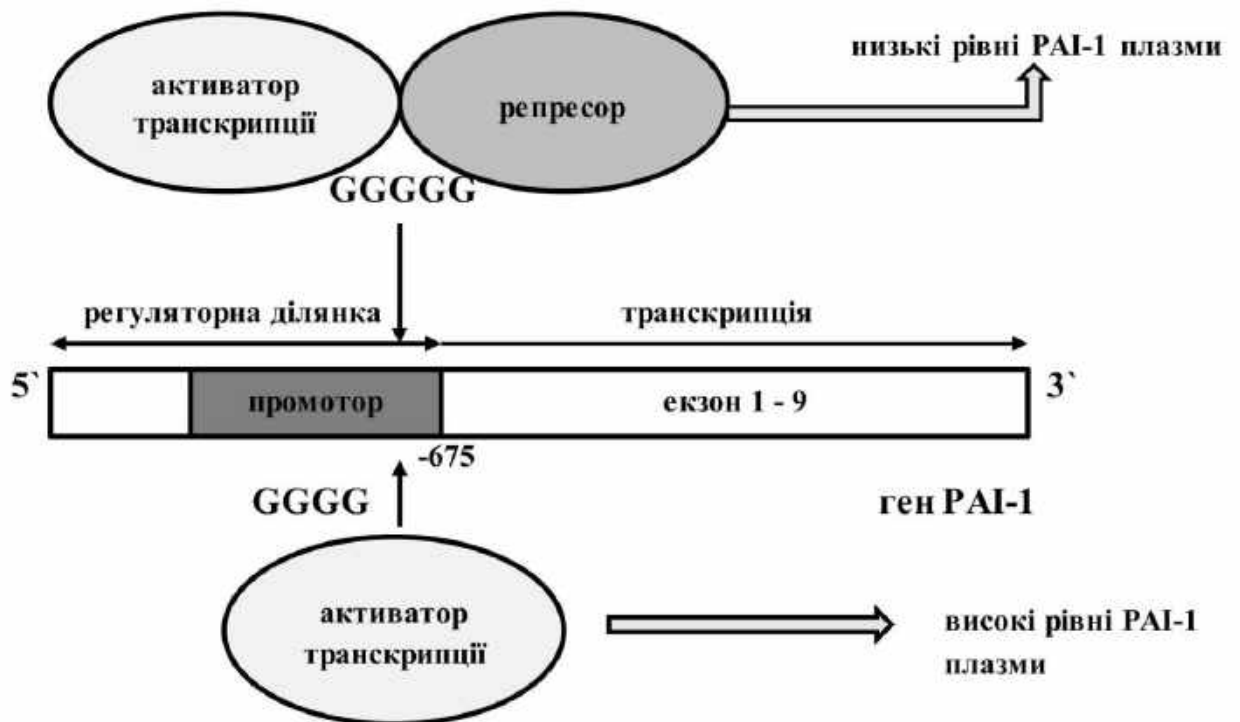


Рис. 1.3.2. Регуляція експресії гена PAI-1 (S. Khan, J. D. Dickerman [153]).

Мабуть, на фенотиповий прояв даного поліморфізму істотно впливає генетичний фон тому, що є істотні відмінності залежно від раси і статі [150, 164, 192, 223].

З іншого боку присутність алеля 5G пов'язана з меншим гальмуванням активатора плазміногену і, як наслідок, з підвищенням активації тканинних металопротеїназ (позаклітинних протеїназ). Саме вони, на думку деяких дослідників [181, 203], запускаючи механізми хронічного запалення в судинній стінці, призводять до зміни її структурної цілісності.

SNP SERPINE1 (PAI-1) -675 4G/5G характеризується в першу чергу зниженням ФА крові, при цьому ризик тромбоутворення зростає приблизно в 1,7 рази, як у гомозигот, так і у гетерозигот, а ризик розвитку церебральних тромбозів у осіб із сімейною історією серцево-судинних захворювань при наявності 4G алеля збільшується у 6 разів [93, 101, 105].

Відомо, що наявність 4G алеля поліморфізму 4G/5G обумовлює прискорення швидкості транскрипції порівняно з 5G алелем, таким чином у людей гомозиготних за алелем 4G концентрація PAI-1 в плазмі приблизно на 25% вище, ніж у 5G/5G суб'єктів. 4G/4G поліморфізм було пов'язано з несприятливими результатами у пацієнтів після серйозних травм або у хворих з явищами менінгококового сепсису порівняно з генотипами 4G/5G або 5G/5G. Несподівано, на відміну від попередніх висновків, ряд досліджень зв'язку SNP PAI-1 з ризиком виникнення цереброваскулярних порушень вказали на захисну роль алеля 4G незважаючи на рівні активації PAI-1 [201]. Захисний ефект PAI-1 в цереброваскулярній системі може бути пов'язаний з нейтралізацією нейротоксичної дії t-PA. [239].

Додатковим фактором ризику розвитку вторинних ускладнень з різновидом SNP, що розглядається є надлишкова маса тіла [175, 203].

Для гетерозиготного стану даного поліморфізму ризик серцево-судинних захворювань зростає незначно [89].

Носії алеля 4G мають підвищений ризик ішемії та несприятливого результату незалежно від етіології первинного епізоду (ішемічний або геморагічний), що насамперед обумовлено змінами експресії гену PAI-1 [182].

Хоча деякі дослідження випадок-контроль (case-control studies) показали підвищений ризик розвитку інфаркту міокарду та ішемічного інсульту у носіїв 4G алеля, ці дані не були підтверджені в ряді великих досліджень [135]. Мета-аналіз 9 досліджень, які включали загалом біля 1500 клінічних випадків і більше 2000 контрольних дослідження, дав загальне невелике збільшення ризику інфаркту міокарду, пов'язаного з 4G алелю [216]. Є дослідження, що алель 4G поліморфізму PAI-1 не підвищує ризик венозного тромбозу у дорослих пацієнтів [194].

Однак вже доведено, що компоненти фібринолітичної системи збільшують ризик розвитку вторинних ускладнень не так самостійно, скільки у поєднанні (асоціації) з іншими спадковими факторами [92, 133, 219].

Є висновки зроблені на основі досліджень [77], що вказують на вплив -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 на концентрацію PAI-1 в плазмі у хворих у тяжкому стані, що призведе до порушення процесу фібринолізу (за рахунок підвищення концентрації PAI-1 плазми крові) і провокує функціональну поліорганну недостатність. Таким чином, наявність алеля 4G збільшує ризик смерті у даного контингенту хворих.

Особливої уваги заслуговують зміни центральної гемодинаміки у хворих з даним SNP та можливі післяопераційні місцеві тромбогеморагічні ускладнення, а також післяопераційний контроль PAI-1 [94, 105, 148, 218].

Певну зацікавленість викликає дослідження ішемічних порушень мозкового кровообігу у дітей та розвиток каскаду вторинних ускладнень у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу [171, 240].

Доведено, що алель 4G гена PAI-1 збільшує ризик церебральної ішемії після аневризматичного субарахноїдального крововиливу, а також, скоріше за все, ризик несприятливого результату виходу. Після виникнення ранньої оклюзії аневризми, ефективним методом профілактики і лікування церебральної ішемії у цієї групи пацієнтів може виступати терапія, спрямована на активізацію фібринолізу [182, 228].

Особливо детально хотілося зупинитися на варіантах перебігу ТХГМ у хворих із варіантом SNP, що планується досліджувати. Вагомої уваги заслуговують наукові праці пов'язані з наявністю у пацієнтів ЧМТ і внутрішньочерепних крововиливів, гематом у поєднанні з поліморфізмом -675 5G/4G [182, 188].

На закінчення, треба відмітити, що доказова база причетності генетичних варіацій SNP PAI-1, а особливо 4G/5G поліморфізму в позиції -675, до перебігу захворювань і ЧМТ із розвитком вторинних тромбоеморагічних ускладнень виглядає доволі суперечливою та дискутабельною. Можливо, ця розбіжність обумовлена відмінністю чинників модифікації або різними дослідними проектами та підходами до їх реалізації. Але одночасно треба пам'ятати про велику кількість пацієнтів, які потребують специфічної діагностики та лікування у тих випадках, де є клінічне обґрунтування розвитку ускладнень, обумовлених SNP PAI-1. На нашу думку, недостатньо досліджено перебіг ЧМТ у хворих із SNP PAI-1 -675 4G/5G, враховуючи доведений зв'язок вказаного поліморфізму із розвитком вторинних тромбоеморагічних ускладнень у пацієнтів. Особливе зацікавлення викликає дослідження впливу наявності 4G алеля в генотипах поліморфізму, що планується досліджувати, і його зв'язок зі змінами клінічного перебігу ЧМТ, зрушеннями в системі гемостазу та розвитком вторинних тромбоеморагічних уражень ГМ у хворих із ЧМТ. Відповідно до зафіксованих змін доцільно було б розробити комплекс діагностичних і профілактичних заходів з метою попередження виникнення вторинних ускладнень, що покращило б прогноз перебігу і наслідків ЧМТ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика спостережень

Дослідження засноване на вивченні 200 спостережень хворих із ЧМТ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у нейрохірургічному відділенні Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» у 2011–2013 роках і 95 осіб групи контролю.

Розподіл хворих, формулювання діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показів до хірургічного втручання проводили відповідно до Наказу МОЗ України № 380 від 25.04.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія» [39], також використовували «Рекомендації по веденню пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою» (Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, The Congress of Neurological Surgeons, 2007) [57]. Дослідження було схвалено місцевим етичним комітетом медичного інституту Сумського державного університету. На початку дослідження хворому або рідним обов'язково було запропоновано взяти участь, кожний пацієнт або його представник давав письмову згоду. Всі пацієнти пройшли повний обсяг клінічних обстежень. Проводилось детальне вивчення медичних карт стаціонарних хворих. Всі пацієнти були госпіталізовані за екстреними показаннями. Оцінювався перебіг ЧМТ у хворого в динаміці дослідження. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносились усі дані дослідження. На основі карт була створена комп'ютерна база даних.

У дослідження включались пацієнти із клінічними ознаками гострої ізолюваної ЧМТ, що перебували на стаціонарному лікуванні і були госпіталізовані протягом перших трьох діб після отримання травми.

Критеріями не включення були наступні: відмова пацієнта (або його представника) брати участь у дослідженні, вік хворого (менше 21 року та старше 59 років), виражена супутня патологія (захворювання серцево-судинної системи, нирок, печінки в стадії декомпенсації), ознаки порушення мозкового кровообігу в анамнезі, вроджені або набуті аномалії системи гемостазу, рівень свідомості та тяжкість травми нижче 5 балів за ШКГ (критичний стан хворого, ознаки смерті ГМ), наявність судинної патології ГМ, ізольовані оболонкові гематоми без ознак забою ГМ, що було обумовлено виключенням впливу на значимість результатів дослідження.

Для вирішення поставлених завдань дослідження усіх хворих було розподілено на дві групи відповідно до оцінки свідомості та тяжкості травми за ШКГ під час госпіталізації. Першу групу (81 хворий — 40,5%) склали постраждалі з ЛЧМТ — струсом ГМ та забоєм ГМ легкого ступеня. До другої групи (ТЧМТ) було відібрано 119 хворих (59,5%) із забоєм ГМ тяжкого ступеню з або без стиснення ГМ.

Задля формування третьої групи було обстежено 95 практично здорових добровольців, які увійшли до контрольної групи, що проходили профілактичне обстеження на базі Сумської міської клінічної поліклініки №3, з середнім віком $40 \pm 1,2$ ($\sigma=11,7$) років. Жінок було 50 (52,6%), чоловіків відповідно — 45 (47,4%).

У контрольній групі та серед хворих із ЧМТ проводилось дослідження -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 із наступним аналізом та порівнянням його розповсюдженості.

Серед хворих чоловіків було 167 (83,5%), жінок — 33 (16,5%). Середній вік хворих із ЧМТ складав $39 \pm 0,81$ ($\sigma=11,5$) років. Більшість хворих (133 пацієнти — 66,5%) була у молодому та зрілому віці (21–44 роки), 67 (33,5%) пацієнтів — у середньому віці (45–59 років).

У групі хворих із ЛЧМТ чоловіків було 60 (74,1%), жінок — 21 (25,9%). Віком 21–44 роки було 60 (74,1%) пацієнтів, 45–59 років — 21 (25,9%).

У групі хворих із ТЧМТ чоловіків було 107 (89,9%), жінок — 12 (10,1%). У молодому та зрілому віці перебували 73 (61,3%) хворих, у середньому — 46 (38,7%).

37 (18,5%) хворих, всі із ТЧМТ, були прооперовані протягом першої доби перебування у стаціонарі, повторних хірургічних втручань не було.

Показами до проведення невідкладного хірургічного видалення травматичних епідуральних гематом (ТЕГ) або травматичних субдуральних гематом (ТСГ) були:

1. клінічні ознаки стиснення ГМ хоча б за одним із критеріїв: вогнищевим, загально мозковим, дислокаційним;
2. повторне порушення чи погіршення свідомості при наявності світлого проміжку;
3. об'єм ТЕГ (за даними КТ) >50 мл для супратенторіальних або товщина більше 1,5 см незалежно від клінічної фази, в тому числі при асимптомних ТЕГ;
4. наявність хоча б однієї ознаки за комп'ютерно-томографічним (КТ) дослідженням: латеральне зміщення серединних структур > 5 мм, деформація базальних цистерн, грубе стиснення гомолатерального бокового шлуночка із дислокаційною контрлатеральною гідроцефалією незалежно від розмірів та локалізації ТЕГ/ТСГ.

Діагностику, визначення показань до хірургічного видалення ТЕГ/ТСГ та направлення хворого в операційну були проведені в перші 3 години з моменту госпіталізації.

Всім 37 прооперованим хворим було виконано декомпресійну резекційну трепанацію черепа із видаленням гематоми та зупинкою кровотечі.

Хворі були госпіталізовані до стаціонару відразу ж або у перші 3 доби після отримання ЧМТ: так, більшість хворих основних груп (159 осіб — 79,5%) було госпіталізовано до стаціонару в ранні терміни (до 24-х годин) після травми (54 (66,7%) із I групи і 96 (80,7%) — II). Більш пізні терміни

госпіталізації хворих частіше були обумовлені відносно задовільним загальним станом постраждалого в перші години після одержання травми. Наступне погіршення стану було причиною звернення до лікаря і госпіталізації хворих (27 (33,3%) пацієнтів I групи і 23 (19,3% — II).

51 (63%) пацієнт із I групи одужав, а 30 (37%) були виписані з покращенням.

У II групі померло 17 (14,3%) хворих (8,5% від усіх хворих із ЧМТ), покращення зафіксовано у 102 (85,7%) пацієнтів.

2.2. Методи дослідження та обстеження пацієнтів із черепно-мозковою травмою

Усім хворим проводилося комплексне обстеження — загальноклінічне, рентгенологічне з нейровізуалізацією, лабораторне, генетичне з подальшою статистичною обробкою результатів дослідження, також огляд лікарів-консультантів.

Загальноклінічне дослідження включало в себе вивчення анамнестичних даних, соматичний та неврологічний огляд у динаміці.

Неврологічне дослідження з визначенням патологічної неврологічної симптоматики проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [60, 61]. Загально мозкова симптоматика (ЗС) та менінгеальна симптоматика включала: короткочасну втрату свідомості після травми, амнезію, головний біль, нудоту, одно- або кількаразову блювоту, симптоми Седана та Гуревича-Мана, порушення психіки, симптом Керніга та ригідність потиличних м'язів. Під час статистичного аналізу враховували наявність або відсутність, час регресу клінічних проявів ЗС або менінгеальної симптоматики у хворих на 1-у, 3-ю, 7-у та 14-у добу дослідження.

Спостерігали мікровогнищеву неврологічну симптоматику, а саме: легку, минущу анізокорію, асиметрію м'язів обличчя, ністагм, зниження рогівкових рефлексів, слабкість конвергенції, послаблення або посилення

сухожилкових рефлексів, зниження черевних рефлексів, м'язову гіпотонію, атаксію, симптом Маринеску-Радовичі. Поряд з цим спостерігали за динамікою виразної вогнищевої симптоматики (ВС), що визначалася локалізацією вогнища забою (зіничні та окорухові порушення, парези кінцівок, розлади чутливості, мовлення, судомні напади, транзиторні, нетривкі порушення вітальних функцій (браді- або тахікардія, підвищення артеріального тиску, тахіпноє), тощо. Під час статистичної обробки даних враховували наявність або відсутність, терміни регресу клініко-неврологічних проявів ВС у хворих на 1-у, 3-ю, 7-у та 14-у добу дослідження.

Результати лікування оцінювали за допомогою модифікованої ШНГ під час закінчення дослідження на 14 добу (за В. Jennett, M. Bond, 1975 — у модифікації В.В. Щедренюк, 2013). Наслідки розподіляли на сприятливі (4 бали — помірні порушення життєдіяльності, 5 балів — гарне відновлення) та несприятливі (1 — смерть, 2 — стійкий вегетативний стан, 3 — тяжкі порушення життєдіяльності) повному одужанню пацієнта. Відповідно, вважали результат лікування позитивним за наявності 4–5 балів, негативним — 1–3 балів.

Фіксували стовбурову симптоматику (СС): плаваючі рухи очних яблук, парез погляду, тонічний множинний ністагм, порушення ковтання, двосторонній мідріаз або міоз, дивергенція очей по горизонтальній або вертикальній осі, мінливий м'язовий тонус, децеребраційну ригідність, пригнічення, або іритацию, сухожилкових рефлексів і рефлексів зі слизових і шкірних покривів, двосторонні патологічні рефлекси, альтернуючі синдроми, порушення вітальних функцій (порушення серцевого ритму, дихання, лабільність артеріального тиску), тощо. Для оцінки змін СС у хворих під час дослідження використовували Піттсбургську шкалу оцінки стану функції стовбура мозку (за G. Teasdale, P. Safar і співавт., 1984):

1. наявність корнеального рефлексу (ні — 1 бал, так — 2 бали);
2. наявність окоцефалічного феномену «голови і очей ляльки» або оковестибулярного (холодового) рефлексу (1–2 бали);

3. реакція правої зіниці на світло (1–2 бали);
4. реакція лівої зіниці на світло (1–2 бали);
5. наявність блювального або кашлевого рефлексу (1–2 бали);
6. рефлекс з трахеї (1–2 бали).

Гарним вважали результат у 15 балів, незадовільним — 6 балів.

Враховуючи зв'язок ожиріння із підвищенням вмісту PAI-1 плазми крові, що обумовлено метаболічними (зокрема дисліпідемія), ендокринними, дієтичними чинниками і зміною фізичної активності, які безпосередньо впливають на регуляцію концентрації PAI-1, нами було досліджено зв'язок маси тіла зі змінами вмісту PAI-1 плазми крові у хворих із ЧМТ і осіб контрольної групи.

Для цього під час антропометричного обстеження визначали масу тіла та зріст із обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) у $\text{кг}/\text{м}^2$ за формулою Кетле: $\text{маса тіла (кг)}/\text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Значення ІМТ від 18 до $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ розцінювали як нормальну масу тіла, ІМТ від 25 до $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ — як надлишкову, ІМТ вищий $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ — як ожиріння. Вимірювали об'єм талії (ОТ — на рівні пупка) і об'єм стегон (ОС — на рівні вертлюгів стегнової кістки) із подальшим розрахунком коефіцієнта централізації жиру (КЦЖ), як співвідношення ОТ/ОС.

Було встановлено вісцеральне ожиріння відповідно до критеріїв, коли $\text{ІМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, КЦЖ для чоловіків $> 0,9$, для жінок $> 0,85$ (International Diabetes Federation, 2005). У 130 (65%) пацієнтів спостерігали нормальну масу тіла, зайву масу тіла — у 32 (16%), ожиріння — у 38 (19%) (табл. 2.1.1), одночасно КЦЖ був підвищений у 55 (27,5%) хворих (табл. 2.1.2).

Таблиця 2.1.1

ІМТ у хворих із ЧМТ і в групі контролю

Група \ ІМТ (кг/м ²)	Норма (18,5–24,9)		Зайва або надлишкова маса тіла (25–29,9)		Ожиріння (≥ 30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	49	60,5	17	21,0	15	18,5
II	81	68,1	15	12,6	23	19,3
Контроль	70	73,7	11	11,6	14	14,7

Таблиця 2.1.2

КЦЖ у хворих із ЧМТ і в групі контролю

Група \ КЦЖ	Норма		Підвищений	
	абс.	%	абс.	%
I	50	61,7	31	38,3
II	95	79,8	24	20,2
Контроль	77	81,1	18	18,9

Застосовували сучасний метод нейровізуалізації — КТ дослідження ГМ. Визначали прямі (зміна щільності тканин ГМ) та опосередковані (компресія шлуночкової системи, дислокація серединних структур) ознаки ЧМТ. КТ дослідження проводили за допомогою комп'ютерного томографа Siemens Somatom Emotion 6 (model: 3815490K1517, serial #: 43001-44799), режим сканування спіральний, товщина зрізу 1–3 мм, ефективна доза опромінення — 2,0–2,5 мЗв, сканування проводилось у аксіальній проекції з наступною мультипланарною реконструкцією за допомогою робочої станції Leonardo і обробкою пакетом програм Singo в динаміці у хворих II групи (I дослідження — протягом перших трьох діб після отримання ЧМТ, II — протягом другого тижня перебування в клініці, III — після 14-ї доби до

моменту виписки), а у хворих I групи — тільки один раз на початку лікування для виключення ТЧМТ. Об'єм патологічного вогнища, який використовували для аналізу, розраховувався як добуток трьох максимальних розмірів вогнища, виміряних у взаємно перпендикулярних площинах. Під час аналізу даних КТ також враховували наявність чи відсутність вторинного ішемічного ураження тканин ГМ, що виникало в процесі перебування в стаціонарі, у вигляді специфічних клиновидних зон зниженої денситометричної щільності (15–20 одиниць Хаунсфілда), прилеглих до деструктивно змінених ділянок речовини мозку (за Т.А. Скоромець, 2002).

Клініко-лабораторне дослідження включало: визначення групи крові та резус-фактора, загальний аналіз крові та сечі, аналіз крові на кількість глюкози, вміст алкоголю, біохімічний аналіз крові, показники системи гемостазу: АЧТР, ПТІ, концентрація РАІ-1 плазми крові, вміст тромбоцитів крові, толерантність плазми до гепарину (ТПГ), активований час рекальцифікації (АЧР) плазми крові, ФА за часом лізису еуглобулінового згортку, фібриноген плазми (ФП) крові.

Виконання клінічних аналізів і показників системи гемостазу проводилось в умовах сертифікованої клініко-діагностичної лабораторії КЗ Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» (м. Суми, вул. Троїцька, 48), яка акредитована відповідно до вимог ДСТУ ISO/IEC 003608 : 2013 за допомогою загальноприйнятих методів, що викладені в роботах В. В. Долгова (2005), З. С. Баркагана (2001, 2005), В. В. Меньшикова (1987) і А. А. Козлова (2011, 2013) [2, 5, 17, 29, 48, 49, 63].

Визначення вмісту тромбоцитів у крові проводили за допомогою уніфікованого методу підрахунку в камері. Принцип полягав у підрахунку тромбоцитів у 1 л (із урахуванням розведення) крові і об'єму квадрата лічильної сітки із застосуванням фазово-контрастного приладу для контрастування тромбоцитів.

Вміст тромбоцитів крові в нормі становить $180 — 320 \cdot 10^9 / \text{л}$.

Визначення ПТТ проводили за принципом, що полягав у вимірюванні часу зсідання плазми крові в присутності тканинного тромбoplastину та кальцію хлористого, використовували напівавтоматичний коагулометр “Steellex” LG-PABER-1 (Китай).

В нормі ПТТ має бути 93 — 107%.

Визначення АЧТР проводили на напівавтоматичному коагулометри “Steellex” LG-PABER-1 (Китай) за наступним принципом: до досліджуваного зразку цитратної плазми додавали АЧТЧ-реагент (елагова кислота та фосфоліпиди), активацію процесу коагуляції здійснювали додаванням іонів кальцію (CaCl_2). Час, необхідний для утворення згортку — АЧТЧ. Ступінь подовження пропорційна тяжкості дефіциту одного з факторів чи сукупним дефіцитом усіх факторів.

АЧТЧ здорової людини складає 24 — 36 секунд.

У визначення ТПГ керувалися принципом, що толерантність — це стійкість плазми до дії гепарину, певні значення концентрації якого змінюють час рекальцифікації плазми.

ТПГ крові здорових людей складає 11–16 хвилин.

Проведення визначення АЧР плазми ґрунтувалося на принципі визначення часу згортання плазми при додаванні до неї оптимальної кількості хлористого кальцію.

Плазма крові здорових людей при додаванні до неї оптимальної кількості розчину хлористого кальцію згортається протягом 60–120 секунд.

Визначення фібриногену плазми (ФП). Принцип методики полягає в тому, що кількісне визначення фібриногену здійснювалося по Клаусу, яке включає у себе вимірювання часу згортання розведеної плазми після додавання тромбіну. При високих концентраціях тромбіну (100 IU/ml) і низькій концентрації фібриногену, вміст фібриногену прямо пропорційний часу згортання з нанесенням калібровки на логарифмічний міліметровий папір.

Нормальна величина вмісту фібриногену у плазмі крові здорової людини — 2,0–4,0 г/л

Визначення ФА проводили за допомогою напівавтоматичного коагулометра “Steellex” LG-PABER-1 (Китай) методом лізису еуглобулінів плазми за методикою, в основі якої був принцип заснований на визначенні часу лізису згортку, отриманого з еуглобулінової фракції плазми.

Нормальна величина ФА плазми крові здорових людей складає 180–260 хвилин.

Визначення інгібітора активатора плазміногену 1 типу (РАІ-1) проводилось в умовах сертифікованої клініко-діагностичної лабораторії ПП «Флоріс - С» (м. Суми, вул. Чехова, 2), яка акредитована відповідно до вимог ДСТУ ISO/IEC 001415 : 2009.

Для визначення кількості РАІ-1 використовували імуноферментний набір «РАІ-1 Antigen ELISA Kit» (Виробник: Technoclone (Austria), № ТС 12075, методика 06/2010) і аналізатор-фотометр імуноферментний «ImmunoChem-2100».

Матеріали: мікропланшет, що складається з 12 стрипів по 8 вічок кожен, покритих моноклональними антитілами до РАІ-1, буфер промивальний, концентрат (100 мл, рН 7,3), що містить детергент, 0,01% мертиолят, буфер для інкубації (рН 7,3, 100 мл) містить стабілізований білок, 0,05% проклін, барвник, ліофілізовані калібрувальні зразки, пронумеровані, ліофілізовані контрольні плазми низького і високого рівнів, кон'югант моноклональних антитіл анти-tРА-ПОХ (з пероксидазою), забарвлений в блакитний колір (0,3 мл), розчин субстрату тетраметилбензидину (12 мл), стоп-розчин (0,45 моль/л сірчана кислота, 12 мл), адгезивна плівка для заклеювання стрипів (2 шт.), дистильована вода, пробірки для розведення стандартів і зразків, мірні циліндри (1л), мікропіпетки змінного об'єму (10, 100 і 1000 мкл), змінні піпетки (1000 мкл), багатоканальні піпетки (100–200 мкл) із наконечниками до них, пристрій для автоматичного промивання

мікропланшету, мікропланшетний рідер із довжиною хвилі 450 нм і довжиною хвилі порівняння — 620 нм, інкубатор на 37 °С.

Процедура проведення аналізу

Підготовка зразків: матеріал зразків — плазма крові. Використовували комерційні пробірки, що містили стабілізуючий агент (ЕДТА). Плазму центрифугували 15 хвилин зі швидкістю не менше 2500 g (DIN 58905). Для більш тривалого зберігання зразки заморожували негайно після центрифугування. Заморожені при -20 °С зразки були стабільні 6 місяців.

Підготовка реагенту: всі компоненти набору і зразки бралися при досяганні кімнатної температури. Далі готувався буфера для промивок: розбавляли 1 частину (за об'ємом) концентрату буфера для промивок 9 частинами (за об'ємом) дистильованої води (1+9). Добре перемішували. Нумерували стріпи водостійким маркером, на той випадок, якщо стріпи випадково випадуть з рамки-утримувача під час тестування. Калібратори і контрольні плазми розчиняли у 500 мкл дистильованої води і перемішували через 10 секунд після розведення протягом 15 хвилин на вортексі. Приготування робочого розчину кон'юганту (1+50): 1 частина кон'юганту розбавляється 50 частинами (за об'ємом) інкубаційного буфера.

Для аналізу в одному стріпі (8 лунок) розводили 20 мкл кон'юганту в 1000 мкл інкубаційного буфера.

Процедуру проведення аналізу представлено в табл. 2.1.3.

Розрахунок результатів

Побудову калібрувальної кривої проводили наступним чином: вісь Х — концентрація антигену РАІ-1 нг/мл, вісь Y — оптична щільність. Побудова проводилася в лінійній системі координат, крива будувалася від точки до точки, або за рівнянням лінійної регресії.

Діапазон нормальних значень РАІ-1 був визначений як 7-43 нг/мл. Цей аналіз вимірював вільний, комплексний і латентний РАІ-1 і не піддавався впливу інших інгібіторів активатора плазміногену.

Процедура проведення аналізу інгібітора активатора плазміногену 1 типу

Інкубація зразків (див. опис 1, 2)	внесіть калібратори, контрольні плазми і зразки в лунки, додайте інкубаційний буфер, закрийте стріпи, що тестуються, плівкою	25 мкл 75 мкл
	інкубують при температурі 37 °С	60 хвилин
Інкубація кон'юганту (див. опис 1, 2)	витрусіть вміст з лунок, внесіть розведений кон'югант, закрийте стріпи, що тестуються, плівкою	100 мкл
	інкубують при температурі 37 °С	60 хвилин
Промивка (див. опис 1, 3, 4)	буфер для промивок	3 x 200 мкл
Реакція з субстратом (див. опис 1, 2)	внесіть розчин субстрату в лунки, закрийте стріпи, що тестуються, плівкою інкубують при кімнатній температурі (20–25 °С)	100 мкл 10 хвилин
Зупинка реакції (див. опис 1, 2)	внесіть стоп-розчин в лунки	100 мкл
Вимірювання (див. опис 5)	мікропланшетний ІФА аналізатор, 450 нм	струшувати 10 секунд, виміряти не пізніше, як через 10 хвилин після внесення стоп-розчину

2.3. Метод визначення -675 4G/5G алельного поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

Венозну кров у хворих із ЧМТ та добровольців набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) в якості антикоагулянту ("Sarstedt", Німеччина), заморожували та зберігали при температурі -20°С.

1. Виділення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з лейкоцитів цільної крові

ДНК виділяли з цільної крові із використанням наборів «DIAtom DNA Prep 100» («Isogene», Росія). Використаний метод базується на використанні лізуючого реагенту із гуанідинізоціонатом, який призначений для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, а також для денатурації клітинних нуклеаз. У присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на *NucleoSTM*-сорбенті, потім легко відмивається від білків та солей спиртовим розчином. Згодом ДНК екстрагують із сорбента та переносять у стерильні вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції. Набір дозволяє виділяти із свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну ДНК (40–50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти ($OD_{260/280 \text{ нм}}$ 1,6–2,0). Вихід чистої ДНК з 100 мкл цільної крові становить 3–5 мкг. У процесі виділення ДНК ми дотримувалися рекомендацій, наведених у комерційному наборі, та проводили маніпуляції згідно наступного протоколу.

2. Протокол виділення ДНК

1. У пробірку об'ємом 1,5 мл внести 100 мкл цільної венозної крові та додати 400 мкл лізуючого розчину. Перемішували вміст пробірок обертанням 10 разів.
2. Термостатування суміші 5 хв. при температурі 65°C.
3. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5000 об./хв. та додавання ретельно збовтаної на вортексі 20 мкл суспензії сорбенту *NucleoSTM*.
4. Перемішування проб протягом 10 хв.
5. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5000 об./хв. та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту.
6. Додавання 200 мкл лізуючого розчину, ретельне перемішування на вортексі до гомогенного стану.

7. Додавання 1 мл сольового розчину та перемішування пробірок 10 разів.
 8. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5000 об./хв. та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.
 9. Додавання 1 мл сольового розчину та перемішування пробірок на вортексі до гомогенного стану.
 10. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5000 об./хв. та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.
 11. Повторне виконання положень 9 та 10 протоколу.
 12. Висушування осаду при температурі 65°C протягом 5 хв.
 13. Додавання в пробірки 50 мкл ЕкстраГену™ при постійному перемішуванні останнього розчину.
 14. Суспензування вмісту пробірок на вортексі до отримання гомогенної суспензії та термостатування при температурі 65°C протягом 5 хв.
 15. Суспензування вмісту пробірок та центрифугування протягом 1 хв. при 10000 об./хв.
 16. Перенесення супернатанту до мікропробірок та зберігання при температурі -20°C.
3. Визначення алельного поліморфізму промотору гена PAI-1 (4G/5G).
Визначення -675 4G/5G (rs 1799768) алельного поліморфізму промотора гена PAI-1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) за С. J. Doggen та співавторів (1999) із модифікаціями G. Balta (2002) [93, 215]. Для цього ампліфікували ділянку промотора вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) — 5' GCC CTC AGG GGC ACA GAG AGA GTC TGG CCA 3' і зворотного (antisense) — 5' GCA ATG

CAG CCA GCC ACG TG 3'. Праймери було синтезовано фірмою "Metabion" (Німеччина). Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,5 Од Таq-полімерази ("Thermo Scientific", США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Ампліфікація фрагмента промотору складалася з 30 циклів: денатурація – 94°C (50 сек.), гібридизація праймерів — 58°C (1 хв.) і елонгація — 72°C (1 хв.). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 55°C протягом 10 годин з 1 Од відповідної рестриктази Bsl I ("Thermo Scientific", США) у буфері Tango такого складу: 33 мМ трис-ацетату (рН 7,9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,0% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія). Генотип 4G/4G відповідав фрагментам 107 і 56 п.н., 4G/5G — 107, 74, 56, 34 п.н., 5G/5G — 74, 56, 34 п.н.

2.4. Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили з використанням програми SPSS-17 на персональному комп'ютері відповідно до загальноприйнятих методик [56].

Описовий аналіз змінних, що відносяться до номінальної та порядкової шкал, передбачав побудову таблиць, в яких частоти величин відтворювали в абсолютних одиницях і у відсотках.

Для змінних інтервальної (кількісної) шкали, що підпорядковувалися нормальному розподілу величин, визначали середню арифметичну

варіаційного ряду (M), а також розраховували середню похибку середньої арифметичної (m) і стандартне відхилення (σ).

Відповідно до вимог ГОСТ 11.006-74 перед перевіркою статистичних гіпотез проводили аналіз нормальності розподілу величин у вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критеріїв Уїлкі-Хана-Шапіро, Ліллієфорса та Колмогорова-Смірнова, що реалізовані у програмі SPSS-17.

Для порівняння незалежних вибірок за окремими змінними (номінальні та порядкові) з невеликою кількістю категорій, використовували таблиці спряженості та розраховували χ^2 Пірсона. Що стосується порівняння середніх величин двох незалежних вибірок при нормальному розподілі, то використовували розрахунок за допомогою критерію Стюдента (t). Для дослідження значущості відмінностей між середніми значеннями декількох груп даних (групи з різними генотипами) використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA — analysis of variance) із критерієм Фішера (F). Відмінність вважали значущою, якщо значущість випадкової різниці не перевищувала 0,05 ($p < 0,05$).

Наявність зв'язків між двома змінними (двовірний аналіз) вивчали, застосовуючи таблиці спряженості і критерій χ^2 Пірсона (для номінальної і порядкової шкал з невеликим числом категорій). Для змінних з інтервальною і з номінальною шкалою розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона. Якщо ж хоча б одна з двох змінних мала порядкову шкалу або не була нормально розподіленою, то застосовувалася методика рангової кореляції за Спірманом.

Для вивчення характеру (виду) зв'язків між двома (двовірний аналіз) або кількома (багатомірний аналіз) змінними, з яких одна (одні) — залежна, а друга (інші) — незалежні, використовували методи регресійного і дисперсійного аналізу.

Регресійний аналіз служив для визначення виду зв'язку між змінними і давав можливість прогнозувати значення однієї (залежної) змінної залежно від значення другої (незалежної). Ми застосовували метод логістичної

регресії для оцінки впливу внутрішніх і зовнішніх чинників на ризик розвитку ускладнень.

Аналіз взаємодії факторів внутрішнього і зовнішнього середовища проводили шляхом порівняння величин відношення шансів (Odds Ratio, OR), розрахованих для окремих груп.

Для об'єктивного з'ясування того, чи є відмінності між статистичними показниками та їхній зв'язок (кореляція) випадковими або ні, застосовували показник імовірності похибки p . Статистично значимими вважали тільки ті випадки, коли величина p була меншою за 0,05 ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3
ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ ГЕНОТИПІВ ЗА -675 4G/5G
ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА
ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ, МАСИ ТІЛА ТА
РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

3.1. Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу у хворих із черепно-мозковою травмою і в групі контролю

Частоту генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ і в групі контролю, а також перевірку відповідності розподілу основного та мінорного алелів рівновазі Харді-Вайнберга наведено в табл. 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Частота алельних варіантів і алелів -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 у хворих із ЧМТ і в групі контролю

Алелі та генотипи		Хворі		Контроль		Всього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генотип	4G/4G	51	25,5	27	28,4	78	26,44
	4G/5G	88	44	49	51,6	137	46,44
	5G/5G	61	30,5	19	20,0	80	27,12
Алель	4G	190	47,5	103	54,2		
	5G	210	52,5	87	45,8		
		$\chi^2=2,32, p=0,13$					

Примітка. 1) χ^2 і p відображають відхилення в групі від рівноваги Харді-Вайнберга.

Як випливає з наведених даних дослідження нашої виборки, розподіл алелів і генотипів у групах порівняння не мав статистично значущих

відхилень від очікуваних за генетико-популяційним законом величин ($p > 0,05$).

Отримані результати вивчення розподілу алельних варіантів гена PAI-1 за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ЧМТ, а також у групі контролю, наведено в табл. 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в групах порівняння

ЧМТ \ Генотип	4G/4G		4G/5G		5G/5G		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	22	7,5	33	11,2	26	8,8	81	27,5
II група	29	9,8	55	18,6	35	11,9	119	40,3
Контроль	27	9,2	49	16,6	19	6,4	95	32,2
Всього	78	26,5	137	46,4	80	27,1	295	100

Таким чином, відмінності в розподілі варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у групах хворих із ЧМТ і в групі здорових осіб виявилися статистично незначущі за χ^2 -критерієм Пірсона ($\chi^2=4,21$, $p=0,379$).

Порівняння частоти різних варіантів поліморфізму, що досліджували, у групах хворих із ЧМТ і в контрольній групі дало такі результати: 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% відповідно, а в контрольній групі — 28,4, 51,6 і 20% (рис. 3.1.1).

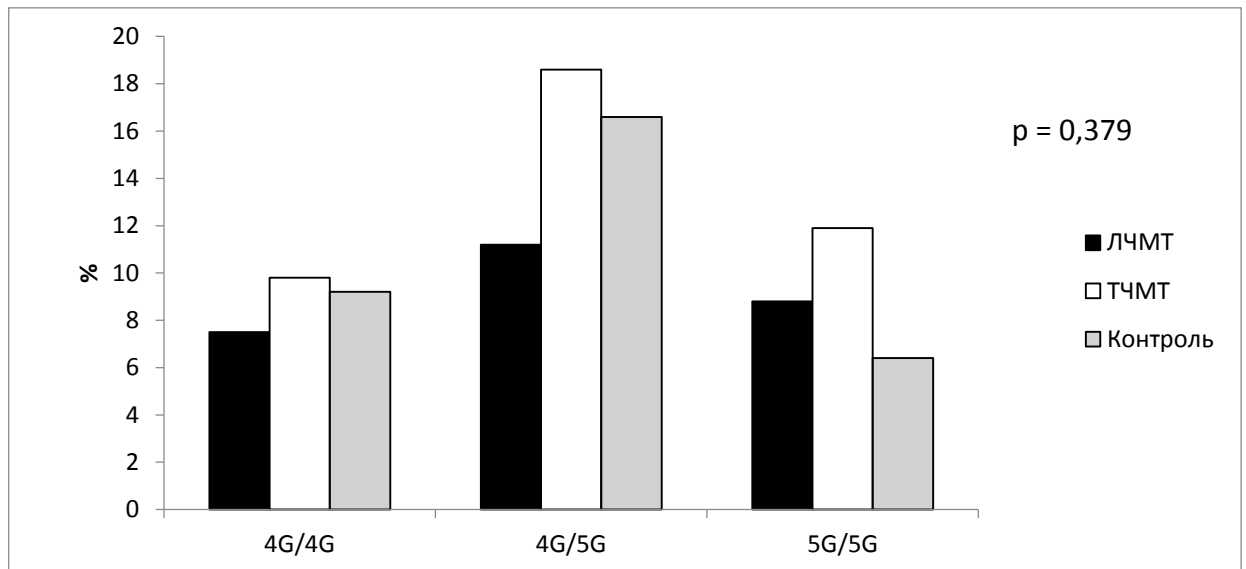


Рис. 3.1.1. Частота алельних варіантів гена PAI-1 за -675 4G/5G поліморфізмом у хворих I групи (чорні стовпчики), II групи (білі стовпчики) і в контрольній групі (сірі стовпчики). P — статистична значимість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона.

Таким чином, результати вивчення частоти розподілу генотипів і алельних варіантів гена PAI-1 за -675 4G/5G поліморфізмом у хворих із ЧМТ і в групі контролю виявилися статистично незначущими. Встановлено, що розподіл основного та мінорного алелів у досліджуваних групах відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

3.2. Аналіз розподілу генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу залежно від статі

Нами було проаналізовано розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 залежно від статі у групах порівняння. Розподіл частот алельних варіантів за поліморфізмом, що вивчався, в осіб різної статі у групах порівняння подано у табл. 3.3.

Таблиця 3.2.1

**Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1
залежно від статі**

Генотип	Жінки (n)			Чоловіки (n)		
	I група (n=21)	II група (n=12)	Контроль (n=50)	I група (n=60)	II група (n=107)	Контроль (n=45)
4G/4G	5	5	8	17	24	19
4G/5G	8	3	29	25	52	20
5G/5G	8	4	13	18	31	6
	p ₁ =0,785			p ₂ =0,222		

Примітка. 1) p₁ — значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і хворими з ЧМТ у осіб жіночої статі; 2) p₂ — значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і хворими з ЧМТ у чоловіків.

Як видно з наведених даних, частота різних алельних варіантів гена PAI-1 за -675 4G/5G поліморфізмом істотно не відрізняється у хворих із ЧМТ та осіб контрольної групи, якщо порівнювати окремо жінок і чоловіків.

Співвідношення різних варіантів генотипу (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) в осіб жіночої статі з ЧМТ становило в I групі: 24%, 38%, 38%, у II — 41,7%, 25%, 33,3% відповідно, а в групі контролю — 16%, 58%, 26% (p=0,162).

Було проаналізовано співвідношення різних варіантів генотипу (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) у чоловіків із ЧМТ, яке в I групі становило: 28,3%, 41,7%, 30%, у II — 22,4%, 48,6%, 29% відповідно, а в групі контролю — 42,2%, 44,4%, 13,4% (p=0,08).

Порівняння даних про частоту варіантів -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 у жінок і чоловіків із ЧМТ свідчить про відсутність статистично значимих відмінностей між особами жіночої (p₁=0,785) і чоловічої (p₂=0,222) статі. У жодній із груп, утворених з урахуванням генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, різниця у розподілі осіб з різними поліморфними варіантами гена була незначущою (p=0,485).

Таким чином, в досліджуваній нами виборці не було виявлено гендерних відмінностей щодо розподілу генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

3.3. Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу залежно від маси тіла

Зважаючи на дані літератури [175, 203] щодо зв'язку вмісту PAI-1 плазми крові із масою тіла, а саме — із наявністю ожиріння, нами було проаналізовано розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 залежно від показників ІМТ і КЦЖ. По-перше, ми вивчили розподіл осіб жіночої і чоловічої статі досліджуваних груп за ІМТ (табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Розподіл хворих із ЧМТ і групи контролю за статтю залежно від ІМТ (кг/м²)

Група	Стать	ІМТ = 18,5–24,9 (n=200)	ІМТ = 25–29,9 (n=43)	ІМТ ≥ 30 (n=52)
І	жінки, n=21	11	6	4
	чоловіки, n=60	38	11	11
ІІ	жінки, n=12	11	0	1
	чоловіки, n=107	70	15	22
Контроль	жінки, n=50	38	8	4
	чоловіки, n=45	32	3	10
		p ₁ = 0,0001	p ₂ = 0,0001	p ₃ = 0,088

Примітка. 1) p₁ — значимість відмінностей гендерного розподілу у осіб із нормальною масою тіла; 2) p₂ — значимість відмінностей гендерного розподілу в осіб із зайвою масою тіла; 3) p₃ — значимість відмінностей гендерного розподілу в осіб із ожирінням.

Розподіл досліджуваних осіб за статтю залежно від ІМТ значуще відрізнявся в групах із нормальною та підвищеною масою тіла ($p < 0,05$) та не відрізнявся у осіб із ожирінням ($p > 0,05$).

Надалі ми проаналізували розподіл осіб досліджуваних груп за ІМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Розподіл осіб різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ і в контрольній групі залежно від ІМТ (кг/м²)

Генотип	ІМТ = 18,5–24,9 (n)			ІМТ = 25–29,9 (n)			ІМТ \geq 30 (n)		
	I група	II група	конт- роль	I група	II група	конт- роль	I група	II група	конт- роль
4G/4G	12	17	18	6	4	3	4	8	6
4G/5G	21	38	38	6	6	6	6	11	5
5G/5G	15	27	14	5	5	2	6	3	3
	$p_1=0,443$			$p_2=0,845$			$p_3=0,467$		

Примітка. 1) p_1 — значимість відмінностей у розподілі за генотипами між групами контролю і ЧМТ у осіб із нормальною масою тіла; 2) p_2 — значимість відмінностей у розподілі за генотипами між групами контролю і ЧМТ у осіб із зайвою масою тіла; 3) p_3 — значимість відмінностей у розподілі за генотипами між групами контролю і ЧМТ у осіб із ожирінням.

За результатами дослідження було встановлено, що в обстежуваних із нормальною масою тіла генотип 4G/4G зустрічався у 47 (15,9% всіх обстежених), 4G/5G — 97 (32,9%), 5G/5G — 56 (19%) осіб. Розподіл у осіб із зайвою масою тіла за генотипами поліморфізму, що досліджувався, був наступним: 4G/4G — 13 (4,4%), 4G/5G — 18 (6,1%), 5G/5G — 12 (4,1%), у осіб із ожирінням: 4G/4G — 18 (6,1%), 4G/5G — 22 (7,4%), 5G/5G — 12 (4,1%). Розподіл осіб за генотипами досліджуваного поліморфізму залежно від ІМТ виявився не значущим ($p=0,288$).

При порівнянні показників ІМТ у осіб жіночої і чоловічої статі залежно від генотипу досліджуваних за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 було з'ясовано, що у кожній групі (основних і контрольній) як у жінок, так і у чоловіків середні значення вивчених показників істотно не відрізняються ($p > 0,05$), а отже, не залежали від вивчених варіантів генетичного поліморфізму.

Ми проаналізували розподіл осіб жіночої і чоловічої статі досліджуваних груп за КЦЖ (табл. 3.3.3).

Таблиця 3.3.3

Розподіл хворих із ЧМТ і групи контролю за статтю залежно від КЦЖ

Група	Стать	Норма (n=222)	Підвищений (n=73)
I	жінки, n=21	11	10
	чоловіки, n=60	39	21
II	жінки, n=12	11	1
	чоловіки, n=107	84	23
Контроль	жінки, n=50	43	7
	чоловіки, n=45	34	11
		$p_1=0,0001$	$p_2=0,015$

Примітка. 1) p_1 — значимість відмінностей гендерного розподілу у осіб із нормальним КЦЖ; 2) p_2 — значимість відмінностей гендерного розподілу у осіб із підвищеним КЦЖ.

Розподіл досліджуваних осіб за статтю залежно від КЦЖ значуще відрізнявся в групах ($p < 0,05$).

Ми проаналізували розподіл досліджуваних осіб за КЦЖ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 (табл. 3.3.4).

За результатами дослідження було встановлено, що у обстежуваних із нормальним КЦЖ генотип 4G/4G зустрічався у 59 (20% всіх обстежених), 4G/5G — 108 (36,6%), 5G/5G — 66 (22,4%) випадках. Розподіл у осіб із

підвищеним КЦЖ за генотипами поліморфізму, що досліджувався, був наступним: 4G/4G — 19 (6,5%), 4G/5G — 29 (9,8%), 5G/5G — 14 (4,7%).

Розподіл осіб за генотипами досліджуваного поліморфізму в залежності від КЦЖ виявився незначущим ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3.4

Розподіл різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ і в контрольній групі залежно від КЦЖ

Генотип	Норма (n)			Підвищений (n)		
	I група	II група	контроль	I група	II група	контроль
4G/4G	17	22	20	5	7	7
4G/5G	24	42	42	9	13	7
5G/5G	17	34	15	9	1	4
	$p_1=0,204$			$p_2=0,080$		

Примітка. 1) p_1 — значимість відмінностей у розподілі за генотипами між групами контролю і ЧМТ у осіб із нормальною масою тіла; 2) p_2 — значимість відмінностей у розподілі за генотипами між групами контролю і ЧМТ у осіб із зайвою масою тіла.

При порівнянні показників КЦЖ у групах хворих і контролю за статтю залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 було з'ясовано, що у кожній групі, як у жінок, так і у чоловіків, значення вивчених показників істотно не відрізнялися, а отже, не залежали від вивчених варіантів генетичного поліморфізму.

Аналіз розподілу середніх показників ІМТ у досліджуваних групах за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 не виявив значущої різниці, що відображено в табл. 3.3.5.

Таким чином, під час дослідження не було виявлено значущої різниці в розподілі хворих різної статі із ЧМТ і здорових людей за показниками ІМТ і КЦЖ, що підтверджує відсутність зв'язку досліджуваного поліморфізму з масою тіла.

Таблиця 3.3.5

**Показники ІМТ в групах порівняння залежно від варіантів
генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 (M±m)**

Група	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
I	25,2±1,02	24,8±1,12	24,4±0,88	0,148	0,863
II	25,7±0,74	24,3±0,64	22,9±0,52	1,903	0,153
Контроль	24,8±1,12	23,3±0,71	24,5±1,3	0,715	0,492
p ₂	0,090	0,066	0,084		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ і p₂ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (p₁) і t-критерієм Стьюдента (p₂).

3.4. Вивчення кореляційних зв'язків результатів лікування хворих із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

У процесі дослідження було проаналізовано результати лікування хворих залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Було встановлено, що у I групі одужання (повний регрес неврологічної симптоматики із відновленням працездатності) спостерігали у 51 хворого, розподіл за генотипами досліджуваного поліморфізму був наступним: 4G/4G — 13 (16,1% всіх хворих з ЛЧМТ), 4G/5G — 23 (28,4%), 5G/5G — 15 (18,5%). Покращення (наявність стійкого астено-цефалгічного синдрому, порушень офтальмодинаміки зі зниженням працездатності) зафіксовано у 30 хворих: 4G/4G — 9 (11,1%), 4G/5G — 10 (12,3%), 5G/5G — 11 (13,6%). Смертельних випадків не було. За ШНГ у всіх пацієнтів I групи було зафіксовано гарне відновлення — сприятливий повному відновленню результат лікування (5 балів). Розподіл хворих із ЛЧМТ за генотипами -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 і результатами лікування не виявив різниці в розподілі (за критерієм Пірсона: $\chi^2=1,09$, p=0,579).

У II групі повного одужання у хворих не зафіксовано, смертельних випадків було 17, розподіл за генотипами досліджуваного поліморфізму був наступним: 4G/4G — 7 (5,9% всіх хворих з ТЧМТ), 4G/5G — 5 (4,2%), 5G/5G — 5 (4,2%). Покращення було зафіксовано у 102 хворих: 4G/4G — 22 (18,5%), 4G/5G — 50 (42%), 5G/5G — 30 (25,2%). За ШНГ (1–3 бали) несприятливий результат було встановлено у 37 пацієнтів: 4G/4G — 8 (6,7%), 4G/5G — 24 (20,2%), 5G/5G — 5 (4,2%), сприятливий повному одужанню — 82: 4G/4G — 21 (17,6%), 4G/5G — 31 (26,1%), 5G/5G — 30 (25,2%). Нами було виявлено значущу різницю розподілу хворих із ТЧМТ за генотипами -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 і наслідками лікування за ШНГ (за критерієм Пірсона: $\chi^2=8,82$, $p=0,012$). Результати лікування хворих за ШНГ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Результати лікування хворих за ШНГ залежно від ступеня тяжкості ЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1

Генотип	ЧМТ	ШНГ				
		Несприятливий результат		Сприятливий результат		
		абс.	%	абс.	%	
4G/4G	I група	0	0	22	11,0	$\chi^2=7,198$; $p=0,007$
	II група	8	4,0	21	10,5	
4G/5G	I група	0	0	33	16,5	$\chi^2=12,642$; $p = 0,0001$
	II група	17	8,5	38	19,0	
5G/5G	I група	0	0	26	13,0	$\chi^2=4,046$; $p=0,044$
	II група	5	2,5	30	15,0	

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від результатів лікування за ШНГ.

Отримані дані свідчили про те, що наслідки лікування хворих значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Аналіз дослідження зв'язку наслідків лікування з терміном госпіталізації хворих залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено у табл. 3.4.2.

Результати лікування хворих залежно від термінів госпіталізації значуще не відрізнялися у пацієнтів із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Таблиця 3.4.2

Розподіл хворих досліджуваних груп за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 залежно від результатів лікування та термінів госпіталізації

Госпіталізація	ЧМТ	Генотип	Результат						
			Одужання		Смерть		Покращення		
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	
до 24 годин	І група	4G/4G	7	4,6	0	0	8	5,3	$\chi^2=0,82$; $p=0,663$
		4G/5G	13	8,7	0	0	8	5,3	
		5G/5G	10	6,7	0	0	8	5,3	
	II група	4G/4G	0	0	5	3,3	18	12,0	$\chi^2=2,09$; $p=0,339$
		4G/5G	0	0	4	2,7	41	27,3	
		5G/5G	0	0	4	2,7	24	16	
протягом 3-х днів	І група	4G/4G	6	12	0	0	1	2	$\chi^2=1,55$; $p=0,461$
		4G/5G	10	20	0	0	2	4	
		5G/5G	5	10	0	0	3	6	
	II група	4G/4G	0	0	2	4	4	8	$\chi^2=1,49$; $p=0,475$
		4G/5G	0	0	1	2	9	18	
		5G/5G	0	0	1	2	6	12	

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від виходу і термінів госпіталізації.

Аналіз зв'язку результатів виходу з віком хворих залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 представлені у табл. 3.4.3.

Результати лікування хворих залежно від віку значуще не відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Таблиця 3.4.3

Розподіл хворих досліджуваних груп за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 залежно від результатів лікування та віку

Вік (років)	ЧМТ	Генотип	Результат						
			Одужання		Смерть		Покращення		
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	
21–44	I група	4G/4G	12	7,6	0	0	6	3,8	$\chi^2=0,564$; $p=0,754$
		4G/5G	17	10,8	0	0	8	5,0	
		5G/5G	14	8,9	0	0	10	6,4	
	II група	4G/4G	0	0	3	1,9	15	9,6	$\chi^2=1,683$; $p=0,431$
		4G/5G	0	0	3	1,9	44	28,0	
		5G/5G	0	0	3	1,9	22	14,0	
45–59	I група	4G/4G	1	2,3	0	0	3	6,9	$\chi^2=2,77$; $p=0,250$
		4G/5G	6	14,0	0	0	2	4,7	
		5G/5G	1	2,3	0	0	1	2,3	
	II група	4G/4G	0	0	4	9,3	7	16,3	$\chi^2=0,739$; $p=0,691$
		4G/5G	0	0	2	4,7	6	14,0	
		5G/5G	0	0	2	4,7	8	18,6	

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від виходу і віку.

Як впливає з наведених даних проведеного дослідження, розподіл генотипів і алелів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у групах хворих із ЧМТ та у осіб контрольної групи не мав статистично значущих відхилень від очікуваних за генетично-популяційним законом величин ($p>0,05$).

Аналіз частоти генотипів виявив, що за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 різниці у розподілі алельних варіантів гена між хворими із ЧМТ і практично здоровими особами не існує ($p > 0,05$).

Частота різних алельних варіантів гена PAI-1 за -675 4G/5G поліморфізмом істотно не відрізняється у хворих із ЧМТ та осіб контрольної групи, якщо порівнювати окремо жінок ($p = 0,785$) і чоловіків ($p = 0,222$).

Порівняння частоти варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у жінок і чоловіків окремо в контрольній групі та у хворих із ЧМТ свідчить про відсутність статистично значимих відмінностей між особами жіночої і чоловічої статей як серед пацієнтів із ЧМТ, так і в групі контролю ($p > 0,05$). У жодній із груп, утворених з урахуванням генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, різниця у розподілі осіб з різними поліморфними варіантами гена була незначущою.

Таким чином, не було виявлено гендерних відмінностей розподілу генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

При порівнянні показників маси тіла за ІМТ і КЦЖ в осіб жіночої і чоловічої статі залежно від генотипу пацієнтів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 було з'ясовано, що у кожній групі (основних і контрольній) як у жінок, так і у чоловіків середні значення вивчених показників маси тіла істотно не відрізняються між собою, а отже, не залежать від вивчених варіантів генетичного поліморфізму.

Отримані дані свідчили про те, що наслідки лікування хворих за ШНГ значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, більш несприятливі одужанню результати лікування за ШНГ були у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами за досліджуваним поліморфізмом.

Результати лікування хворих залежно від термінів госпіталізації та віку значуще не відрізнялися ($p > 0,05$) у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, але закономірно залежали від тяжкості ЧМТ.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ
У ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД
ГЕНОТИПУ ТА АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ІНГІБІТОРА
АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 ТИПУ

4.1. Вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу і маси тіла

Під час дослідження нами було проаналізовано вміст PAI-1 у плазмі крові пацієнтів із ЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, ІМТ і КЦЖ порівняно з групою контролю.

У табл. 4.1.1 наведено частоту нормальних і підвищених показників PAI-1 у пацієнтів I і II груп, а також групи контролю, що мали різний генотип за -675 4G/5G поліморфізмом гену PAI-1 на 1-у добу перебування в стаціонарі.

Було встановлено, що протягом 1-ї доби у 55 (77,9%) хворих із ЛЧМТ вміст PAI-1 був у 1,98 рази вищий показників групи контролю ($29,6 \pm 1,26$ нг/мл, $p=0,0001$), але нижчий, ніж у всіх 119 пацієнтів із ТЧМТ ($58,5 \pm 2,9$ проти $113,7 \pm 1,19$ нг/мл, $p=0,0001$). Нормальний вміст PAI-1 спостерігали у всіх 26 (32,1%) хворих I групи з генотипом 5G/5G, що відповідало теоретичним узагальненням зміни вмісту PAI-1 плазми крові у хворих із ЧМТ залежно від генотипів за поліморфізмом, що досліджувався.

У 17 хворих, що померли протягом дослідження, середня концентрація PAI-1 плазми крові (нг/мл) була значуще ($F=88,48$, $p=0,0001$) вищою, ніж у всіх інших пацієнтів із ТЧМТ і залежала від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наступним чином: у 7 хворих із генотипом 4G/4G — $123,8 \pm 2,12$, у 5 із 4G/5G генотипом — $123,1 \pm 3,1$, із 5G/5G — $118,3 \pm 5,3$, що

було обумовлено критичним станом пацієнтів відповідно до тяжкості ЧМТ і перенесеного хірургічного втручання (9 хворих було прооперовано).

Таблиця 4.1.1

Показники PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 1-у добу після госпіталізації порівняно з групою контролю

Групи	Генотип	4G/4G		4G/5G		5G/5G	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальний вміст PAI-1 (7,0–43,0 нг/мл)							
I		0	0	0	0	26	32,1
II		0	0	0	0	0	0
Контроль		21	22,1	44	46,3	17	17,9
$\chi^2=51,764$; $p=0,0001$							
Підвищений вміст PAI-1							
I		22	27,2	33	40,7	0	0
II		29	24,4	55	46,2	35	29,4
Контроль		6	6,3	5	5,3	2	2,1
$\chi^2=22,516$; $p=0,0001$							

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від концентрації PAI-1.

Результати дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 1-у добу після госпіталізації у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено у табл. 4.1.2.

Отримані дані свідчать про те, що вміст PAI-1 плазми крові на 1-у добу після госпіталізації у хворих із ТЧМТ були найвищими і суттєво не відрізнявся у носіїв із різними генотипами досліджуваного поліморфізму в середині групи та між собою ($p=0,138$). У всіх пацієнтів, крім хворих I групи з 5G/5G генотипом, вміст показників PAI-1 був вищим за показники групи

контролю ($29,6 \pm 1,26$ нг/мл). Однак, у хворих із ЛЧМТ виявлена наступна залежність між досліджуваним поліморфізмом і концентрацією PAI-1: у носіїв із 4G/4G і 4G/5G генотипами вміст PAI-1 в плазмі крові (нг/мл) значуще не відрізнявся і був практично в 2,5 рази вищий, ніж у гомозигот за мінорним алелем 5G/5G ($p=0,0001$).

Таблиця 4.1.2

Вміст PAI-1 плазми крові (нг/мл) у пацієнтів із ЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ($M \pm m$) на 1-у добу після госпіталізації (нг/мл)

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p_1
I	$74,19 \pm 3,2$	$72,3 \pm 3,26$	$27,8 \pm 1,79$	78,4	0,0001
II	$113,5 \pm 2,36$	$115,9 \pm 1,53$	$110,3 \pm 2,54$	2,0	0,138
Контроль	$39,5 \pm 1,5$	$28,4 \pm 1,32$	$18,5 \pm 3,1$	26,0	0,0001
p_2	0,0001	0,0001	0,0001		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p_1 — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p_2 — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Під час порівняння між групами встановили, що вміст PAI-1 значуще відрізнявся у носіїв усіх генотипів досліджуваних пацієнтів із ЧМТ ($p=0,0001$ за t-критерієм Стьюдента).

Протягом 1-ї доби в I групі досліджуваних підвищений вміст PAI-1 спостерігали у 33 хворих (40,7% від усіх постраждалих із ЛЧМТ) із нормальною масою тіла, у 10 (12,3%) — із зайвою і у 12 (14,8%) пацієнтів із ожиріннями (відповідно у 22 (27,2%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням за КЦЖ). У інших 26 (32,1%) хворих вміст PAI-1 плазми крові (нг/мл) відповідав нормальним значенням. Не знайдено значущого зв'язку між масою тіла і змінами показників PAI-1 плазми крові ($\chi^2=1,657$, $p=0,437$).

У 15 (18,5%) хворих із ЛЧМТ, що мали ожиріння, відповідно ІМТ середні показники вмісту PAI-1 плазми крові становили $75,7 \pm 6,81$ нг/мл і значуще відрізнялися від середніх концентрацій PAI-1 у 49 (60,5%) постраждалих із нормальною та у 17 (21%) — із зайвою масою тіла: $54,1 \pm 3,31$ і $56,2 \pm 6,98$ нг/мл відповідно ($F=4,4$, $p=0,015$ — за даними однофакторного дисперсійного аналізу (ОДА)).

У 31 (38,3%) хворого І групи, що мали ознаки вісцерального ожиріння за КЦЖ середня концентрація PAI-1 плазми становила $66,5 \pm 5,15$ нг/мл, що значуще відрізнялось від показника у хворих із нормальною масою тіла — $53,6 \pm 2,9$ нг/мл ($F=4,9$, $p=0,029$).

У постраждалих із ТЧМТ показники PAI-1 були підвищеними і значуще відрізнялися у групі за ІМТ і КЦЖ ($\chi^2=92,752$; $p=0,0001$).

У 81 (68,1%) хворого II групи із нормальною масою тіла за ІМТ середня концентрація PAI-1 плазми крові була $111,7 \pm 1,45$ нг/мл, у 15 (12,6%) пацієнтів із зайвою масою — $115,7 \pm 3,07$ нг/мл і у 23 (19,3%) постраждалих із ожирінням — $119,1 \pm 2,51$ нг/мл ($F=3,3$, $p=0,042$).

У 95 (79,8%) постраждалих із ТЧМТ і КЦЖ $< 0,85-0,9$ вміст PAI-1 становив $111,8 \pm 1,32$ нг/мл, а у 24 (20,2%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням — $121,0 \pm 2,17$ нг/мл ($F=10,5$, $p=0,02$).

Група контролю вирізнялася тим, що у 13 (13,7%) осіб із 14 обстежених за ІМТ ($\chi^2=87,139$; $p=0,0001$) і 13 (13,7%) за КЦЖ ($\chi^2=64,139428$; $p=0,0001$), що мали ожиріння, вміст PAI-1 під час першого дослідження був значуще вищим порівняно із іншими 70 (73,7%) особами із нормальною масою, 11 (11,5%) — із зайвою і 1 (1,1%) — із ожирінням, показники PAI-1 відповідали нормальним значенням, як і у 77 (81%) обстежених із нормальною масою тіла і у 5 (5,3%) — із вісцеральним ожирінням.

Під час аналізу середньої концентрації PAI-1 у плазмі крові (нг/мл) виявили, що вміст PAI-1 у 14 (14,8%) осіб групи контролю із ожирінням становив $52,3 \pm 0,86$ нг/мл і був значуще вищим, ніж у 11 (11,5%) обстежених

осіб із зайвою ($27,1 \pm 2,48$ нг/мл) і у 70 (73,7%) із нормальною ($25,4 \pm 1,0$ нг/мл) масою тіла ($F=65,5$, $p=0,0001$).

Встановили, що середні значення вмісту PAI-1 плазми крові у 18 (19%) осіб групи контролю із вісцеральним ожирінням значуще були вищими ($46,6 \pm 2,78$ нг/мл), ніж у 77 (81%) обстежених із нормальним КЦЖ ($25,6 \pm 0,95$ нг/мл) ($F=78,567$, $p=0,0001$).

За допомогою ОДА було встановлено, що під час першого дослідження у 52 (17,6%) обстежених усіх груп із ожирінням ($88,6 \pm 4,57$ нг/мл) середня концентрація PAI-1 була значуще вищою, ніж у 43 (14,6%) осіб із зайвою ($69,5 \pm 6,26$ нг/мл) і 200 (67,8%) — із нормальною ($67,4 \pm 2,9$ нг/мл) масою тіла ($F=5,9$, $p=0,003$).

Схожу залежність ОДА виявив під час дослідження зв'язку вмісту PAI-1 плазми крові із КЦЖ у групах дослідження на 1-у добу після госпіталізації. У 73 (24,7%) осіб із вісцеральним ожирінням середнє значення концентрації PAI-1 було вищим ($79,5 \pm 4,27$ нг/мл), ніж у 222 (75,3%) обстежених із нормальним КЦЖ ($68,8 \pm 2,78$ нг/мл) ($F=3,9$, $p=0,049$). Результати дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 1-у добу після госпіталізації залежно від маси тіла у групах відображено на рис. 4.1.1.

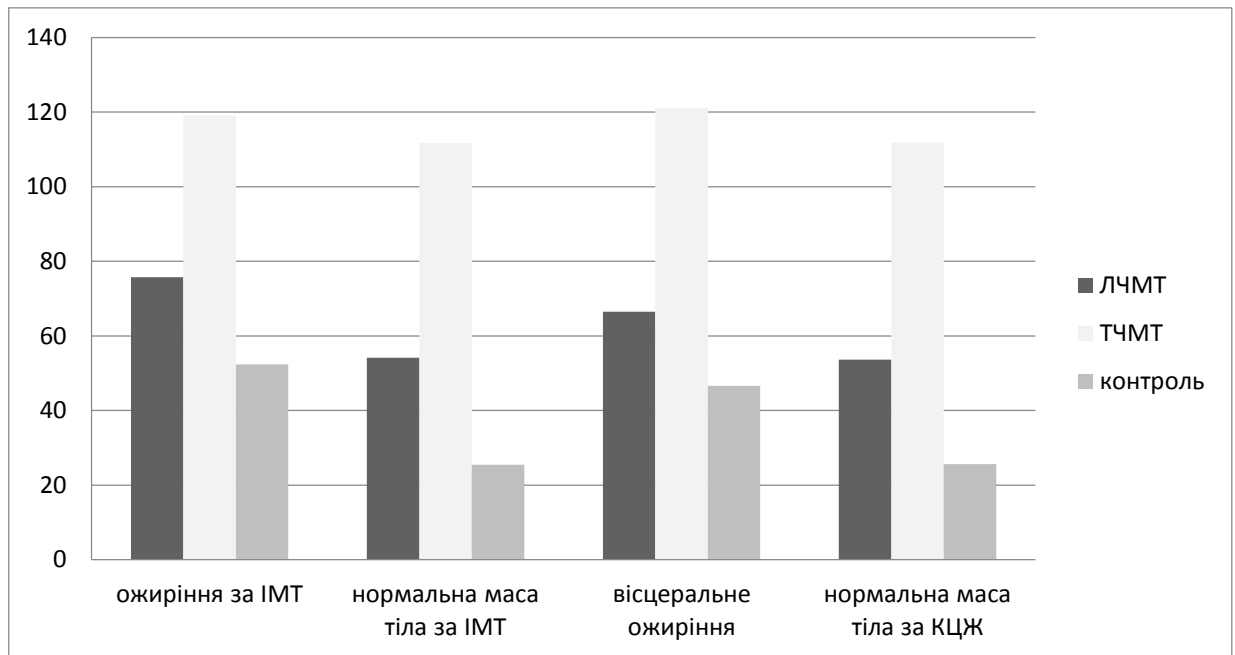


Рис. 4.1.1. Вміст PAI-1 плазми крові (нг/мл) у пацієнтів із ЧМТ та осіб контрольної групи залежно від маси тіла на 1-у добу після госпіталізації (нг/мл).

Під час дослідження на 1-у добу після госпіталізації було встановлено, що ТЧМТ корелює із більш високою концентрацією PAI-1 плазми крові (нг/мл) порівняно із хворими із ЛЧМТ. Високій вміст показників PAI-1 плазми крові асоціювався із наявністю у хворих груп порівняння ожиріння.

У табл. 4.1.3 наведено частоту нормальних і підвищених показників PAI-1 у пацієнтів I і II груп, а також групи контролю, відповідно до розподілу генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 3-ю добу після госпіталізації.

Таблиця 4.1.3

Показники PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 3-ю добу після госпіталізації порівняно з групою контролю

Групи	Генотип	4G/4G		4G/5G		5G/5G	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальний вміст PAI-1 (7,0–43,0 нг/мл)							
I		0	0	0	0	26	32,1
II		0	0	0	0	1	0,8
Контроль		21	22,1	44	46,3	17	17,9
$\chi^2=53,0, p=0,0001$							
Підвищений вміст PAI-1							
I		22	27,2	33	40,7	0	0
II		29	24,4	55	46,2	34	28,6
Контроль		6	6,3	5	5,3	2	2,1
$\chi^2=21,932, p=0,0001$							

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від вмісту PAI-1.

Було встановлено, що на 3-ю добу після госпіталізації у хворих всіх груп зберігалася тенденція до зменшення вмісту PAI-1. У всіх 26 хворих I і у 1 із II групи — з 5G/5G генотипом — показники PAI-1 плазми крові відповідали нормальним значенням. У I групі показник PAI-1 був у 1,8 рази нижчий, ніж у пацієнтів II групи ($56,3 \pm 2,8$ проти $99,2 \pm 1,99$ нг/мл; $p=0,0001$), але залишався в 1,9 рази вищий, ніж у групі контролю ($p=0,0001$).

Результати дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 3-ю добу після госпіталізації у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено у табл. 4.1.4.

Отримані дані свідчать про те, що вміст PAI-1 плазми крові у хворих із ТЧМТ відрізнявся у носіїв із різними варіантами генотипів досліджуваного поліморфізму всередині групи ($p=0,0001$). Найвищі рівні PAI-1 ($110,7 \pm 1,63$

нг/мл) було зафіксовано у хворих II групи з генотипом 4G/5G. У хворих із ЛЧМТ виявлена наступна залежність між генотипами за досліджуваним поліморфізмом і рівнями PAI-1: у носіїв із 4G/4G і 4G/5G генотипами концентрація PAI-1 в плазмі значуще не відрізнялася ($p=0,845$) і була практично в 2,6 рази вища, ніж у хворих із 5G/5G генотипом ($p=0,0001$).

У всіх 17 хворих, що померли протягом наступних днів, концентрація PAI-1 плазми крові (нг/мл) залишалася сталою та була значуще ($F=59,6$, $p=0,0001$) вищою, ніж у всіх інших пацієнтів із ТЧМТ і залежала від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наступним чином: у 7 хворих із генотипом 4G/4G — $122,2 \pm 2,88$, у 5 із 4G/5G генотипом — $119,4 \pm 5,11$, із 5G/5G — $102,0 \pm 17,23$, що було обумовлено критичним станом пацієнтів відповідно до тяжкості ЧМТ і перенесеного хірургічного втручання (було прооперовано 9 хворих). Тільки у пацієнтів із 5G/5G генотипом, за досліджуваним поліморфізмом, спостерігали динаміку до зниження середніх значень вмісту PAI-1 плазми крові.

Таблиця 4.1.4

Вміст PAI-1 плазми крові (нг/мл) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ($M \pm m$) на 3-ю добу після госпіталізації

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p_1
I	$69,6 \pm 3,28$	$70,6 \pm 3,35$	$27,0 \pm 1,71$	68,7	0,0001
II	$96,5 \pm 4,4$	$110,7 \pm 1,63$	$83,5 \pm 3,65$	23,7	0,0001
Контроль	$39,5 \pm 1,5$	$28,4 \pm 1,32$	$18,5 \pm 3,1$	26,0	0,0001
p_2	0,0001	0,0001	0,0001		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p_1 — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p_2 — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Під час порівняння груп встановили, що вміст PAI-1 плазми крові значуще відрізнявся у носіїв усіх генотипів досліджуваних із ЧМТ ($p=0,0001$ за t -критерієм Стьюдента).

На 3-ю добу після госпіталізації в I групі досліджуваних зберігався стан 1-ї доби, а саме: підвищений вміст PAI-1 спостерігали у 33 хворих (40,7% від усіх постраждалих із ЛЧМТ) із нормальною масою тіла (за ІМТ і КЦЖ), у 10 (12,3%) — із зайвою і у 12 (14,8%) пацієнтів із ожиріннями за показниками ІМТ (відповідно у 22 (27,2%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням за КЦЖ). У інших 26 (32,1%) хворих вміст PAI-1 плазми відповідав нормальним значенням. Не було встановлено значуще зв'язку між масою тіла і змінами показників PAI-1 плазми крові ($\chi^2=1,657$, $p=0,437$).

У 15 (18,5%) хворих із ЛЧМТ, що мали ожиріння середні показники вмісту PAI-1 плазми крові майже не змінилися і становили $73,8\pm 7,36$ нг/мл, значуще відрізняючись від середніх концентрацій PAI-1 у 49 (60,5%) постраждалих із нормальною ($52,2\pm 3,07$ нг/мл) та у 17 (21%) — із зайвою масою тіла ($52,8\pm 6,79$ нг/мл) ($F=4,7$, $p=0,012$). У 31 (38,3%) хворого I групи, що мали вісцеральне ожиріння, середня концентрація PAI-1 плазми крові становила $63,7\pm 5,32$ нг/мл, що було вище показника у хворих із нормальною масою тіла — $51,8\pm 3,04$ нг/мл ($F=4,4$, $p=0,04$), але практично не відрізнялося від досліджень 1-ї доби ($p>0,05$). У всіх 119 постраждалих із ТЧМТ показники PAI-1 були підвищеними і не залежали від ІМТ і КЦЖ. У 81 (68,1%) хворого II групи із нормальною масою тіла середня концентрація PAI-1 плазми крові стала нижчою, ніж у 1-у добу $95,7\pm 2,44$ проти $111,7\pm 1,45$ нг/мл ($p<0,005$), у 15 (12,6%) пацієнтів із зайвою масою — $97,1\pm 5,79$ проти $115,7\pm 3,07$ нг/мл ($p<0,005$), а у 23 (19,3%) постраждалих із ожирінням вміст PAI-1 майже не змінився — $113,1\pm 3,0$ проти $119,1\pm 2,51$ нг/мл ($p>0,05$).

У 95 (79,8%) хворих із нормальним КЦЖ вміст PAI-1 становив $95,8\pm 2,26$ проти $111,8\pm 1,32$ нг/мл — у 1-у добу, а у 24 (20,2%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням — $112,8\pm 2,87$ проти $121,0\pm 2,17$ нг/мл, таким чином

констатували значуще зниження вмісту PAI-1 плазми крові порівняно з показниками 1-ї доби у хворих із ТЧМТ ($F=12,963$, $p=0,0001$).

Під час другого дослідження через три дні у 52 (17,6%) обстежених усіх груп із ожирінням середня концентрація PAI-1 ($85,4\pm 4,39$ нг/мл) була значуще ($F=10,6$, $p=0,0001$) вищою, ніж у 43 (14,6%) осіб із зайвою ($61,7\pm 5,44$ нг/мл) і 200 (67,8%) — із нормальною масою тіла ($60,4\pm 2,53$ нг/мл) порівняно із показниками 1-ї доби: $88,6\pm 4,57$, $69,5\pm 6,26$ і $67,4\pm 2,9$ нг/мл відповідно.

Дослідження зв'язку вмісту PAI-1 плазми крові із КЦЖ у групах на 3-ю виявило, що у 73 (24,7%) осіб із вісцеральним ожирінням середні значення концентрації PAI-1 були вищими ($F=8,5$, $p=0,004$), ніж у 222 (75,3%) обстежених із нормальним КЦЖ: $75,6\pm 4,04$ і $61,5\pm 2,43$ нг/мл відповідно (1-а доба: $79,5\pm 4,27$ і $68,8\pm 2,78$ нг/мл). Результати дослідження показників PAI-1 плазми крові на 3-ю добу після госпіталізації залежно від маси тіла у групах відображено на рис. 4.1.2.

Таким чином, під час другого дослідження на 3-ю добу зберігався зв'язок наявності ожиріння із підвищеною концентрацією PAI-1 у досліджуваних осіб: у хворих із ЛЧМТ утримувався сталий вміст PAI-1 плазми крові із незначним зниженням, високими показниками PAI-1 залишались у всіх хворих із ТЧМТ, незалежно від маси тіла, з явною тенденцією до зниження у хворих із нормальною масою.

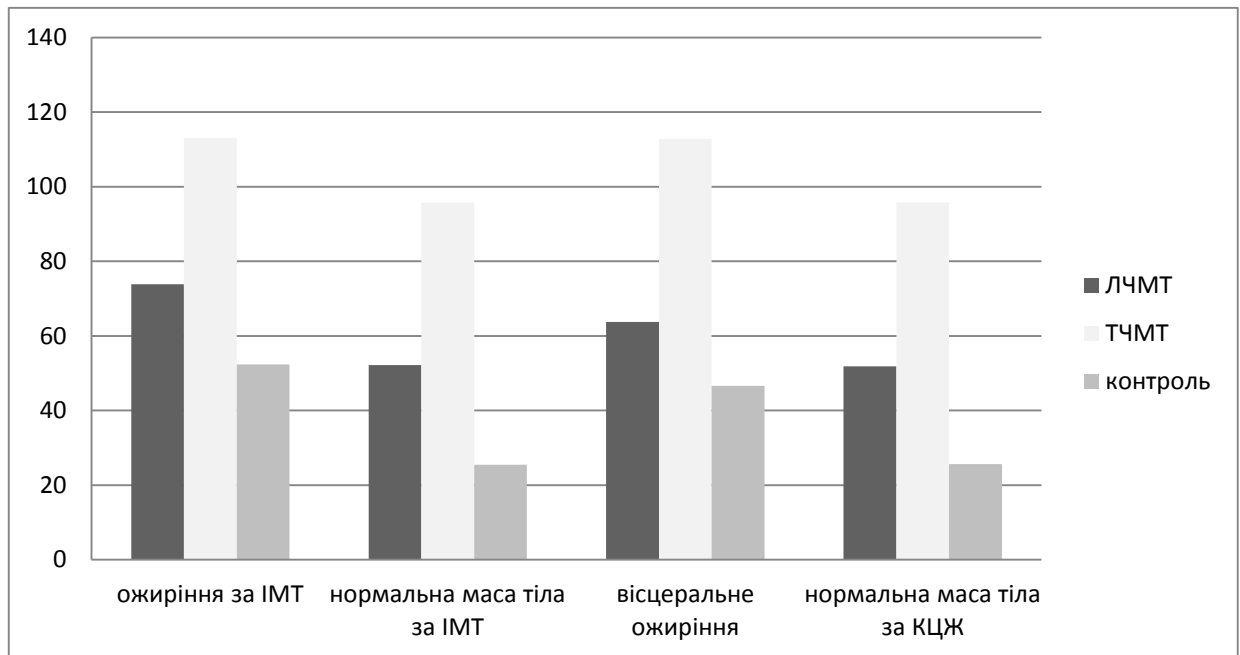


Рис. 4.1.2. Вміст PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ та осіб контрольної групи залежно від маси тіла на 3-ю добу після госпіталізації (нг/мл).

Під час динамічного дослідження на 7-у добу після госпіталізації у хворих всіх груп встановили зниження вмісту PAI-1 порівняно з показниками 3-ї доби. У пацієнтів із ЛЧМТ (всі з генотипом 5G/5G) вміст PAI-1 був у 1,47 рази нижчий, ніж у пацієнтів із ТЧМТ ($51,3 \pm 2,83$ проти $75,2 \pm 3,37$ нг/мл, $p=0,0001$), але залишався в 1,7 рази вищий, ніж у групі контролю ($p=0,0001$). У пацієнтів із генотипом 5G/5G в I і II групі відзначили значуще зниження концентрації PAI-1 ($p=0,029$) з наближенням значень до показників групи контролю ($p>0,05$). Привертала увагу нормалізація рівнів PAI-1 у 28 (26,6% хворих із ТЧМТ) пацієнтів з 5G/5G генотипом за поліморфізмом, що вивчався.

У табл. 4.1.5 наведено частоту нормальних і підвищених показників PAI-1 у пацієнтів I і II груп, а також групи контролю, що мали різний генотип за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 7-у добу після госпіталізації.

Таблиця 4.1.5

Показники PAI-1 плазми крові (нг/мл) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 7-у добу після госпіталізації порівняно з групою контролю

Групи	Генотип	4G/4G		4G/5G		5G/5G	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нормальний вміст PAI-1 (7,0–43,0 нг/мл)							
I		0	0	0	0	26	32,1
II		0	0	0	0	28	26,6
Контроль		21	22,1	44	46,3	17	17,9
$\chi^2=81,992, p=0,0001$							
Підвищений вміст PAI-1							
I		22	27,2	33	40,7	0	0
II		24	22,9	50	47,6	3	2,9
Контроль		6	6,3	5	5,3	2	2,1
$\chi^2=9,724, p=0,045$							
Смерть		5	2,5	5	2,5	4	2,0

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від вмісту PAI-1.

Результати дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 7-у добу після госпіталізації у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено у табл. 4.1.6.

Таблиця 4.1.6

Вміст PAI-1 плазми крові (нг/мл) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ($M \pm m$) на 7-у добу після госпіталізації

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p_1
I	63,1±2,96	66,2±3,65	22,5±1,6	63,2	0,0001
II	83,3±4,59	97,5±2,52	32,8±4,02	99,2	0,0001
Контроль	39,5±1,5	28,4±1,32	18,5±3,1	26,0	0,0001
p_2	0,0007	0,0001	0,029		
Померло	5	5	4		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p_1 — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p_2 — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Отримані дані свідчать про те, що показники PAI-1 плазми крові у хворих із ТЧМТ значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів досліджуваного поліморфізму всередині групи ($p=0,0001$). Вміст PAI-1 залишався високим у хворих із 4G/4G і 4G/5G генотипами (83,3±4,59 і 97,5±2,52 нг/мл відповідно проти 32,8±4,02 нг/мл у хворих із 5G/5G генотипом за досліджуваним поліморфізмом), що було в 2,8 рази вище, ніж у пацієнтів із 5G/5G генотипом.

У хворих із ЛЧМТ була виявлена наступна залежність між досліджуваним поліморфізмом і вмістом PAI-1: у носіїв 4G/4G і 4G/5G генотипів концентрація PAI-1 в плазмі була практично в 2,4 рази вище, ніж у представників з 5G/5G генотипом ($p=0,0001$). Подібну залежність виявлено у хворих із ТЧМТ: у носіїв з 4G/4G і 4G/5G генотипами показники PAI-1 в плазмі

Під час порівняння між групами хворих із ЧМТ встановили, що показники PAI-1 значуще відрізнялися у носіїв усіх генотипів досліджуваних пацієнтів із ЧМТ ($p<0,05$ за t-критерієм Стьюдента).

Смерть було констатовано у 15 пацієнтів II групи, у яких середні концентрації PAI-1, за даними попередніх досліджень протягом 1-ї та 3-ї доби після госпіталізації, значуще були вищими, ніж у інших пацієнтів із ТЧМТ, що було обумовлено критичним станом пацієнтів із моменту госпіталізації, тяжкістю отриманої ЧМТ, порушенням вітальних функцій та супроводжувався вираженим неврологічним дефіцитом, а також наявністю патологічного 4G алеля в генотипі досліджуваного поліморфізму гена PAI-1.

На 7-у добу після госпіталізації в I групі досліджуваних підвищений вміст PAI-1 спостерігали у 33 хворих (40,7% від усіх постраждалих із ЛЧМТ) із нормальною масою тіла (за ІМТ і КЦЖ), у 10 (12,3%) — із зайвою і у 12 (14,8%) пацієнтів із ожиріннями за ІМТ, у 22 (27,2%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням. У інших 26 (32,1%) хворих вміст PAI-1 плазми крові відповідав нормальним значенням. Таким чином, під час третього дослідження не було встановлено зв'язку між масою тіла і змінами показників PAI-1 плазми крові ($\chi^2=1,657$, $p=0,437$).

У 15 (18,5%) хворих із ЛЧМТ, що мали ожиріння, середні показники вмісту PAI-1 плазми крові зменшилися до $70,1 \pm 7,73$ нг/мл порівняно з рівнем 3-ї доби — $73,8 \pm 7,36$ нг/мл, підвищений вміст PAI-1 значуще відрізнявся від концентрацій PAI-1 у 49 (60,5%) постраждалих із нормальною ($46,9 \pm 2,87$ нг/мл) та у 17 (21%) — із зайвою ($47,5 \pm 7,0$ нг/мл) масою тіла ($F=5,6$, $p=0,005$). У 31 (38,3%) хворого I групи, що мали вісцеральне ожиріння середня концентрація PAI-1 плазми крові знижувалася і становила $59,2 \pm 5,56$ нг/мл (на 3-ю добу — $63,7 \pm 5,32$ нг/мл), що значуще ($F=5,1$, $p=0,027$) було вище показника хворих із нормальною масою тіла — $46,4 \pm 2,85$ нг/мл і нижче показника 3-ї доби ($51,8 \pm 3,04$ нг/мл).

У всіх 105 (88,2%) хворих із ТЧМТ на 7-у добу після госпіталізації зафіксували збереження підвищеного показника PAI-1 (73 мали нормальну масу тіла, 13 — зайву і 19 — ознаки вісцерального ожиріння), 14 (11,8%) хворих загинуло (8 — із нормальною масою тіла, 2 — із надлишковою і 4 —

із вісцеральним ожирінням). Вміст PAI-1 плазми крові не залежав від ІМТ і КЦЖ ($\chi^2=1,015$, $p=0,602$).

У 105 хворих II групи, що вижили, середня концентрація PAI-1 плазми крові знижувалась порівняно із даними дослідження на 3-ю добу після госпіталізації. Так, у 73 (69,5%) постраждалих із нормальною масою тіла вміст PAI-1 становив $70,1\pm 3,86$ проти $95,7\pm 2,44$ нг/мл, у 13 (12,4%) пацієнтів із зайвою масою — $69,7\pm 12,05$ проти $97,1\pm 5,79$ нг/мл, а у 19 (18,1%) постраждалих із ожирінням середній показник вмісту PAI-1 знижувався, але залишався на підвищеному рівні — $98,3\pm 5,61$ проти $113,1\pm 3,0$ нг/мл ($F=5,7$, $p=0,005$).

Встановлено зв'язок зниження середнього вмісту PAI-1 у плазмі хворих II групи із різною масою тіла за КЦЖ порівняно з показниками 3-ї доби. Так, у 85 (81%) постраждалих із нормальною масою вміст PAI-1 становив $68,9\pm 3,76$ проти $95,8\pm 2,26$ нг/мл, а у 20 (19%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням — $101,6\pm 3,94$ проти $112,8\pm 2,87$ нг/мл ($F=16,7$, $p=0,0001$).

Під час дослідження на 7-у добу після госпіталізації зберігалось зниження середніх показників PAI-1 плазми крові : у 48 (17,1%) обстежених усіх груп із ожирінням середня концентрація PAI-1 була значуще вищою ($76,1\pm 4,28$ нг/мл), ніж у 41 (14,5%) особи із зайвою $49,1\pm 5,39$ (нг/мл) і 192 (68,4%) — із нормальною ($47,9\pm 2,18$ нг/мл) масою тіла (3-я доба: ожиріння — $85,4\pm 4,39$, зайва — $61,7\pm 5,44$ і нормальна маса тіла — $60,4\pm 2,53$ нг/мл) ($F=16,5$, $p=0,0001$).

Схожу залежність встановлено під час дослідження зв'язку вмісту PAI-1 плазми із КЦЖ у групах дослідження: у 69 (24,6%) осіб із вісцеральним ожирінням середні значення концентрації PAI-1 були вищими ($68,2\pm 3,87$ нг/мл), ніж у 212 (75,4%) обстежених із нормальним КЦЖ ($47,9\pm 2,13$ нг/мл) порівняно із показниками 3-ї доби: $75,6\pm 4,04$ і $61,5\pm 2,43$ нг/мл відповідно ($F=22,0$, $p=0,0001$).

Результати дослідження показників PAI-1 плазми крові на 7-у добу після госпіталізації залежно від маси тіла у групах відображено на рис. 4.1.3.

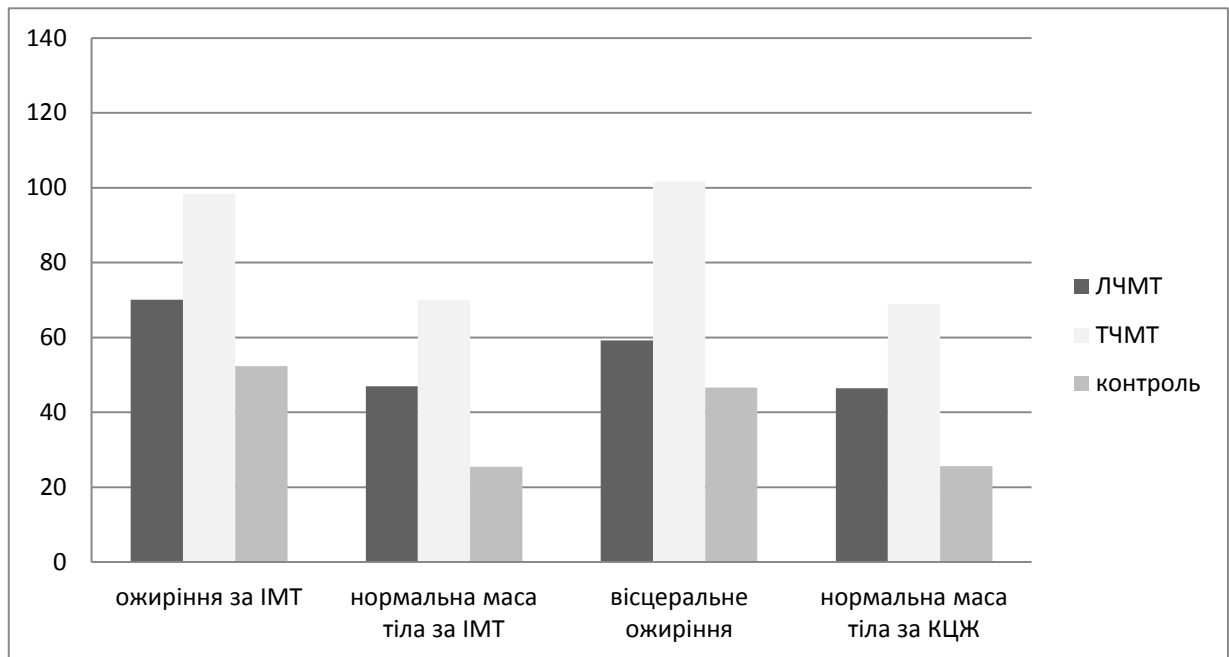


Рис. 4.1.3. Вміст PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ та осіб контрольної групи залежно від маси тіла на 7-у добу (нг/мл).

Під час дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 7-у добу після госпіталізації зберігався зв'язок ожиріння із підвищеною концентрацією PAI-1 у постраждалих із ЧМТ із тенденцією до зниження, що було обумовлено покращенням стану пацієнтів і позитивними змінами перебігу ЧМТ. Суттєве зменшення рівнів PAI-1 зафіксовано у хворих із ТЧМТ і нормальною масою тіла. Концентрація PAI-1 плазми крові у постраждалих із ЛЧМТ, незалежно від ІМТ і КЦЖ, знижувалась повільно.

У табл. 4.1.7 відображено частоту нормальних і підвищених показників PAI-1 у пацієнтів I і II груп, а також групи контролю, що мали різний генотип за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 14-у добу після госпіталізації.

Таблиця 4.1.7

Показники PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 14-у добу після госпіталізації порівняно з групою контролю

Групи	Генотип	4G/4G		4G/5G		5G/5G	
		n	%	n	%	n	%
Нормальний вміст PAI-1 (7,0–43,0 нг/мл)							
I		12	14,8	26	32,1	26	32,1
II		5	4,9	2	1,9	30	29,5
Контроль		21	22,1	44	46,3	17	17,9
$\chi^2=40,41, p=0,0001$							
Підвищений вміст PAI-1							
I		10	12,4	7	8,6	0	0
II		17	16,7	48	47,0	0	0
Контроль		6	6,3	5	5,3	2	2,1
$\chi^2=21,053, p=0,0001$							
Смерть		7	3,5	5	2,5	5	2,5

Примітка. 1. χ^2 — критерій Пірсона; 2. p — значимість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від вмісту PAI-1.

На 14-у добу після госпіталізації у всіх хворих було відзначено зниження вмісту PAI-1 плазми крові. Так у пацієнтів з ЛЧМТ нормалізувалися показники PAI-1, які були в 1,9 рази нижчими, ніж у пацієнтів із ТЧМТ ($33,4 \pm 2,36$ проти $63,1 \pm 3,63$ нг/мл, $p=0,0001$) і не відрізнялися від контролю ($29,6 \pm 1,26$ нг/мл, $p=0,136$). Характерно, що у хворих II групи з генотипами 4G/4G і 4G/5G ($p=0,007$) вміст PAI-1 був в 4,5 рази вищим, ніж у пацієнтів із 5G/5G генотипом ($p=0,0001$).

Результати дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 14-у добу після госпіталізації у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено у табл. 4.1.8.

Таблиця 4.1.8

Показники вмісту PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 (M±m) на 14-у добу після госпіталізації порівняно з групою контролю (нг/мл)

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
I	42,9±3,46	39,4±4,28	17,8±1,64	14,0	0,0001
II	70,3±6,2	87,4±3,08	17,5±1,54	106,7	0,0001
Контроль	39,5±1,5	28,4±1,32	18,5±3,1	26,0	0,0001
p ₂	0,0001	0,0001	0,898		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Отримані дані свідчать про те, що вміст PAI-1 плазми крові на 14-у добу після госпіталізації у хворих обох груп відрізнявся у носіїв із різними варіантами генотипів досліджуваного поліморфізму всередині групи (p=0,0001).

При порівнянні між групами хворих із ЧМТ і групою контролю встановили, що показники PAI-1 значуще були вищими у носіїв із 4G/4G і 4G/5G генотипами у пацієнтів із ЛЧМТ і ТЧМТ (p=0,0001 за t-критерієм Стьюдента) порівняно із носіями 4G/4G і 4G/5G генотипів групи контролю та не відрізнялися у хворих I і II груп і групи контролю із 5G/5G генотипом досліджуваного поліморфізму (p=0,898).

Найнижчий вміст і нормалізацію показників PAI-1 зафіксували у хворих I і II груп (17,8±1,64 і 17,5±1,54 нг/мл відповідно) із генотипом 5G/5G за поліморфізмом, що досліджувався. Констатували нормальний вміст PAI-1 у пацієнтів I групи із 4G/4G і 4G/5G генотипами (42,9±3,46 і 39,4±4,28 відповідно проти 17,8±1,64 нг/мл у хворих із 5G/5G). Підвищеним вміст

РАІ-1 залишався у пацієнтів II групи з 4G/4G і 4G/5G генотипами ($70,3 \pm 6,2$ і $87,4 \pm 3,08$ нг/мл відповідно).

Смерть було зафіксовано у 2 пацієнтів II групи.

На 14-у добу після госпіталізації в I групі підвищений вміст РАІ-1 спостерігали тільки у 5 хворих (6,2%) — із зайвою і у 12 (14,8%) пацієнтів із ожиріннями (відповідно у 17 (21%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням). У інших 64 (79%) хворих (49 — із нормальною масою, 12 — із зайвою, 3 — із ожиріння) вміст РАІ-1 плазми крові нормалізувався ($\chi^2=45,244$, $p=0,0001$).

У 15 (18,5%) хворих із ЛЧМТ, що мали ожиріння вміст РАІ-1 плазми крові зменшився до $61,8 \pm 7,22$ нг/мл, але залишався майже в 1,2 раз вищим за аналогічний показник у групі контролю ($52,3 \pm 0,86$ нг/мл) і значуще відрізнявся від середніх концентрацій РАІ-1 у 49 (60,5%) постраждалих із нормальною масою тіла ($25,6 \pm 1,41$ проти $25,4 \pm 1,0$ нг/мл аналогічних показників групи контролю), у 17 (21%) постраждалих із зайвою масою тіла спостерігали зниження середньої концентрації РАІ-1 із наближенням до норми ($31,0 \pm 4,38$ проти $27,1 \pm 2,48$ нг/мл аналогічних показників групи контролю) ($F=28,4$, $p=0,0001$).

У 31 (38,3%) хворого I групи, що мали вісцеральне ожиріння середня концентрація РАІ-1 плазми крові відповідала нормальним значенням і становила $46,5 \pm 4,94$ нг/мл ($46,6 \pm 2,78$ нг/мл — у групі контролю), що значуще було в 1,8 рази вище показника 50 (61,7%) хворих із нормальною масою тіла — $25,3 \pm 1,41$ нг/мл, які також нормалізувались на 14 добу (у контрольній групі — $25,6 \pm 0,95$ нг/мл) ($F=24,6$, $p=0,0001$).

Із 102 хворих II групи, що вижили, у 23 (22,5%) постраждалих із нормальною і у 5 (4,9%) із зайвою масою тіла за ІМТ і КЦЖ на 14-у добу після госпіталізації зафіксували нормалізацію показника РАІ-1, а у інших 74 (72,6%) постраждалих (48 — із нормальною, 8 — із зайвою і 18 — із ожирінням за ІМТ і КЦЖ) показники РАІ-1 залишались вищими за нормальні. На 14-у добу після госпіталізації 17 (14,3%) хворих померли (10

— із нормальною масою тіла, 2 — із зайвою, 5 — із ожирінням за ІМТ і КЦЖ) ($\chi^2=9,213$, $p=0,056$).

У 102 хворих II групи зберігалось зниження середньої концентрації РАІ-1 плазми крові порівняно із двома попередніми дослідженнями. Так у 71 (69,6%) постраждалого із нормальною масою тіла за ІМТ вміст РАІ-1 становив $56,2\pm 3,98$ нг/мл і був у 2 рази вищим, ніж контрольний показник, що становив $25,4\pm 1,0$ нг/мл, у 13 (12,8%) пацієнтів із зайвою масою тіла — $66,8\pm 12,2$ нг/мл (майже в 2,5 рази вище аналогічного показника в групі контролю — $27,1\pm 2,48$ нг/мл), а у 18 (17,6%) постраждалих із ожирінням середній показник вмісту РАІ-1 повільно знижувався, залишаючись значуще ($F=5,98$, $p=0,004$) високим — $87,9\pm 8,0$ нг/мл (контроль — $52,3\pm 0,86$ нг/мл).

Отримали значущу відмінність показників РАІ-1 плазми крові у хворих II групи із різною масою тіла за КЦЖ зі зниженням вмісту РАІ-1 порівняно із показниками групи контролю: у 83 (81,4%) постраждалих із нормальною масою тіла він становив $55,4\pm 3,87$ проти $25,6\pm 0,95$ нг/мл (більше ніж у 2 рази), а у 19 (18,6%) пацієнтів із вісцеральним ожирінням — $96,1\pm 3,63$ проти $46,6\pm 2,78$ нг/мл (показники у хворих були в 2 рази вищими контрольних) ($F=24,3$, $p=0,0001$).

Під час дослідження на 14-у добу після госпіталізації зберігалось зниження середніх показників РАІ-1 плазми крові у 47 (16,9%) обстежених усіх груп із ожирінням середня концентрація РАІ-1 була значуще вищою ($69,0\pm 4,4$ нг/мл), ніж у 41 (14,7%) особи із зайвою ($41,3\pm 5,0$ нг/мл) і 190 (68,4%) — із нормальною ($37,0\pm 1,9$ нг/мл) масою тіла ($F=24,98$, $p=0,0001$).

Схожу залежність встановлено під час дослідження зв'язку вмісту РАІ-1 плазми крові із КЦЖ у групах дослідження: у 68 (24,5%) осіб із вісцеральним ожирінням середні значення концентрації РАІ-1 були вищими ($60,6\pm 3,85$ нг/мл), ніж у 210 (75,5%) обстежених із нормальним КЦЖ ($37,3\pm 1,89$ нг/мл) ($F=34,3$, $p=0,0001$).

Результати дослідження показників РАІ-1 плазми крові на 14-у добу після госпіталізації залежно від маси тіла у групах відображено на рис. 4.1.4.

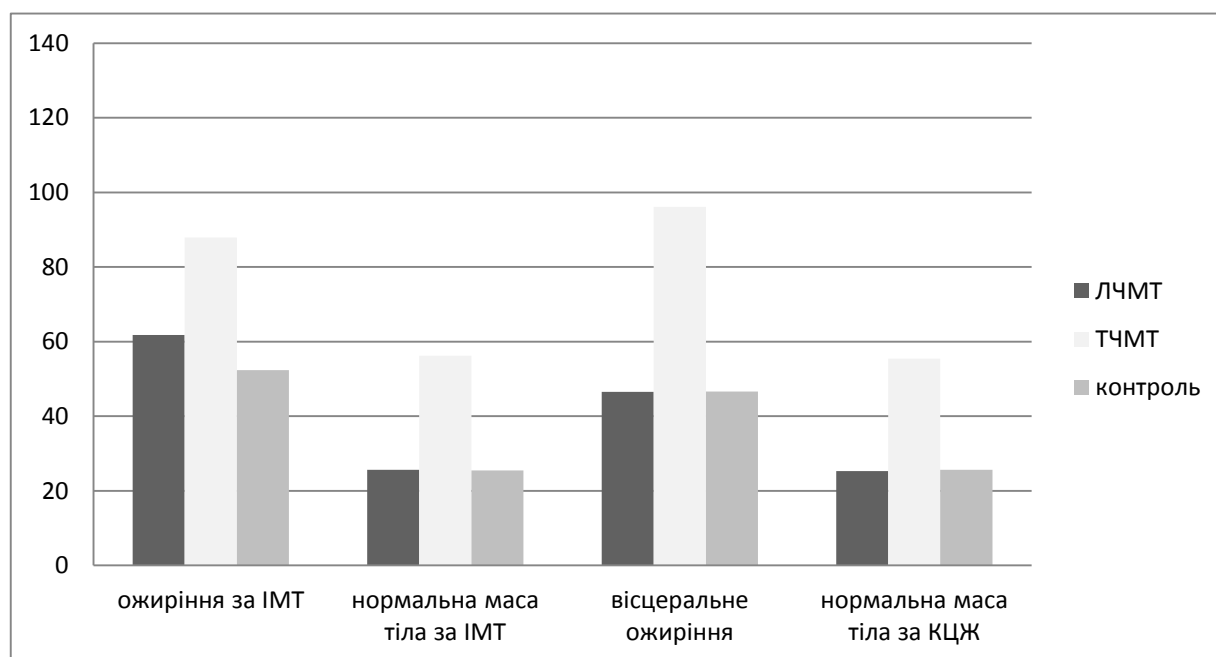


Рис. 4.1.4. Вміст PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ та осіб контрольної групи залежно від маси тіла на 14-у добу після госпіталізації (нг/мл).

Під час дослідження вмісту PAI-1 плазми крові на 14-у добу після госпіталізації встановлено, що у хворих із ЛЧМТ із нормальною масою тіла відбулася нормалізація концентрації PAI-1 (відповідно до показників здорових осіб групи контролю), а підвищений показник PAI-1 зберігався у хворих із ожирінням і ознаками зайвої ваги, відповідно вміст PAI-1 плазми крові був вищим у 1,5 рази за аналогічний показник у групі контролю. У 74 (72,6%) пацієнтів із ТЧМТ утримувався високий вміст PAI-1 плазми крові, також було встановлено зв'язок високих концентрацій PAI-1 плазми крові у хворих із ожирінням.

Встановлено підвищення вмісту PAI-1 плазми крові у хворих із ТЧМТ порівняно з ЛЧМТ, зв'язок зміни концентрації PAI-1 плазми крові у пацієнтів із ЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, періоду, тяжкості та виду травми. В динаміці проведеного дослідження показники PAI-1 значуще були нижчими у пацієнтів із генотипом 5G/5G, а

високий вміст PAI-1 плазми крові був значуще вищим у хворих із 4G/4G і 4G/5G генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, що може свідчити щодо патологічної ролі 4G/4G і 4G/5G генотипів у порушеннях фібринолізу.

За результатами дослідження можна зробити висновок щодо зв'язку вмісту PAI-1 плазми крові з масою тіла, а саме: у хворих і здорових осіб із групи контролю з ожирінням показники PAI-1 були значуще вищими, ніж у хворих із нормальною масою тіла.

4.2. Вивчення кореляцій -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу із показниками системи гемостазу

Під час нашого дослідження було проведено аналіз зв'язку змін показників системи гемостазу, а саме: АЧТЧ, ПТІ, вміст тромбоцитів крові, ТПГ, АЧР плазми крові, ФА за часом лізису еуглобулінового згортку, ФП крові у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Нами було проаналізовано зв'язок зміни показників ПТІ у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці дослідження.

Під час аналізу результатів визначення ПТІ на 1-у добу після госпіталізації зниження показників було встановлено у 2 (1%) осіб — гомозигот за 4G алелем із ЛЧМТ і у 1 (0,5%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) пацієнтів I групи з генотипом 4G/5G ($\chi^2=1,2$, $p=0,273$). Підвищені значення ПТІ спостерігали у 25 (21%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 51 (42,9%) — із 4G/5G і 32 (26,9%) — із 5G/5G. У 1 особи — гомозиготи за 4G алелем і у 1 за 5G із I групи показник ПТІ був вищим за норму. Вибірка хворих не відповідала нормальному розподілу ($\chi^2=2,55$, $p=0,279$). Нормальні значення ПТІ були у 19 (9,5%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з

5G/5G і у 3 (1,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 4 (2%) — з 4G/5G, 3 (1,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,101$, $p=0,951$).

При дослідженні на 3-ю добу після госпіталізації зниження показників ПТІ було встановлено у 2 (1%) осіб — гомозигот за 4G алелем із ЛЧМТ і у 25 (12,5%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 45 (22,5%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зниження ПТІ встановили у 4 (2%) хворих із ЛЧМТ і у 29 (14,5%) — із ТЧМТ. Розподіл хворих виявився не значущим ($\chi^2=0,923$, $p=0,63$). Підвищені значень ПТІ спостерігали у 2 (1%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 6 (3%) — із 4G/5G і 4 (2%) — із 5G/5G. У 1 хворого I групи із генотипом 4G/5G показник ПТІ був вищим за норму. Розподіл хворих виявився не значущим ($\chi^2=0,929$, $p=0,629$). Нормальні значення були у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 29 (14,5%) — з 4G/5G, 22 (11%) — з 5G/5G і у 2 (1%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 4 (2%) — з 4G/5G, 2 (1%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,255$, $p=0,88$).

Аналіз показників ПТІ на 7-у добу після госпіталізації виявив зниження у 5 (2,5%) осіб — гомозигот за 4G алелем із ЛЧМТ і у 5 (2,5%) — із ТЧМТ, а також у 5 (2,5%) хворих I групи і у 5 (2,5%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зниження ПТІ встановлено у 4 (2%) хворих із ЛЧМТ і у 4 (2%) із ТЧМТ. Розподіл хворих виявився статистично незначущим ($\chi^2=1,163$, $p=0,559$). Підвищені значення ПТІ спостерігали у 18 (9%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 43 (21,5%) — із 4G/5G і 28 (14%) — із 5G/5G. У 2 (1%) хворих I групи із генотипом 4G/5G і 2 (1%) — із 5G/5G показники ПТІ були вищими за норму. Розподіл хворих виявився не значущим ($\chi^2=1,219$, $p=0,544$). Нормальні значення ПТІ були у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 28 (14%) — з 4G/5G, 24 (12%) — з 5G/5G і у 3 (1,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 2 (1%) — з 4G/5G, 1 (0,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=1,452$, $p=0,484$).

Дослідження на 14-у добу після госпіталізації виявило зниження показників ПТІ у 3 (1,5%) хворих I групи і у 1 (22,5%) II групи з генотипом

4G/5G. Підвищенні значення спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 5 (2,5%) — із 4G/5G і 5 (2,5%) — із 5G/5G. У 1 (0,5%) пацієнта із ЛЧМТ і генотипом 4G/4G, 5 (2,5%) — із 4G/5G і 5 (2,5%) — із 5G/5G показник ПТІ був вищим за норму. Нормальні значення були у 22 (11%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G і у 21 (10,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 44 (22%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=1,844$, $p=0,398$).

Результати розрахунку середніх показників ПТІ в динаміці дослідження (наведено в табл. 4.2.1) також не виявили залежності від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ЧМТ і в групі контролю.

Отримані результати свідчили, що не було встановлено значущої залежності між генотипом пацієнтів за поліморфізмом, що досліджувався, і змінами показників ПТІ, що відповідало прогнозованим змінам гемостатичної системи у хворих із ЧМТ.

Таблиця 4.2.1

**Зміни показників ПТІ (%) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів
генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці
дослідження порівняно з групою контролю (M±m)**

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
1-а доба					
I	98,4±0,79	98,0±0,47	99,3±0,48	1,218	0,301
II	108,5±0,91	109,4±0,34	108,4±0,78	0,82	0,443
Контроль	99,6±0,95	98,2±0,66	97,5±1,04	1,352	0,264
p ₂	0,943	0,819	0,791		
3-я доба					
I	100,3±0,89	99,0±0,76	99,4±0,9	0,551	0,579
II	102,1±0,54	103,0±0,74	104,4±0,85	0,182	0,834
Контроль	99,6±0,95	98,2±0,66	97,5±1,04	1,352	0,264
p ₂	0,712	0,514	0,751		
7-а доба					
I	99,7±0,82	100,9±0,74	101,5±0,58	1,597	0,209
II	92,7±1,15	93,4±0,9	94,5±1,39	1,117	0,331
Контроль	99,6±0,95	98,2±0,66	97,5±1,04	1,352	0,264
p ₂	0,769	0,595	0,728		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	99,6±0,53	100,1±0,64	100,8±0,44	0,978	0,381
II	106,6±1,58	108,1±0,89	108,2±1,02	0,485	0,617
Контроль	99,6±0,95	98,2±0,66	97,5±1,04	1,352	0,264
p ₂	0,475	0,396	0,486		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Нами було проаналізовано зв'язок зміни показників АЧТЧ у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці дослідження.

Під час аналізу результатів визначення АЧТЧ при госпіталізації, зниження показників було встановлено у 3 (1,5%) хворих гомозиготних за 4G алелем із ЛЧМТ і у 23 (11,5%) із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи і 43 (21,5%) II групи з генотипом 4G/5G, 1 (0,5%) і 26 (13%) пацієнтів відповідно з генотипом 5G/5G ($\chi^2=1,822$, $p=0,402$). Нормальні значення були визначені у 19 (9,5%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з 5G/5G; у 5 (2,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 12 (6%) — з 4G/5G, 9 (4,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,481$, $p=0,786$). Підвищенні значення АЧТЧ спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом і у 1 (0,5%) — із 4G/5G із ЛЧМТ. Ми не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами АЧТЧ ($\chi^2=2,0$, $p=0,157$).

При дослідженні на 3-ю добу після госпіталізації зниження показників АЧТЧ було встановлено у 1 (0,5%) пацієнта гомозиготного за 4G алелем із ЛЧМТ і у 3 (1,5%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 4 (2%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зниження АЧТЧ було у 3 (1,5%) осіб із ЛЧМТ і у 3 (1,5%) — із ТЧМТ. Розподіл хворих виявився не значущим ($\chi^2=0,633$, $p=0,729$). Нормальні значення були визначені у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 22 (11%) — з 5G/5G і у 5 (2,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 13 (6,5%) — з 4G/5G, 9 (4,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,905$, $p=0,636$). Підвищенні значення АЧТЧ спостерігали у 21 (10,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 38 (19,5%) — із 4G/5G і 24 (12%) — із 5G/5G. У 1 хворого I групи із генотипом 4G/5G і у 1 — із генотипом 5G/5G показник АЧТЧ був вище норми. Ми не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами АЧТЧ ($\chi^2=1,7$, $p=0,428$).

Аналіз показників АЧТЧ на 7-у добу після госпіталізації виявив зниження показників у 1 хворого (0,5%) гомозиготного за 4G алелем із ЛЧМТ і у 10 (5%) із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи і у 25 (12,5%) II

групи з генотипом 4G/5G. У 14 гомозигот за 5G алелем із ТЧМТ зниження АЧТЧ було зафіксовано у 14 (7%) осіб. Залежність зміни показників АЧТЧ від генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявилася статистично незначущою ($\chi^2=1,214$, $p=0,545$). Нормальні значення АЧТЧ були у 21 (10,5%) хворого I групи з генотипом 4G/4G, 29 (14,5%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з 5G/5G і у 13 (6,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 23 (11,5%) — з 4G/5G, 15 (7,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,522$, $p=0,77$). Підвищені значення спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 2 (1%) — із 4G/5G і 2 (1%) — із 5G/5G. У 2 (1%) хворих I групи із генотипом 4G/5G і 1 (0,5%) — із 5G/5G показник АЧТЧ був вище норми. Ми не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами АЧТЧ ($\chi^2=0,889$, $p=0,641$).

Дослідження на 14-у добу після госпіталізації виявило зниження показників АЧТЧ у 1 (0,5%) хворого II групи з генотипом 4G/5G. Нормальні значення було виявлено у 22 (11%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 32 (16%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G і у 22 (11%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 49 (24,5%) — з 4G/5G, 30 (15%) — з 5G/5G ($\chi^2=1,436$, $p=0,488$). Підвищені значення АЧТЧ спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ЛЧМТ і генотипом 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом.

Результати розрахунку середніх показників АЧТЧ під час дослідження також не виявили залежності від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ЧМТ і в групі контролю (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

**Зміни показників АЧТР (сек.) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів
генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці
дослідження в порівнянні з групою контролю (M±m)**

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
1-а доба					
I	29,7±0,66	30,6±0,56	30,9±0,43	1,04	0,358
II	24,4±0,91	24,4±0,48	24,7±0,66	0,077	0,926
Контроль	31,8±0,59	32,2±0,4	32,1±0,62	0,197	0,822
p ₂	0,569	0,412	0,514		
3-я доба					
I	29,2±0,81	28,6±0,47	28,3±0,75	0,458	0,634
II	38,9±1,5	38,3±1,05	37,8±1,39	0,16	0,852
Контроль	31,8±0,59	32,2±0,4	32,1±0,62	0,197	0,822
p ₂	0,784	0,568	0,812		
7-а доба					
I	29,6±0,46	30,2±0,73	30,5±0,64	0,390	0,678
II	28,1±1,2	27,5±0,78	27,7±1,08	0,109	0,897
Контроль	31,8±0,59	32,2±0,4	32,1±0,62	0,197	0,822
p ₂	0,501	0,417	0,550		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	30,4±0,28	31,1±0,45	30,8±0,314	0,693	0,503
II	30,6±0,54	30,3±0,34	30,6±0,35	0,192	0,826
Контроль	31,8±0,59	32,2±0,4	32,1±0,62	0,197	0,822
p ₂	0,299	0,235	0,245		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Отримані результати свідчать про те, що під час нашого дослідження не виявлено залежності між генотипом пацієнтів за досліджуваним поліморфізмом і змінами показників АЧТЧ у хворих із ЧМТ.

Було проаналізовано зв'язок зміни показників ТПГ у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці дослідження (табл. 4.2.3).

Аналіз результатів визначення ТПГ при госпіталізації встановив зниження показників у 1 (0,5%) хворого — гомозиготи за 4G алелем із ЛЧМТ і у 21 (10,5%) із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи і 37 (18,5%) — II групи з генотипом 4G/5G, і у 22 (11%) пацієнтів із генотипом 5G/5G ($\chi^2=1,136$, $p=0,567$). У межах норми ТПГ була у 21 (10,5%) хворого I групи з генотипом 4G/4G, 31 (15,5%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G; у 7 (3,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 18 (9%) — з 4G/5G, 13 (6,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=1,123$, $p=0,567$). Підвищення ТПГ спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом.

При дослідженні на 3-ю добу після госпіталізації зниження ТПГ було встановлено у 1 (0,5%) пацієнта гомозиготного за 4G алелем із ЛЧМТ і у 3 (1,5%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 3 (1,5%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зниження ТПГ було у 3 (1,5%) осіб із ЛЧМТ і у 3 (1,5%) — із ТЧМТ. Не виявили значущого зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами ТПГ ($\chi^2=0,762$, $p=0,683$). У межах норми ТПГ була у 21 (10,5%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 22 (11%) — з 5G/5G і у 7 (3,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 21 (10,5%) — з 4G/5G, 13 (6,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=2,084$, $p=0,353$). Підвищення ТПГ спостерігали у 19 (9,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 31 (15,5%) — із 4G/5G і 19 (9,5%) — із 5G/5G. У 1 хворого I групи із генотипом 5G/5G ТПГ була вище норми. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами ТПГ ($\chi^2=2,536$, $p=0,281$).

Аналіз ТПГ на 7-у добу після госпіталізації виявив зниження у 1 хворого (0,5%) гомозиготного за 4G алелем із ЛЧМТ і у 9 (4,5%) із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи і у 19 (9,5%) II групи з генотипом 4G/5G, у 10 (5%) осіб з генотипом 5G/5G і ТЧМТ. Залежність зміни показників ТПГ від генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявилася не значущою ($\chi^2=1,046$, $p=0,593$). У межах норми ТПГ була у 21 (10,5%) хворого I групи з генотипом 4G/4G, 29 (14,5%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з 5G/5G і у 14 (7%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 29 (14,5%) — з 4G/5G, 19 (9,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,994$, $p=0,608$). Підвищення ТПГ спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 2 (1%) — із 4G/5G і 2 (1%) — із 5G/5G. У 2 (1%) хворих I групи із генотипом 4G/5G і 1 (0,5%) — із 5G/5G ТПГ була вище норми. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами ТПГ ($\chi^2=0,889$, $p=0,641$).

Дослідження на 14-у добу після госпіталізації виявило зниження ТПГ у 1 (0,5%) хворого II групи з генотипом 4G/5G. Значення, що були в межах норми, виявлено у 22 (11%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 32 (16%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G і у 22 (11%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 49 (24,5%) — з 4G/5G, 30 (15%) — з 5G/5G ($\chi^2=1,436$, $p=0,488$). Підвищення ТПГ спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ЛЧМТ і генотипом 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом.

Таким чином, не було виявлено залежності між генотипом пацієнтів за досліджуваним поліморфізмом і змінами показників ТПГ у хворих із ЧМТ.

Результати розрахунку середніх показників ТПГ в динаміці дослідження також не виявили залежності від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ЧМТ і в групі контролю.

Таблиця 4.2.3

**Зміни показників ТПГ (хв.) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів
генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці
дослідження порівняно з групою контролю (M±m)**

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
1-а доба					
I	13,4±0,47	13,5±0,32	14,0±0,32	1,349	0,265
II	10,3±0,4	10,5±0,33	10,7±0,41	0,167	0,846
Контроль	13,4±0,32	13,5±0,25	13,5±0,44	0,006	0,994
p ₂	0,28	0,213	0,289		
3-я доба					
I	13,2±0,34	13,1±0,32	13,2±0,38	0,035	0,966
II	15,5±0,67	16,9±1,23	15,1±0,56	0,855	0,428
Контроль	13,4±0,32	13,5±0,25	13,5±0,44	0,006	0,994
p ₂	0,311	0,526	0,31		
7-а доба					
I	12,9±0,39	13,3±0,32	13,3±0,31	0,515	0,6
II	12,4±0,53	11,8±0,36	12,0±0,39	0,39	0,678
Контроль	13,4±0,32	13,5±0,25	13,5±0,44	0,006	0,994
p ₂	0,243	0,193	0,233		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	14,1±0,26	13,3±0,29	13,0±0,32	2,602	0,081
II	13,3±0,28	13,6±0,21	13,5±0,28	0,291	0,748
Контроль	13,4±0,32	13,5±0,25	13,5±0,44	0,006	0,994
p ₂	0,299	0,235	0,245		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Ми проаналізували зв'язок зміни показників АЧР у хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці дослідження (табл. 4.2.4).

Аналіз результатів визначення АЧР при госпіталізації встановив зменшення часу у 3 (1,5%) хворих — гомозигот за 4G алелем із ЛЧМТ і у 23 (11,5%) із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи і 43 (21,5%) — II групи з генотипом 4G/5G; у 1 (0,5%) хворого з ЛЧМТ, 26 (13%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 5G/5G ($\chi^2=1,822$, $p=0,402$). У межах норми час АЧР був у 19 (9,5%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з 5G/5G; у 5 (2,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 12 (6%) — з 4G/5G, 9 (4,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,481$, $p=0,786$). Збільшення часу АЧР спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G і у 1 (0,5%) хворого з генотипом 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом.

При дослідженні на 3-ю добу після госпіталізації зменшення АЧР було встановлено у 1 (0,5%) пацієнта гомозиготного за 4G алелем із ЛЧМТ і у 3 (1,5%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 4 (2%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зменшення АЧР було у 3 (1,5%) осіб із ЛЧМТ і у 3 (1,5%) — із ТЧМТ. Розподіл хворих виявився не значущим ($\chi^2 = 0,633$, $p = 0,729$). Нормальною швидкістю АЧР була у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 22 (11%) — з 5G/5G; також у 5 (2,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 13 (6,5%) — з 4G/5G, 9 (4,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,905$, $p=0,636$). Прискорення АЧР спостерігали у 21 (10,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 38 (19%) — із 4G/5G і 23 (11,5%) — із 5G/5G. У 1 хворого I групи із генотипом 4G/4G і у 1 — 5G/5G АЧР була вище норми. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами АЧР ($\chi^2=1,7$, $p=0,428$).

Таблиця 4.2.4

**Зміни показників АЧР (сек.) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів
генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці
дослідження порівняно з групою контролю (M±m)**

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
1-а доба					
I	95,5±2,48	99,3±2,0	100,6±2,0	1,347	0,266
II	75,0±3,27	74,6±2,06	76,7±2,87	0,180	0,835
Контроль	101,5±1,9	99,9±1,3	96,8±2,17	1,375	0,258
p ₂	1,574	1,111	1,487		
3-я доба					
I	97,7±2,48	97,4±2,18	99,4±2,67	0,199	0,82
II	117,4±4,55	119,8±2,77	118,1±3,85	0,128	0,88
Контроль	101,5±1,9	99,9±1,3	96,8±2,17	1,375	0,258
p ₂	1,536	1,117	0,826		
7-а доба					
I	96,1±1,97	100,9±2,02	99,8±1,79	1,486	0,233
II	91,5±4,02	87,4±2,54	88,7±3,55	0,373	0,69
Контроль	101,5±1,9	99,9±1,3	96,8±2,17	1,375	0,258
p ₂	1,411	1,119	1,382		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	99,3±1,55	100,6±1,7	102,3±1,15	0,845	0,433
II	101,8±1,73	99,8±1,11	98,4±1,05	1,402	0,251
Контроль	101,5±1,9	99,9±1,3	96,8±2,17	1,375	0,258
p ₂	1,256	1,028	1,189		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Аналіз АЧР на 7-у добу після госпіталізації виявив зниження у 1 хворого (0,5%) гомозиготного за 4G алелем із ЛЧМТ і у 10 (5%) із ТЧМТ, а

також у 2 (1%) хворих I групи і у 25 (12,5%) II групи з генотипом 4G/5G, і у 14 (7%) осіб з генотипом 5G/5G і ТЧМТ. Залежність зміни показників АЧР від генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявилася не значущою ($\chi^2=1,214$, $p=0,545$). У межах норми швидкість АЧР була у 21 (10,5%) хворого I групи з генотипом 4G/4G, 29 (14,5%) — з 4G/5G, 25 (12,5%) — з 5G/5G і у 13 (6,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 23 (11,5%) — з 4G/5G, 15 (7,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,522$, $p=0,77$). Прискорення АЧР спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 2 (1%) — із 4G/5G і 2 (1%) — із 5G/5G. У 2 (1%) хворих I групи із генотипом 4G/5G і 1 (0,5%) — із 5G/5G АЧР була швидше норми. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами ТПГ ($\chi^2=0,889$, $p=0,641$).

Дослідження на 14-у добу після госпіталізації виявило зменшення АЧР у 1 (0,5%) хворого II групи з генотипом 4G/5G. Значення в межах норми було зафіксовано у 22 (11%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 32 (16%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G і у 22 (11%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 49 (24,5%) — з 4G/5G, 30 (15%) — з 5G/5G ($\chi^2=1,436$, $p=0,488$). Пришвидшення АЧР спостерігали у 1 (0,5%) пацієнта із ЛЧМТ і генотипом 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом.

Таким чином, не було виявлено залежності між генотипом пацієнтів за досліджуваним поліморфізмом і змінами швидкості АЧР у хворих із ЧМТ.

Результати розрахунку середніх показників АЧР в динаміці дослідження також не виявили залежності від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ЧМТ і в групі контролю.

Було проведено аналіз зв'язку зміни вмісту ФП у хворих із ЧМТ залежно від розподілу за генотипами -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 в динаміці дослідження (табл. 4.2.5).

Під час визначення на 1-у добу після госпіталізації зниження показників ФП було виявлено у 1 (0,5%) особи — гомозиготи за 4G алелем із ЛЧМТ і у 1 (0,5%) — із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи з генотипом

4G/5G ($\chi^2=1,333$, $p=0,248$). Вміст ФП відповідав нормі у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 31 (15,5%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G; у 3 (1,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 4 (2%) — з 4G/5G, 3 (1,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,092$, $p=0,955$). Підвищеним вміст ФП виявився у 25 (12,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G, 51 (25,5%) — 4G/5G, 32 (16%) — 5G/5G за досліджуваним поліморфізмом; у 1 (0,5%) хворого з ЛЧМТ і 4G/4G генотипом. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами вмісту ФП ($\chi^2=3,222$, $p=0,2$).

Дослідження вмісту ФП на 3-ю добу після госпіталізації виявило зниження показників у 2 (1%) осіб — гомозигот за 4G алелем із ЛЧМТ і у 18 (9%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 39 (19,5%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зниження ФП було зафіксовано у 4 (2%) осіб із ЛЧМТ і у 26 (13%) — із ТЧМТ. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами показників ФП ($\chi^2=0,761$, $p=0,683$). Вміст ФП відповідав нормальним значенням у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з 4G/5G, 22 (11%) — з 5G/5G; у 2 (1%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 5 (2,5%) — з 4G/5G, 2 (1%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,636$, $p=0,728$). Підвищеним ФП був у 9 (4,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 11 (5,5%) — із 4G/5G і 7 (3,5%) — із 5G/5G.

Таблиця 4.2.5

**Зміни показників ФП (г/л) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів
генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 в динаміці
дослідження порівняно з групою контролю (M±m)**

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
1-а доба					
I	3,0±0,18	3,2±0,12	2,75±0,09	2,77	0,068
II	1,7±0,2	1,9±0,1	1,9±0,15	0,581	0,561
Контроль	2,9±0,12	2,7±0,08	3,0±0,14	1,715	0,186
p ₂	0,12	0,09	0,16		
3-я доба					
I	2,8±0,15	3,1±0,11	2,6±0,13	3,307	0,042
II	2,6±0,29	2,3±0,18	2,1±0,22	1,035	0,358
Контроль	2,9±0,12	2,7±0,08	3,0±0,14	1,715	0,186
p ₂	0,122	0,085	0,118		
7-а доба					
I	2,8±0,14	3,1±0,14	3,1±0,13	1,023	0,364
II	3,9±0,23	4,2±0,12	4,2±0,16	1,339	0,267
Контроль	2,9±0,12	2,7±0,08	3,0±0,14	1,715	0,186
p ₂	0,112	0,087	0,106		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	2,9±0,11	3,0±0,11	2,9±0,09	0,041	0,96
II	3,6±0,16	3,5±0,11	3,5±0,12	0,182	0,834
Контроль	2,9±0,12	2,7±0,08	3,0±0,14	1,715	0,186
p ₂	0,083	0,063	0,073		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Аналіз результатів дослідження ФП на 7-у добу після госпіталізації виявив зниження показника у 1 хворого (0,5%) гомозиготи за 4G алелем із ЛЧМТ і у 2 (1%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 3 (1,5%) II

групи з генотипом 4G/5G. У 2 (1%) осіб — гомозигот за 5G алелем із ТЧМТ було зафіксовано зниження вмісту ФП. Залежність зміни вмісту ФП від генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявилася незначущою ($\chi^2=1,637$, $p=0,441$). Нормальний показник ФП був зафіксований у 21 (10,5%) хворого I групи з генотипом 4G/4G, 28 (14%) — з 4G/5G, 24 (12%) — з 5G/5G і у 3 (1,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 3 (1,5%) — з 4G/5G, 2 (1%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,326$, $p=0,849$). Підвищення вмісту ФП спостерігали у 19 (9,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 44 (22%) — із 4G/5G і 27 (13,5%) — із 5G/5G. У 2 (1%) хворих I групи із генотипом 4G/5G і 2 (1%) — із 5G/5G ФП був вищим за норму. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами вмісту ФП ($\chi^2=1,342$, $p=0,511$).

Дослідження на 14-у добу після госпіталізації виявило зниження вмісту ФП у 2 (1%) хворих I групи і у 1 (0,5%) II — з генотипом 4G/5G. Нормальні значення були у 22 (11%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 31 (15,5%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G і у 16 (8%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 42 (21%) — з 4G/5G, 23 (11,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=2,764$, $p=0,251$). Підвищення показників ФП спостерігали у 6 (3%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 7 (3,5%) — 4G/5G і 7 (3,5%) — 5G/5G.

Результатами дослідження доводять, що не було встановлено залежності між генотипами за поліморфізмом, що досліджувався, і змінами рівнів ФП у хворих із ЧМТ.

Таблиця 4.2.6

Вміст тромбоцитів ($\cdot 10^9/\text{л}$) крові у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ($M \pm m$) в динаміці дослідження порівняно з групою контролю

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p_1
1-а доба					
I	224,4 \pm 5,79	211,2 \pm 4,54	217,27 \pm 4,29	1,824	0,168
II	278,5 \pm 5,95	281,2 \pm 2,34	274,0 \pm 4,82	0,873	0,421
Контроль	233,0 \pm 6,61	229,0 \pm 4,85	222,1 \pm 7,68	0,581	0,561
p_2	4,47	3,54	4,05		
3-я доба					
I	224,4 \pm 5,6	211,4 \pm 4,43	217,5 \pm 4,38	1,832	0,167
II	279,1 \pm 6,01	281,0 \pm 2,28	273,6 \pm 4,75	0,957	0,387
Контроль	233,0 \pm 6,61	229,0 \pm 4,85	222,1 \pm 7,68	0,581	0,561
p_2	4,43	3,52	4,08		
7-а доба					
I	223,8 \pm 4,75	214,5 \pm 5,1	220,8 \pm 4,62	0,956	0,389
II	261,4 \pm 8,74	268,5 \pm 4,02	262,4 \pm 5,55	0,52	0,596
Контроль	233,0 \pm 6,61	229,0 \pm 4,85	222,1 \pm 7,68	0,581	0,561
p_2	4,23	3,62	4,15		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	229,2 \pm 4,21	216,0 \pm 4,27	220,8 \pm 3,47	2,565	0,083
II	239,6 \pm 7,41	238,6 \pm 4,29	229,2 \pm 6,0	0,985	0,377
Контроль	233,0 \pm 6,61	229,0 \pm 4,85	222,1 \pm 7,68	0,581	0,561
p_2	4,08	3,43	3,76		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p_1 — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p_2 — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Результати розрахунку середніх показників ФП в динаміці дослідження також не виявили залежності змін від генотипу за досліджуваним поліморфізмом у хворих із ЧМТ і в групі контролю.

За результатами аналізу дослідження не було встановлено зв'язку змін показників ФП із генотипами за -675 4/5 поліморфізмом гена PAI-1.

Нами було проаналізовано вміст тромбоцитів крові, як депо PAI-1, залежно від виду ЧМТ і генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 порівняно з показниками групи контролю (табл. 4.2.6).

Після проведеного дослідження можна зробити висновок, що вміст PAI-1 плазми відповідно генотипам за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 не пов'язаний з вмістом тромбоцитів крові. У всіх хворих показники тромбоцитів крові залишалися у межах норми в динаміці дослідження.

Результати дослідження змін ФА у хворих із ЧМТ і в групі контролю залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 представлені у табл. 4.2.7.

Під час визначення на 1-у добу після госпіталізації зменшення швидкості ФА було виявлено у 1 (0,5%) особи — гомозиготи за 4G алелем із ЛЧМТ і у 1 (0,5%) — із ТЧМТ, а також у 2 (1%) хворих I групи з генотипом 4G/5G ($\chi^2=1,333$, $p=0,248$). Швидкість ФА відповідала нормі у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 31 (15,5%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G; у 3 (1,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 4 (2%) — з 4G/5G, 3 (1,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,092$, $p=0,955$). Прискорення ФА було у 25 (12,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G, 51 (25,5%) — 4G/5G, 32 (16%) — 5G/5G за досліджуваним поліморфізмом; у 1 (0,5%) хворого з ЛЧМТ і 4G/4G генотипом. Не отримали значущих даних, які б свідчили щодо зв'язку досліджуваного поліморфізму зі змінами часу ФА ($\chi^2=3,222$, $p=0,2$).

Дослідження часу ФА на 3-ю добу після госпіталізації виявило зниження рівню у 2 (1%) осіб — гомозигот за 4G алелем із ЛЧМТ і у 18 (9%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 39 (19,5%) II групи з генотипом 4G/5G. У гомозигот за 5G алелем зменшення швидкості ФА було зафіксовано у 4 (2%) осіб із ЛЧМТ і у 26 (13%) — із ТЧМТ. Не отримали значущих даних, які б підтвердили зв'язок досліджуваного поліморфізму зі змінами часу ФА ($\chi^2=0,761$, $p=0,683$). Швидкість ФА відповідала нормальним значенням у 20 (10%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 30 (15%) — з

4G/5G, 22 (11%) — з 5G/5G; у 2 (1%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 5 (2,5%) — з 4G/5G, 2 (1%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,636$, $p=0,728$). Прискорення ФА було у 9 (4,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 11 (5,5%) — із 4G/5G і 7 (3,5%) — із 5G/5G.

Аналіз результатів дослідження часу ФА на 7-у добу після госпіталізації виявив зниження показника у 1 хворого (0,5%) гомозиготи за 4G алелем із ЛЧМТ і у 2 (1%) із ТЧМТ, а також у 3 (1,5%) хворих I групи і у 3 (1,5%) II групи з генотипом 4G/5G. У 2 (1%) осіб — гомозигот за 5G алелем із ТЧМТ було зафіксовано зменшення часу ФА. Залежність зміни часу ФА від генотипів за досліджуваним поліморфізмом виявилася незначущою ($\chi^2=1,637$, $p=0,441$). У межах нормальних значень швидкість ФА була зафіксована у 21 (10,5%) хворого I групи з генотипом 4G/4G, 28 (14%) — з 4G/5G, 24 (12%) — з 5G/5G і у 3 (1,5%) пацієнтів II групи з 4G/4G генотипом, 3 (1,5%) — з 4G/5G, 2 (1%) — з 5G/5G ($\chi^2=0,326$, $p=0,849$). Прискорення швидкості ФА спостерігали у 19 (9,5%) пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 44 (22%) — із 4G/5G і 27 (13,5%) — із 5G/5G. У 2 (1%) хворих I групи із генотипом 4G/5G і 2 (1%) — із 5G/5G час ФА був вище норми. Не отримали значущих даних, які б виявили зв'язок досліджуваного поліморфізму зі змінами часу ФА ($\chi^2=1,342$, $p=0,511$).

Таблиця 4.2.7

ФА (хв.) у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 (M±m) в динаміці дослідження порівняно з групою контролю

Генотип Групи	4G/4G	4G/5G	5G/5G	F	p ₁
1-а доба					
I	224,0±5,69	210,3±4,52	216,5±4,43	1,9	0,143
II	272,8±4,79	277,5±1,6	268,4±4,1	2,3	0,108
Контроль	217,9±4,44	216,3±3,26	210,3±2,39	0,65	0,522
p ₂	3,527	2,6691	3,535		
3-я доба					
I	216,4±6,67	204,6±4,96	208,7±5,63	1,08	0,346
II	203,8±11,1	186,7±6,75	190,0±7,82	1,07	0,345
Контроль	217,9±4,44	216,3±3,26	210,3±2,39	0,65	0,522
p ₂	3,822	2,846	4,035		
7-а доба					
I	223,4±4,72	212,4±5,06	218,9±4,92	1,23	0,299
II	261,0±7,21	266,2±3,77	259,2±5,94	0,558	0,574
Контроль	217,9±4,44	216,3±3,26	210,3±2,39	0,65	0,522
p ₂	4,295	2,739	4,266		
Померло	5	5	4		
14-а доба					
I	225,2±4,04	211,9±4,23	216,2±3,52	2,65	0,077
II	234,5±7,54	232,2±4,12	225,0±5,74	0,742	0,487
Контроль	217,9±4,44	216,3±3,26	210,3±2,39	0,65	0,522
p ₂	0,054	0,01	0,094		
Померло	2	0	1		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p₁ — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p₂ — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента.

Дослідження на 14-у добу після госпіталізації виявило зменшення часу ФА у 2 (1%) хворих I групи і у 1 (0,5%) II — з генотипом 4G/5G. Значення в межах норми були у 22 (11%) хворих I групи з генотипом 4G/4G, 31 (15,5%) — з 4G/5G, 26 (13%) — з 5G/5G і у 16 (8%) пацієнтів II групи з 4G/4G

генотипом, 42 (21%) — з 4G/5G, 23 (11,5%) — з 5G/5G ($\chi^2=2,764$, $p=0,251$). Прискорення часу ФА спостерігали у 6 (3%) пацієнта із ТЧМТ і генотипом 4G/4G за досліджуваним поліморфізмом, 7 (3,5%) — 4G/5G і 7 (3,5%) — 5G/5G.

Результатами дослідження доводять, що не було встановлено залежності між генотипом пацієнтів за поліморфізмом, що досліджувався, і змінами швидкості ФА у хворих із ЧМТ і в контрольній групі.

За результатами аналізу дослідження системи гемостазу, за допомогою загальноприйнятих методик, можна зробити висновок щодо відсутності зв'язку досліджених показників системи гемостазу з генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ і у здорових осіб. Не виявлено значущої різниці змін вмісту тромбоцитів крові залежно від ЧМТ і поліморфізму, що досліджувався. Таким чином доведено відсутність зв'язку вмісту тромбоцитів із показниками PAI-1 плазми крові. Встановлено зв'язок підвищення вмісту PAI-1 плазми крові у хворих із ТЧМТ і генотипами 4G/4G і 4G/5G за -675 4G/5G поліморфізмом гену PAI-1. Виявлено прискорену нормалізацію показників PAI-1 плазми крові у пацієнтів із 5G/5G генотипом, порівняно із 4G/4G і 4G/5G генотипами за поліморфізмом, що досліджувався.

За результатами дослідження можна зробити висновок щодо зв'язку змін вмісту PAI-1 плазми крові з масою тіла, а саме: у хворих і здорових осіб із групи контролю з ознаками ожиріння показники PAI-1 були значуще вищими, ніж у хворих із нормальною масою тіла за ІМТ і КЦЖ.

Тому особливої уваги заслуговує подальше дослідження клінічного перебігу ЧМТ залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 із вивченням зв'язку вмісту PAI-1 плазми крові із виникненням вторинних ішемічних ускладнень ТЧМТ у хворих залежно від маси тіла.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

5.1. Клінічний перебіг черепно-мозкової травми залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

5.1.1. Зв'язок генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу зі змінами рівня свідомості

Для оцінки клінічного перебігу ЧМТ у хворих використовували ШКГ, що відповідала змінам рівнів свідомості відповідно до класифікації запропонованої Є. Г. Педаченко [71]. Досліджували зміни клінічного стану хворих залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 протягом дослідження.

У табл. 5.1.1.1 подано розподіл різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від оцінки свідомості за ШКГ під час госпіталізації.

Таблиця 5.1.1.1

**Розподіл різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у
хворих із ЧМТ залежно від оцінки свідомості за ШКГ під час
госпіталізації**

ЧМТ	Генотип	ШКГ					
		7–8 балів		11–14 балів		15 балів	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	4G/4G	0	0	11	13,6	11	13,6
	4G/5G	0	0	30	37	3	3,7
	5G/5G	0	0	20	24,7	6	7,4
II група	4G/4G	29	24,4	0	0	0	0
	4G/5G	55	46,2	0	0	0	0
	5G/5G	35	29,4	0	0	0	0

Із табл. 5.1.1.1 видно, що більшість хворих, а саме — 61 (75,3%), із ЛЧМТ під час госпіталізації були в стані порушеної свідомості — приглушенні. Розподіл генотипів досліджуваного поліморфізма значуще відрізнявся ($\chi^2=11,93$, $p=0,003$) від 20 (24,7%) хворих I групи, які перебували в ясній свідомості. Всі хворі з ТЧМТ були в комі I (7–8 балів за ШКГ).

На 3-ю добу після госпіталізації (табл. 5.1.1.2) перебування хворих у стаціонарі тільки троє пацієнтів з ЛЧМТ і генотипом 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом мали порушення свідомості за типом приглушення, всі інші хворі I групи перебували в ясній свідомості ($\chi^2=5,56$, $p=0,062$). 17 пацієнтів із ТЧМТ залишались у коматозному стані, 44 хворих із генотипом 4G/5G перебували в сопорозному стані, швидке відновлення свідомості спостерігали у 23 хворих із генотипом 5G/5G і 14 — із 4G/4G ($\chi^2=41,62$, $p=0,0001$).

Таблиця 5.1.1.2

Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ різних типу залежно від оцінки свідомості за ШКГ на 3-ю добу після госпіталізації

ЧМТ	Генотип	ШКГ							
		7–8 балів		9–10 балів		11–14 балів		15 балів	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	4G/4G	0	0	0	0	0	0	22	27,2
	4G/5G	0	0	0	0	3	3,7	30	37
	5G/5G	0	0	0	0	0	0	26	32,1
II група	4G/4G	7	5,9	8	6,7	14	11,8	0	0
	4G/5G	5	4,2	44	37	6	5	0	0
	5G/5G	5	4,2	7	5,9	23	19,3	0	0

Отже, виявлено значущу асоціацію більш повільного відновлення свідомості у хворих із ЧМТ із генотипом 4G/5G, а також пришвидшену нормалізацію рівня свідомості у хворих із 4G/4G і 5G/5G генотипами за поліморфізмом, що досліджувався.

На 7-у добу після госпіталізації (табл. 5.1.1.3) всі хворі із ЛЧМТ відновилися. 14 хворих із ТЧМТ померли. Троє хворих II групи залишались у комі, більш повільне відновлення спостерігали у групі хворих із генотипом 4G/5G ($\chi^2=8,69$, $p=0,192$).

Таблиця 5.1.1.3

Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 тип у хворих із ЧМТ залежно від оцінки свідомості за ШКГ на 7-у добу після госпіталізації

ЧМТ	Генотип	ШКГ									
		Смерть		7–8 балів		9–10 балів		11–14 балів		15 балів	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	4G/4G	0	0	0	0	0	0	0	0	22	27,2
	4G/5G	0	0	0	0	0	0	0	0	33	40,7
	5G/5G	0	0	0	0	0	0	0	0	26	32,1
II група	4G/4G	5	4,2	2	1,7	0	0	22	18,5	0	0
	4G/5G	5	4,2	0	0	2	1,7	48	40,3	0	0
	5G/5G	4	2	1	0,8	0	0	30	25,2	0	0

На 14-у добу після госпіталізації (табл. 5.1.1.4) загалом смерть було зафіксовано у 17 пацієнтів із ТЧМТ. Найкращу динаміку відновлення свідомості у II групі спостерігали у хворих із генотипами 4G/4G і 5G/5G, порівняно з найгіршою у пацієнтів із 4G/5G генотипом ($\chi^2=82,3$, $p=0,0001$) за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Таким чином, наявність 4G/5G генотипа за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 асоціювалася із повільною динамікою відновлення свідомості порівняно з 4G/4G і 5G/5G генотипами за досліджуваним поліморфізмом, що було особливо помітно у групі хворих із ТЧМТ.

Таблиця 5.1.1.4

**Розподіл генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із
ЧМТ залежно від оцінки свідомості за ШКГ на 14-у добу після
госпіталізації**

ЧМТ	Генотип	ШКГ					
		Смерть		11–14 балів		15 балів	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	4G/4G	0	0	0	0	22	27,2
	4G/5G	0	0	0	0	33	40,7
	5G/5G	0	0	0	0	26	32,1
II група	4G/4G	7	5,9	8	6,7	14	11,8
	4G/5G	5	4,2	45	37,8	5	4,2
	5G/5G	5	4,2	15	12,6	15	12,6

5.1.2. Загально мозкова симптоматика у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

Діагностична та прогностична значущість ЗС та менінгеальної симптоматики обумовлює необхідність постійного моніторингу даної групи розладів із визначенням подальшої діагностичної та лікувальної тактики ведення хворого.

Дослідження нервової системи з оцінкою ЗС проводили протягом 1-ї доби перебування хворого в стаціонарі, на 3-ю, 7-у і 14-у добу після госпіталізації, відповідно до діючих рекомендацій. Вивчали анамнестичні дані: наявність або відсутність, терміни регресії, інтенсивність і вираженість амнезії, головного болю, нудоти, блювоти, симптомів Седана та Гуревича-Мана, порушень психіки, симптому Керніга та ригідності потиличних м'язів.

Відповідно до поставлених завдань дослідження, нами було проаналізовано зміни ЗС у пацієнтів із ЧМТ залежно від генотипа за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Розподіл пацієнтів на групи проводили таким чином: 0 — симптоматика не визначалась через коматозний стан пацієнта або смерть, 1 — наростання розладів, 2 — зменшення проявів симптоматики, 3 — повний регрес симптоматики.

Встановлено, що протягом 1-ї доби після госпіталізації наростання ЗС зафіксували у 29 (34,5% із 5G/5G і 65,5% із 4G/5G генотипом) пацієнтів I групи, а тенденцію до регресу спостерігали у 52 (50% — 5G/5G) хворих. У 54 хворих (11,2% — 4G/4G, 44,4% — 4G/5G і 44,4% — 5G/5G генотипом) II групи зафіксували стабілізацію проявів ЗС. У 65 (32,5%) пацієнтів із ТЧМТ не було можливості контролювати симптоми через тяжкість стану.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипа за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ЗС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=9,6$, $p=0,008$) і 5G/5G ($\chi^2=10,0$, $p=0,007$), а також між групами хворих із різними генотипами поліморфізму, що досліджувався ($\chi^2=15,0$, $p=0,001$).

Наростання проявів менінгеального синдрому (МС) протягом 1-ї доби відзначили у 2 пацієнтів із генотипом 4G/5G I групи. У 69 (4G/4G — 27,5%, 4G/5G — 43,5%, 5G/5G — 29%) осіб із ЛЧМТ спостерігали зменшення проявів МС, а у 10 (4G/4G — 30%, 4G/5G — 10%, 5G/5G — 60%) — відсутність симптомокомплексу. У 54 (4G/4G — 25,9%, 4G/5G — 57,4%, 5G/5G — 16,7%) хворих II групи відзначили наростання менінгеальних симптомів протягом 1-ї доби, у 65 (4G/4G — 23%, 4G/5G — 36,9%, 5G/5G — 40,1%) — констатували зменшення проявів симптоматики.

Встановлено значущу 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 в групах із

генотипами 4G/4G ($\chi^2=16,8$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=23,1$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=14,8$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=53,1$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою ЗС та менінгеальної симптоматики за генотипами -675 4G/5G поліморфізма гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.2.1.

Таблиця 5.1.2.1

Зміни ЗС та менінгеальної симптоматики у хворих із ЧМТ залежно від варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 протягом 1-ї доби

Генотип	Група	Симптоматика	0		1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	ЗМ	0	0	10	5	12	6	0	0
		МС	0	0	0	0	19	9,5	3	1,5
	II	ЗМ	23	11,5	0	0	6	3	0	0
		МС	0	0	14	7	15	7,5	0	0
4G/5G	I	ЗМ	0	0	19	9,5	14	7	0	0
		МС	0	0	2	1	30	15	1	0,5
	II	ЗС	31	15,5	0	0	24	12	0	0
		МС	0	0	31	15,5	24	12	0	0
5G/5G	I	ЗС	0	0	0	0	26	13	0	0
		МС	0	0	0	0	20	10	6	3
	II	ЗС	11	5,5	0	0	24	12	0	0
		МС	0	0	3	1,5	26	13	0	0
I		ЗС	0	0	29	14,5	52	26	0	0
		МС	0	0	2	1	69	34,5	10	5
II		ЗС	65	32,5	0	0	54	27	0	0
		МС	0	0	54	27	65	32,5	0	0

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

На 3-ю добу після госпіталізації зменшилась кількість пацієнтів із ЛЧМТ, у яких наростала ЗС — 18 (94,4% із генотипом 4G/5G), зменшення проявів встановлено у 49 (40,8% — 4G/4G, 32,7% — 4G/5G, 26,5% — 5G/5G) хворих, що відповідало тенденціям 1-ї доби. Повний регрес симптомів визначили у 14 пацієнтів I групи (85,7% із генотипом 5G/5G). У 49 (18,4% — 4G/4G, 61,2% — 4G/5G, 20,4% — 5G/5G) пацієнтів II групи утримувалася виражена ЗС. У 53 (24,5% — 4G/4G, 37,75% — 4G/5G, 37,75% — 5G/5G) хворих із ТЧМТ констатували зменшення проявів ЗС. У 17 пацієнтів II групи не було можливості диференціювати вираженість симптоматики через тяжкість стану.

Було встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ЗС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=18,9$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=25,1$, $p=0,0001$), а в групі 4G/5G значущої різниці розподілу не було встановлено ($\chi^2=3,8$, $p=0,151$). Показники між групами порівняння відрізнялися значуще ($\chi^2=39,7$, $p=0,0001$).

На 3-ю добу після госпіталізації у пацієнтів із ЛЧМТ не було виявлено наростання менінгеальної симптоматики, у 42 (26,2% — 4G/4G, 64,3 — 4G/5G, 9,5% — 5G/5G) хворих зберігалася тенденція до зменшення проявів МС. У 39 (28,2% — 4G/4G, 15,4% — 4G/5G, 56,4% — 5G/5G) пацієнтів I групи зафіксовано повний регрес МС, що в 3,9 рази перевищувало показники 1-ї доби. У хворих II групи негативна динаміка утримувалася у 55 (14,5% — 4G/4G, 61,8% — 4G/5G, 23,7% — 5G/5G) пацієнтів, зменшення проявів МС констатовано у меншого числа хворих — 58 (36,2% — 4G/4G, 36,2% — 4G/5G, 27,6% — 5G/5G). У 6 пацієнтів із ТЧМТ і генотипом 5G/5G спостерігали повний регрес МС.

Встановлено значущу 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 в групах хворих із генотипами 4G/4G ($\chi^2=21,571$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=37,6$, $p=0,0001$) і 5G/5G

($\chi^2=28,6$, $p=0,0001$), а також між групами, що досліджувалися ($\chi^2=77,3$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою ЗС та менінгеальної симптоматики залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.2.2.

Таблиця 5.1.2.2

Зміни ЗС та менінгеальної симптоматики у хворих із ЧМТ залежно від варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 3-ю добу

Генотип	Група	Симптоматика	0		1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	ЗС	0	0	0	0	20	10	2	1
		МС	0	0	0	0	11	5,5	0	0
	II	ЗС	7	3,5	9	4,5	13	6,5	0	0
		МС	0	0	8	4	21	10,5	0	0
4G/5G	I	ЗС	0	0	17	8,5	16	8	0	0
		МС	0	0	0	0	27	13,5	6	3
	II	ЗС	5	2,5	30	15	20	10	0	0
		МС	0	0	34	17	21	10,5	0	0
5G/5G	I	ЗС	0	0	1	0,5	13	6,5	12	6
		МС	0	0	0	0	4	2	22	11
	II	ЗС	5	2,5	10	5	20	10	0	0
		МС	0	0	13	6,5	16	8	6	3
I	ЗС	0	0	18	9	49	24,5	14	7	
	МС	0	0	0	0	42	21	39	19,5	
II	ЗС	17	8,5	49	24,5	53	26,5	0	0	
	МС	0	0	55	27,5	58	29	6	3	

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

На 7-у добу після госпіталізації у 5 (всі з генотипом 4G/5G) пацієнтів із ЛЧМТ утримувалася виражена ЗС. Зменшення проявів зберігалось у 42

хворих (26,2% — 4G/4G, 64,3% — 4G/5G, 9,5% — 5G/5G) I групи, повний регрес симптомів визначили у 34 пацієнтів (85,7% з генотипом 5G/5G), що в 2,4 рази перевищувало показники 3-ї доби. У 32 пацієнтів (90,6% — 4G/5G) II групи утримувалася стійка ЗС, у 66 хворих (33,3% — 4G/4G, 30,3% — 4G/5G, 36,4% — 5G/5G) з'явилася тенденція до зменшення вираженості розладів. У 4 пацієнтів (3-є з генотипом 5G/5G) із ТЧМТ спостерігали повний регрес симптоматики, чого не було виявлено на 3-ю добу після госпіталізації. У 3 пацієнтів II групи не було можливості контролювати вираженість симптоматики через тяжкість стану, 14 — померли.

Встановлено значущу різницю в розподілі варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ЗС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=21,1$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=18,6$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=36,2$, $p=0,0001$), а також між групами ($\chi^2=60,7$, $p=0,0001$).

На 7-у добу після госпіталізації у 15 пацієнтів з ЛЧМТ і 4G/5G генотипом утримувалася тенденція до зменшення проявів МС. Повний регрес менінгеальної симптоматики відзначили у 66 хворих (33,3% — 4G/4G, 27,3% — 4G/5G, 39,4% — 5G/5G) I групи. У 32 пацієнтів (3% — 4G/4G, 87,5% — 4G/5G, 9,5% — 5G/5G) II групи утримувалася негативна динаміка, зменшення вираженості розладів було зафіксовано у 65 (35,4% — 4G/4G, 32,3% — 4G/5G, 32,3% — 5G/5G) хворих. У 8 хворих (12,5% — 4G/5G, 87,5% — 5G/5G) із ТЧМТ спостерігали позитивну динаміку.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін менінгеальної симптоматики за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=51,0$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=37,6$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=38,448$, $p=0,0001$), а також між групами ($\chi^2=119,815$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою ЗС та менінгеальної симптоматики відповідно генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.2.3.

Таблиця 5.1.2.3

Зміни ЗС та менінгеальної симптоматики у хворих із ЧМТ залежно від варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 7-у добу

Генотип	Група	Симптоматика	0		1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	ЗС	0	0	0	0	11	5,5	11	5,5
		МС	0	0	0	0	0	0	22	11
	II	ЗС	7	3,5	0	0	22	11	0	0
		МС	5	2,5	1	0,5	23	11,5	0	0
4G/5G	I	ЗС	0	0	5	2,5	27	13,5	1	0,5
		МС	0	0	0	0	15	7,5	18	9
	II	ЗС	5	2,5	29	14,5	20	10	1	0,5
		МС	5	2,5	28	14	21	10,5	1	0,5
5G/5G	I	ЗС	0	0	0	0	4	2	22	11
		МС	0	0	0	0	0	0	26	13
	II	ЗС	5	2,5	3	1,5	24	12	3	1,5
		МС	4	2	3	1,5	21	10,5	7	3,5
I	ЗС	0	0	5	2,5	42	21	34	17	
	МС	0	0	0	0	15	7,5	66	33	
II	ЗС	17	8,5	32	16	66	33	4	2	
	МС	14	7	32	16	80	40	74	37	

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

На 14-у добу після госпіталізації не було виявлено наростання ЗС у пацієнтів із ЛЧМТ, зменшення проявів розладів було підтверджено у 33 хворих (100% — 4G/4G і 4G/5G генотипи). 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-ї доби в 1,4 рази. У 3 пацієнтів із

ТЧМТ і генотипом 4G/5G утримувалася виражена ЗС. У 74 (33,3% — 4G/4G і 66,7% — 4G/5G) хворих II групи констатували зменшення проявів розладів, повний регрес ЗС відзначили у 25 (16% — 4G/4G, 24% — 4G/5G, 60% — 5G/5G) пацієнтів, що в 6,25 разів перевищувало показники пацієнтів II групи на 7-у добу після госпіталізації. У 17 пацієнтів II групи констатували смерть.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ЗС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах хворих із генотипами 4G/4G ($\chi^2=11,2$, $p=0,004$), 4G/5G ($\chi^2=10,3$, $p=0,016$) і 5G/5G ($\chi^2=22,1$, $p=0,0001$), а також між групами ($\chi^2=37,1$, $p=0,0001$).

На 14-у добу після госпіталізації у всіх пацієнтів із ЛЧМТ зафіксували повний регрес МС. У хворих II групи виражений МС утримувався у 3 пацієнтів із генотипом 4G/5G. Зменшення проявів МС було встановлено у 59 хворих із ТЧМТ (18,6% — 4G/4G, 64,4% — 4G/5G, 17% — 5G/5G), у 40 (27,5% — 4G/4G, 22,5% — 4G/5G, 50% — 5G/5G) спостерігали повний регрес менінгеальної симптоматики, що в 5 разів перевищувало показники 7-ї доби.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін менінгеальної симптоматики за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=21,1$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=57,8$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=14,8$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=88,9$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою ЗС та менінгеальної симптоматики відповідно генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.2.4.

Таблиця 5.1.2.4

Зміни ЗС та менінгеальної симптоматики у хворих із ЧМТ залежно від варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 14-у добу

Генотип	Група	Симптоматика	0		1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	ЗС	0	0	0	0	11	5,5	11	5,5
		МС	0	0	0	0	0	0	22	11
	II	ЗС	7	3,5	0	0	18	9	4	2
		МС	7	3,5	0	0	11	5,5	11	5,5
4G/5G	I	ЗС	0	0	0	0	22	11	11	5,5
		МС	0	0	0	0	0	0	33	16,5
	II	ЗС	5	2,5	3	1,5	41	20,5	6	3
		МС	5	2,5	3	1,5	38	19	9	4,5
5G/5G	I	ЗС	0	0	0	0	0	0	26	13
		МС	0	0	0	0	0	0	26	13
	II	ЗС	5	2,5	0	0	15	7,5	15	7,5
		МС	5	2,5	0	0	10	5	20	10
I		ЗС	0	0	0	0	33	16,5	48	24
		МС	0	0	0	0	0	0	81	40,5
II		ЗС	17	8,5	3	1,5	74	37	25	12,5
		МС	17	8,5	3	1,5	59	29,5	40	20

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

За результатами аналізу динаміки змін ЗС та менінгеальної симптоматики нами було виявлено уповільнення регресії ЗС та менінгеальної симптоматики у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом за поліморфізмом, що досліджувався.

5.1.3. Вогнищева та стовбурова симптоматика у хворих із черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

Було досліджено клінічний перебіг шляхом аналізу ВС та СС у хворих із ЧМТ в динаміці дослідження залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1. Дослідження нервової системи з оцінкою вираженості ВС і СС проводили на 1-у добу, 3-ю, 7-у і 14-у добу після госпіталізації.

Аналізували такі прояви ВС, як анізокорія, асиметрія м'язів обличчя, ністагм, зниження рогівкових рефлексів, слабкість конвергенції, послаблення або посилення сухожилкових рефлексів, зниження черевних рефлексів, м'язова гіпотонія, атаксія, симптом Маринеску-Радовичі. Поряд з цим спостерігали за динамікою виразної ВС, що визначалася локалізацією вогнища забою (зіничні та окорухові порушення, парези кінцівок, розлади чутливості, мовлення, судомні напади, транзиторні порушення вітальних функцій. Зміни ВС оцінювали наступним чином: вважали 0 результат, коли симптоматика не визначалась через смерть хворого, 1 — наростання розладів, 2 — зменшення проявів симптоматики, 3 — повний регрес (відсутність) симптоматики.

Фіксували СС: плаваючі рухи очних яблук, парез погляду, тонічний множинний ністагм, порушення ковтання, двосторонній мідріаз або міоз, дивергенція очей по горизонтальній або вертикальній осі, мінливий м'язовий тонус, децеребраційну ригідність, пригнічення, або іритацію, сухожилкових рефлексів і рефлексів зі слизових і шкірних покривів, двосторонні патологічні рефлексии, порушення вітальних функцій (порушення серцевого ритму, дихання, лабільність артеріального тиску), альтернуючі синдроми. Для об'єктивізації змін СС у хворих під час дослідження використовували Піттсбургську шкалу оцінки стану стовбура мозку (за G. Teasdale, P. Safar і співавт., 1984).

Під час аналізу результатів дослідження було встановлено, що на 1-у добу після госпіталізації у пацієнтів із ЛЧМТ ВС зафіксована у 56 хворих (4G/4G — 32,1%, 4G/5G — 50%, 5G/5G — 17,9%), в той же час у 25 (4G/4G — 16%, 4G/5G — 20%, 5G/5G — 64%) — не виявлено вогнищевих розладів. У 54 хворих (4G/4G — 25,9%, 4G/5G — 57,4%, 5G/5G — 16,7%) із ТЧМТ відзначено наростання вогнищевих розладів протягом 1-ї доби. У 63 пацієнтів (4G/4G — 23,8%, 4G/5G — 38,1%, 5G/5G — 38,1%) зафіксовано зменшення проявів симптоматики і тільки у 2 пацієнтів із генотипом 5G/5G не було виявлено вогнищевих розладів.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ВС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=17,6$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=32,9$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=24,9$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=69,3$, $p=0,0001$).

У результаті аналізу змін СС на 1-у добу перебування в стаціонарі встановлено, що у всіх хворих із ЛЧМТ стовбурових розладів не було. У II групі у 50 пацієнтів (4G/4G — 36%, 4G/5G — 44%, 5G/5G — 20%) констатовано наявність виражених стовбурових розладів. У 64 хворих (4G/4G — 17,2%, 4G/5G — 48,4%, 5G/5G — 34,4%) встановлено транзиторні прояви симптоматики, а у 5 хворих (3 із генотипом 5G/5G, 2 — з 4G/5G) СС не було.

Встановлено значущу різницю розподілу хворих із ЧМТ і різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 залежно від динаміки змін СС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=47,3$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=79,9$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=79,9$, $p=0,0001$), а також між групами ($\chi^2=176,4$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою змін ВС та СС, на 1-у добу перебування в стаціонарі, залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.9.

У 29 хворих (4G/4G — 48,3%, 4G/5G — 41,4%, 5G/5G — 10,3%) I групи на 3-ю добу після госпіталізації відзначено регрес вогнищевих розладів. Повний регрес ВС встановлено у 52 пацієнтів (4G/4G — 15,4%, 4G/5G — 40,4%, 5G/5G — 44,2%). У хворих II групи негативна динаміка проявилася в тому, що у 61 (4G/4G — 18%, 4G/5G — 57,4%, 5G/5G — 24,6%) пацієнта спостерігали наростання ВС, у 52 осіб (4G/4G — 34,6%, 4G/5G — 38,5%, 5G/5G — 26,9%) утримувалася позитивна динаміка, повну регресією спостерігали у 6 хворих із генотипом 5G/5G.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ВС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=18,9$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=56,0$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=31,4$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=100,4$, $p=0,0001$).

У II групі у 49 хворих (4G/4G — 20,4%, 4G/5G — 57,1%, 5G/5G — 22,5%) утримувалися стовбурові розлади. Позитивна динаміка була зафіксована у 56 пацієнтів (4G/4G — 30,4%, 4G/5G — 41%, 5G/5G — 28,6%), а повний регрес симптоматики — у 14 (4G/4G — 14,3%, 4G/5G — 28,6%, 5G/5G — 57,1%) осіб.

Таблиця 5.1.3.1

Зміни ВС та СС у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 1-у добу після госпіталізації

Генотип	Група	Симптоматика	1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	BC	0	0	18	9	4	2
		CC	0	0	0	0	22	11
	II	BC	14	7	15	7,5	0	0
		CC	18	9	11	5,5	0	0
4G/5G	I	BC	0	0	28	14	5	2,5
		CC	0	0	0	0	33	16,5
	II	BC	31	15,5	24	12	0	0
		CC	22	11	31	15,5	2	1
5G/5G	I	BC	0	0	10	5	16	8
		CC	0	0	0	0	26	13
	II	BC	9	4,5	24	12	2	1
		CC	10	5	22	11	3	1,5
I		BC	0	0	56	28	25	12,5
		CC	0	0	1	0,5	80	40
II		BC	54	27	63	31,5	2	1
		CC	50	25	65	32,5	85	42,5

Примітка. 1) 1 — наростання розладів (негативна динаміка); 2) 2 — наявність симптоматики; 3) 3 — відсутність симптоматики.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін СС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=43,5$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=72,8$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=36,0$, $p=0,0001$), а також між групами ($\chi^2=150,5$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою змін ВС та СС на 3-ю добу після госпіталізації залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.3.2.

Таблиця 5.1.3.2

Зміни ВС та СС у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 3-ю добу

Генотип	Група	Симптоматика	1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	BC	0	0	14	7	8	4
		CC	0	0	0	0	22	11
	II	BC	11	5,5	18	9	0	0
		CC	10	5	17	8,5	2	1
4G/5G	I	BC	0	0	12	6	21	10,5
		CC	0	0	0	0	33	16,5
	II	BC	35	17,5	20	10	0	0
		CC	28	14	23	11,5	4	2
5G/5G	I	BC	0	0	3	1,5	23	11,5
		CC	0	0	0	0	26	13
	II	BC	15	7,5	14	7	6	3
		CC	11	5,5	16	8	8	4
I	BC	0	0	29	14,5	52	26	
	CC	0	0	0	0	81	40,5	
II	BC	61	30,5	52	26	6	3	
	CC	49	24,5	56	28	14	7	

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

Встановлено, що порівняно з 3-ю, на 7-у добу після госпіталізації у пацієнтів I групи зменшення проявів ВС зберігалася у 8 хворих із 4G/5G

генотипом. Повний регрес розладів виявили у 73 пацієнтів (4G/4G — 30,1%, 4G/5G — 34,2%, 5G/5G — 35,7%), яких стало в 1,4 рази більше, ніж було на 3-ю добу. У хворих же II групи негативна динаміка була у меншій кількості пацієнтів — 33 (4G/4G — 6%, 4G/5G — 84,8%, 5G/5G — 9,2%), а у 64 (4G/4G — 34,4%, 4G/5G — 32,8%, 5G/5G — 32,8%) утримувалася позитивна динаміка з повним регресом у 8 осіб — 7 із генотипом 5G/5G.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ВС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=51,0$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=59,2$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=38,4$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=140,6$, $p=0,0001$).

Встановлено, що на 7-у добу після госпіталізації в II групі тільки у 4 хворих утримувалися стійкі стовбурові розлади. Кількість пацієнтів із зменшенням вираженості СС залишалася на попередньому рівні — 61 хворий (4G/4G — 18%, 4G/5G — 62,3%, 5G/5G — 19,7%), а повний регрес спостерігали у 40 (4G/4G — 27,5%, 4G/5G — 27,5%, 5G/5G — 45%), що було більше в 2,9 рази в порівнянні з третьою добою.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін СС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=21,1$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=52,8$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=17,5$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=88,9$, $p=0,0001$).

Результати розподілу хворих із різною динамікою ВС та СС залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.3.3.

Таблиця 5.1.3.3

**Зміни ВС та СС у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -
675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 на 7-у добу після госпіталізації**

Генотип	Група	Симптоматика	0		1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	BC	0	0	0	0	0	0	22	11
		CC	0	0	0	0	0	0	22	11
	II	BC	5	2,5	2	1	22	11	0	0
		CC	5	2,5	2	1	11	5,5	11	5,5
4G/5G	I	BC	0	0	0	0	8	4	25	12,5
		CC	0	0	0	0	0	0	33	16,5
	II	BC	5	2,5	28	14	21	10,5	1	0,5
		CC	5	2,5	1	0,5	38	19	11	5,5
5G/5G	I	BC	0	0	0	0	0	0	26	13
		CC	0	0	0	0	0	0	26	13
	II	BC	4	2	3	1,5	21	10,5	7	3,5
		CC	4	2	1	0,5	12	6	18	9
I	BC	0	0	0	0	8	4	73	36,5	
	CC	0	0	0	0	0	0	81	40,5	
II	BC	14	7	33	16,5	64	32	8	4	
	CC	14	7	4	2	61	30,5	40	20	

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

При спостереженні на 14-у добу після госпіталізації у всіх пацієнтів із ЛЧМТ вогнищевих розладів не виявлено. У 3 пацієнтів із ТЧМТ та генотипом 4G/5G утримувалися виражена ВС. У 68 хворих (4G/4G — 27,9%, 4G/5G — 57,4%, 5G/5G — 14,7%) II групи зберігалася позитивна тенденція до зменшення вогнищевих розладів. У 31 пацієнта (4G/4G — 9,7%, 4G/5G —

25,8%, 5G/5G — 64,5%) з ТЧМТ відзначено регрес ВС, що було в 3,9 рази більше, ніж на 7-у добу після госпіталізації.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін ВС за χ^2 — критерієм Пірсона в групах із генотипами 4G/4G ($\chi^2=40,2$, $p=0,0001$), 4G/5G ($\chi^2=60,5$, $p=0,0001$) і 5G/5G ($\chi^2=14,8$, $p=0,001$), а також між групами ($\chi^2=107,0$, $p=0,0001$).

Під час контролю СС встановлено, що на 14-у добу після госпіталізації в II групі тільки у 5 хворих (4G/4G — 3, 4G/5G — 1, 5G/5G — 1) утримувалися позитивна динаміка, а повний регрес стовбурових розладів спостерігали вже у 97 пацієнтів, що було в 2,4 рази більше, ніж на 7-у добу після госпіталізації.

Встановлено значущу різницю розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від динаміки змін СС за χ^2 — критерієм Пірсона в групі з генотипами 4G/4G ($\chi^2=9,4$, $p=0,009$), а також між групами ($\chi^2=16,8$, $p=0,0001$). У групах із генотипами 4G/5G ($\chi^2=3,9$, $p=0,145$) і 5G/5G ($\chi^2=4,9$, $p=0,084$), значущої різниці розподілу не було встановлено.

Результати розподілу хворих із різною динамікою ВС та СС залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено в табл. 5.1.3.4.

Результатом дослідження стало встановлення зв'язку динаміки змін ВС та СС у хворих із ТЧМТ із генотипами за -675 поліморфізмом гена PAI-1 і було визначено відставання регресії ВС та СС у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом, що погіршувало клінічний перебіг ЧМТ.

Таким чином, можна говорити про патологічну ролі 4G алеля у хворих із ЧМТ та -675 поліморфізмом гена PAI-1.

Таблиця 5.1.3.4

Зміни ВС та СС у пацієнтів із ЧМТ залежно від варіантів генотипу за -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 на 14-у добу після госпіталізації

Генотип	Група	Симптоматика	0		1		2		3	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4G/4G	I	BC	0	0	0	0	0	0	22	11
		CC	0	0	0	0	0	0	22	11
	II	BC	7	3,5	0	0	19	9,5	3	1,5
		CC	7	3,5	0	0	3	1,5	19	9,5
4G/5G	I	BC	0	0	0	0	0	0	33	16,5
		CC	0	0	0	0	0	0	33	16,5
	II	BC	5	2,5	3	1,5	39	19,5	8	4
		CC	5	2,5	0	0	1	0,5	49	24,5
5G/5G	I	BC	0	0	0	0	0	0	26	13
		CC	0	0	0	0	0	0	26	13
	II	BC	5	2,5	0	0	10	5	20	10
		CC	5	2,5	0	0	1	0,5	29	14,5
I		BC	0	0	0	0	0	0	81	40,5
		CC	0	0	0	0	0	0	81	40,5
II		BC	17	8,5	3	1,5	68	34	31	15,5
		CC	17	8,5	0	0	5	2,5	97	48,5

Примітка. 1) 0 — симптоматика не визначалась; 2) 1 — наростання розладів; 3) 2 — зменшення проявів симптоматики; 4) 3 — повний регрес симптоматики.

5.2. Комп'ютерно-томографічні зміни головного мозку у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу

Було проведено аналіз змін ГМ в динаміці дослідження у 119 хворих із ТЧМТ шляхом вивчення зв'язку між результатами КТ досліджень та -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

КТ дослідження проводилось на початку лікування — протягом перших 3-х 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).

Під час I дослідження було встановлено, що середні значення розмірів патологічних післятравматичних вогнищ забою ГМ ($137,9 \pm 5,3 \text{ см}^3$) у хворих значуще не відрізнялися ($p=0,091$) за розмірами. Розміри вогнищ залежно від генотипа за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 були розподілені наступним чином: 4G/4G — $152,0 \pm 13,03 \text{ см}^3$, 4G/5G — $125,6 \pm 6,67 \text{ см}^3$, 5G/5G — $145,4 \pm 9,57 \text{ см}^3$. У 19 хворих (4G/4G — 4, 4G/5G — 12, 5G/5G — 3) зафіксували високий вміст PAI-1 плазми крові та ішемічні ураження ГМ ($\chi^2=2,93$, $p=0,231$).

Під час аналізу результатів II дослідження спостерігали позитивну динаміку і з'ясували, що у 105 хворих (14 із яких померли) у середньому розміри вогнища забою становили $121,7 \pm 4,35 \text{ см}^3$. За генотипами досліджуваного поліморфізма вони були розподілені наступним чином: 4G/4G — $127,1 \pm 13,58 \text{ см}^3$ (зменшення в 1,2 рази), 4G/5G — $124,0 \pm 4,97 \text{ см}^3$ (без динамічних змін), 5G/5G — $113,8 \pm 6,74 \text{ см}^3$ (в 1,3 рази менше). Таким чином, не встановлено значущої різниці розподілу розмірів вогнищ ($p=0,484$) залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. У 23 хворих (4G/4G — 3, 4G/5G — 19, 5G/5G — 1) зафіксували високий вміст PAI-1 плазми крові та ішемічні ураження ГМ ($\chi^2=15,14$, $p=0,001$). 14 пацієнтів померли (4G/4G — 5, 4G/5G — 5, 5G/5G — 4), всі з високим вмістом PAI-1 та

ішемічним ураженням ГМ, зафіксованими протягом першого тижня перебування в стаціонарі.

Під час аналізу результатів III дослідження констатували збереження позитивної динаміки регресії післятравматичних змін ГМ. У 102 хворих, 17 з яких померли, у середньому розміри патологічного субстрату становили $90,3 \pm 2,98 \text{ см}^3$ (констатовано зменшення в 1,5 рази порівняно з I дослідженням). За генотипами досліджуваного поліморфізма отримали наступний розподіл: 4G/4G — $80,8 \pm 5,94 \text{ см}^3$ (зменшення в 1,9 рази від початку лікування), 4G/5G — $98,8 \pm 4,39 \text{ см}^3$ (зменшення в 1,3 рази), 5G/5G — $83,1 \pm 4,87 \text{ см}^3$ (в 1,7 рази менше). Було встановлено значущу різницю розподілу розмірів вогнищ ($p=0,018$) залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

У 20 хворих (4G/4G — 1, 4G/5G — 19, 5G/5G — 0) зафіксували високий вміст PAI-1 плазми крові та ішемічні ураження ГМ ($\chi^2=9,43$, $p=0,009$). 17 пацієнтів померли (4G/4G — 7, 4G/5G — 5, 5G/5G — 5), всі з високим вмістом PAI-1 та ішемічним ураженням ГМ, зафіксованими протягом першого тижня перебування в стаціонарі.

При порівнянні між групами за генотипами в динаміці КТ дослідження встановлено, що показники динаміки регресії післятравматичних вогнищ ушкодження ГМ значуще відрізнялися у носіїв різних генотипів досліджуваних пацієнтів із ЧМТ ($p=0,0001$ за t-критерієм Стьюдента). Результати аналізу наведено в табл. 5.2.1.

Під час аналізу результатів КТ у хворих із ТЧМТ I дослідження стало базовим для подальшого вивчення змін у досліджуваних хворих.

Таблиця 5.2.1

Динаміка змін розмірів вогнищ ушкодження тканин ГМ ($M \pm m$, cm^3) у хворих із ТЧМТ залежно від генотипів 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		

Примітка. 1) F — критерій Фішера; 2) p_1 — значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; 3) p_2 — значимість відмінностей між генотипами за t-критерієм Стьюдента; 4) у дужках — кількість пацієнтів.

II досліджування 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 об'ємів вогнищ забою ГМ, проте у 29 (24,4%) пацієнтів із генотипом 5G/5G відмітили позитивну динаміку, а у 10 (8,4%) хворих із генотипом 4G/4G була відсутня динаміка змін розмірів післятравматичних вогнищ.

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 хворих, що були розподілені за генотипами досліджуваного поліморфізма, в динаміці КТ дослідження встановили, що динаміка регресії післятравматичних вогнищ ушкодження ГМ значуще відрізнялися між носіями різних генотипів ($p=0,0001$ за

t-критерієм Стьюдента та за χ^2 — критерієм Пірсона). Результати дослідження наведено в табл. 5.2.2.

Таблиця 5.2.2

Динаміка КТ змін післятравматичних вогнищ у хворих із ЧМТ залежно від варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1

КТ дослідження	Генотип	КТ динаміка								
		0		1		2		3		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	4G/4G	0	0	0	0	29	24,4	0	0	$\chi^2=66,67,$ $p=0,0001$
	4G/5G	0	0	0	0	55	46,2	0	0	
	5G/5G	0	0	0	0	35	29,4	0	0	
II	4G/4G	5	4,2	3	2,5	10	8,4	11	9,2	
	4G/4G	5	4,2	3	2,5	10	8,4	11	9,2	
	4G/5G	5	4,2	44	37	0	0	6	5	
	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	
	5G/5G	5	4,2	0	0	0	0	30	25,2	
		$\chi^2=98,276, p=0,0001$								

Примітка. 1) χ^2 і p визначені за критерієм Пірсона; 2) 0 — дослідження не проводилось; 3) 1 — негативна динаміка; 4) 2 — відсутність динамічних змін; 5) 3 — позитивна динаміка.

Таким чином, нами було виявлено більш виражену прискорену інволюцію вогнищ ушкодження тканин ГМ у хворих із генотипом 5G/5G за досліджуваним поліморфізмом і встановлено зв'язок еволюції післятравматичних вогнищ у хворих із 4G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Було поставлено завдання щодо встановлення зв'язку розвитку (виникнення) вторинних ішемічних ускладнень перебігу ЧМТ у хворих залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом PAI-1.

5.3. Зв'язок -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу із розвитком вторинних ішемічних ускладнень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою

Відповідно до завдань роботи також було досліджено наявність зв'язку генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 із розвитком вторинних ішемічних ускладнень у хворих із ТЧМТ.

Під час аналізу не брали до уваги хворих із ЛЧМТ і осіб групи контролю тому, що у даній категорії досліджуваних у процесі лікування виникнення досліджуваних ускладнень не було зафіксовано.

Результати аналізу КТ досліджень ГМ хворих із ТЧМТ у динаміці виявили розвиток вторинних ішемічних ускладнень у 37 хворих. Найчастіше прояви ішемічного ураження спостерігали у пацієнтів із генотипом 4G/5G — 24 (64,9% від усіх хворих із ішемією) — за поліморфізмом, що досліджувався, порівняно з 8 — із 4G/4G (21,6%) і 5 — із 5G/5G (13,5%) генотипом, що статистично значимо відрізнялося ($p=0,012$) від результатів розподілу між генотипами (табл. 5.2.1). У всіх хворих із ознаками вторинного ішемічного ураження вміст PAI-1 плазми крові протягом усього дослідження зберігався значуще ($p<0,05$) високим.

Таким чином, було встановлено зв'язок розвитку вторинних ішемічних уражень ГМ, за даними КТ дослідження, у хворих із ТЧМТ і 4G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, що відповідало більшій кількості хворих із даним генотипом і ішемією тканин ГМ порівняно із меншою кількістю хворих із 4G/4G і 5G/5G генотипами.

Таблиця 5.3.1

Розподіл різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із тяжкою ЧМТ залежно від результатів КТ дослідження

Генотип	КТ ознаки вторинної ішемії			
	Так		Ні	
	абс.	%	абс.	%
4G/4G	8	6,7	21	17,6
4G/5G	24	20,2	31	26,1
5G/5G	5	4,2	30	25,2
$\chi^2=8,82$; $p=0,012$				

Примітка. χ^2 і p визначені за критерієм Пірсона.

Враховуючи зв'язок наявності ожиріння із підвищенням показників PAI-1 плазми крові нами також було досліджено зв'язок ІМТ, вторинних ішемічних змін ГМ за даними КТ у хворих із ТЧМТ, із генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Результати дослідження наведені в табл. 5.3.2.

Таким чином відповідно до результатів дослідження можна зробити висновок, що не було виявлено зв'язку генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 з масою тіла у пацієнтів із ТЧМТ і виникненням вторинних ішемічних ускладнень.

Важливо підкреслити зв'язок підвищених показників PAI-1 плазми крові у 37 хворих із ТЧМТ і вторинними ішемічними ускладненнями із генотипами 4G/4G ($\chi^2=15,859$; $p=0,0001$) і 4G/5G ($\chi^2=7,104$; $p=0,008$) за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Таблиця 5.3.2

Розподіл різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із тяжкою ЧМТ залежно від результатів КТ дослідження і ІМТ

Генотип	ІМТ	КТ ознаки вторинної ішемії				
		Так		Ні		
		абс.	%	абс.	%	
4G/4G	нормальна маса	4	3,4	13	10,9	$\chi^2=0,547$; $p=0,761$
	підвищена маса	1	0,8	3	2,5	
	ожиріння	3	2,5	5	4,2	
4G/5G	нормальна маса	14	11,9	23	19,3	$\chi^2=1,997$; $p=0,368$
	підвищена маса	4	3,4	2	1,7	
	ожиріння	6	5	6	5	
5G/5G	нормальна маса	4	3,4	23	19,3	$\chi^2=1,728$; $p=0,421$
	підвищена маса	0	0	5	4,2	
	ожиріння	1	0,8	2	1,7	
		$\chi^2=2,267$; $p=0,322$				

Примітка. χ^2 і p визначені за критерієм Пірсона.

5.4. Прогнозування розвитку вторинних ішемічних ускладнень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміноген 1 типу

Було проведено дослідження ризику розвитку вторинних ішемічних уражень ГМ за даними КТ у хворих із ТЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Ми використовували генотип 5G/5G як референтний і встановили, що наявність гетерозиготного типу 4G/5G гена PAI-1 у хворих незалежно від статі статистично значуще збільшує ризик розвитку вторинних ішемічних ускладнень у пацієнтів із ТЧМТ у 3 рази (ВШ=4,645, ДІ — 95% 1,567 —

13,767, $p < 0,05$), а наявність 4G алелю — більше ніж у 2,5 рази (ВШ=3,692, ДІ — 95% 1,299 — 10,49, $p < 0,05$). Результати нашого дослідження наведено у табл. 5.4.1.

Таблиця 5.4.1

Аналіз ризику розвитку вторинних ішемічних ускладнень залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ТЧМТ

Генотип	RR	SE	P	OR	95% CI для OR нижній	95% CI для OR верхній
4G/4G	1,931	1,297	0,195	2,286	0,656	7,968
4G/5G	3,055	2,529	0,006	4,645	1,567	13,767
4G алель	2,667	2,246	0,014	3,692	1,299	10,49

Примітка. 1) порівняння проводилося відносно гомозигот за основним алелем (5G/5G); 2) RR — ризик розвитку; 3) SE — стандартна похибка; 4) P — статистична значимість; 5) OR — відношення ризику; 6) CI — довірчий інтервал.

Таким чином, було встановлено, що у хворих із ТЧМТ гомозигот за 4G алелем ризик розвитку ішемічних ускладнень у 1,9 рази, а у гетерозигот 4G/5G — у 3 рази вищий, ніж у гомозигот за алелем 5G. Наявність же в генотипі патологічного 4G алелю підвищує ризик виникнення досліджуваних ускладнень більше ніж у 2,5 рази.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Клінічний перебіг ЧМТ та вторинні тромбогеморагічні ускладнення (повторні кровотечі та ішемічні ураження ГМ), що виникають в гострому післятравматичному періоді не втрачають своєї актуальності на сучасному етапі розвитку медицини та науки. За даними різних літературних джерел 30–40% усіх травм складають травматичні пошкодження черепа та ГМ. Всесвітня організація охорони здоров'я констатує, що кожного року в світі ЧМТ отримують понад 10 млн осіб, 500 тис. із цих випадків завершуються летально, а у 2,4 млн постраждалих встановлено стійку інвалідизацію. В Україні частота ЧМТ щорічно становить від 2,3 до 6 випадків (в середньому 4–4,2) на 1000 населення. Щорічно в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис громадян, тобто смертність становить 2,4 випадку на 10 тис населення [15, 71].

Порушення мозкового кровообігу, особливо вторинні ішемічні ушкодження ГМ, відіграють значну роль в патофізіології перебігу ЧМТ. Під час аутопсії загиблих внаслідок ЧМТ у 90% випадків діагностували ішемічне ушкодження ГМ [131]. Ознаки ішемічного ураження також притаманні хворим, що зазнали ЧМТ, при цьому порушення церебральної гемодинаміки нерідко виникають відтерміновано і є єдиною причиною наростання клінічної симптоматики, що підтверджено неодноразово [96, 109, 209].

Клінічні прояви ішемічних уражень часто не визначається через загальну тяжкість первинної травми ГМ і характеризуються більш тяжким станом, прогресуванням пригнічення рівня свідомості. Вогнищева неврологічна симптоматика розвивається пізніше і пов'язана зі ступенем поширеності ішемічних уражень при кожній відповідній стадії порушення мозкового кровообігу [144, 238].

Останні роки особливо активно розвиваються асоціативні дослідження генетичної схильності, як до ішемічних ускладнень зокрема, так і до перебігу захворювань і травм в цілому. Асоціативні методи базуються на двох

методологічних підходах: аналіз генетичних асоціацій з поліморфними варіантами виявлених генів-кандидатів розвитку ускладнення або хвороби і широкомасштабний асоціативний аналіз геному [78, 91, 138, 141, 196].

Однак, незважаючи на масштабність асоціативних досліджень структури генома, на сьогодні залишається невирішеною проблема генетичної природи перебігу травм і розвитку їх ускладнень. Останнім часом активно дискутується проблема «відсутньої спадковості» етіології та незначний ефект однонуклеотидного поліморфізму в якості маркерів перебігу захворювань і травм [78, 113, 124, 125, 236]. Крім того, отримані результати погано відтворюються в наступних роботах і характеризуються суперечливими даними внаслідок виражених міжетнічних відмінностей розподілу алелів і генотипів [126, 157].

Натепер достатньо глибоко проаналізовано поширеність поліморфних варіантів генів, що кодують компоненти системи згортання, фібринолізу, ендотеліальної функції та запалення, і пов'язані з ішемічними ускладненнями перебігу травматичних ушкоджень та інсультом. Найвагоміші дослідження проводились з такими найбільш впливовими регуляторами-генами, як гени F2 і F5 факторів коагуляції, α - і β - ланцюгів фібриногену, тромбоцитарного глікопротеїну 1b, PAI-1, ангіотензин-конвертуючого ферменту, арахідонат 5-ліпоксигеназу активуючого протеїну, фосфодіестерази 4D, протеїну C. Досліджено такі найпоширеніші поліморфізми генів: рецептора B2 брадикініну (BDKRB2), рецептора ангіотензину I (AT1R, A1166C), інгібітора активатора плазміногену 1 типу (-675 4G/5G PAI-1), метилентетрагідрофолатредуктази (C677T MTHFR), молекули клітинної адгезії 1 (K469E ICAM1, Leu125Val PECAM1, Ser563Asn PECAM1), матричних металопротеїназ (-1607 1G/2G MMP1, -1612 5A/6A MMP3, -1562 C/T MMP9), трансферину (-603 A/G TF), факторів коагуляції (G1691A FV, -323 A1/A2 FVII, R353Q FVII, IVS7 FVII), фібриногену (-148 C/T fibrinogen, -455 G/A fibrinogen) [214].

Ішемічні ускладнення ЧМТ, що виникають в гострому періоді перебігу ТЧМТ, залишаються проблемою, що не знайшла одностайного вирішення на сучасному етапі розвитку медичної науки [82, 84, 189, 190, 200, 222].

Метою нашого дослідження було дослідити вплив -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 на клінічний перебіг ЧМТ та на виникнення її вторинних ішемічних ускладнень.

До основних завдань дослідження входили: аналіз частоти розподілу генотипів та алелів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у здорових осіб і хворих із ЧМТ залежно від статі та маси тіла; дослідження вмісту PAI-1 у хворих із різними генотипами за досліджуваним поліморфізмом у гострому періоді залежно від тяжкості ЧМТ і маси тіла з подальшим вивченням зв'язку -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 із порушеннями у системі гемостазу; визначення особливостей клінічного перебігу гострої ЧМТ і результатів лікування залежно від ступеня тяжкості та генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1; дослідження КТ змін ГМ залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом та вмісту PAI-1 плазми крові у хворих із ТЧМТ; вивчення ризику розвитку вторинних ішемічних ушкоджень у хворих із ТЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 і наявності 4G алеля в генотипі.

Об'єктом дослідження була ЧМТ. Предметом дослідження — клінічний перебіг і ускладнення ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

В основу дослідження покладено вивчення частоти генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, змін системи гемостазу, а особливо фібринолітичної системи у хворих із ЧМТ у гострому періоді.

Для оцінки динаміки і характеру перебігу травми, а також особливостей гемостазу застосовували: загальноклінічні (анамнестичні дані, неврологічне та соматичне обстеження), лабораторні (показники коагулограми, ПТІ, АЧТЧ, вміст PAI-1 плазми крові), нейровізуалізуючі (КТ дослідження ГМ) та антропометричні методи дослідження. Визначення

частоти поліморфізму гену PAI-1 проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним проведенням аналізу фрагментів ДНК, отриманих за допомогою відповідних рестриктаз у науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету.

Дослідження засноване на вивченні 200 спостережень хворих із ЧМТ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у нейрохірургічному та реанімаційному відділеннях комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» у 2010–2013 роках. Обстежено 95 практично здорових осіб контрольної групи, які проходили профілактичне обстеження на базі комунального закладу «Сумська міська клінічна поліклініка № 3».

Для вирішення поставлених завдань дослідження усіх хворих було розподілено на дві групи відповідно до оцінки свідомості та тяжкості травми за ШКГ під час госпіталізації. Першу групу (81 хворий — 40,5%) склали постраждалі з ЛЧМТ — струсом ГМ та забоєм ГМ легкого ступеня. До другої групи (пацієнти з ТЧМТ) було відібрано 119 хворих (59,5%) із забоєм ГМ тяжкого ступеню з або без стиснення ГМ.

Наше дослідження ґрунтується, в першу чергу, на дослідженні гемостазу, а особливо – системи фібринолізу та її інгібіторів. Нас зацікавили інгібітори активаторів плазміногену, що діють проти стрептокінази, урокінази і тканинного активатора плазміногену, роль яких доведена неодноразово [104, 168, 207, 222, 224].

Ми досліджували вміст і вплив PAI-1 (SERPINE1), який є одним із основних компонентів фібринолітичної системи крові, що було детально викладено в роботі Н. Р. Kohler (2005) [153]. Основна роль у регуляції фібринолізу цього білку-серпіну полягає в тому, що PAI-1 виступає як основний інгібітор t-РА, а також відомий як ендотеліальний інгібітор активатора плазміногену або серпін Е1 [110, 186, 210].

Відомо, що PAI-1 є білком гострої фази [154], а його вміст у плазмі крові чітко регулюється і зростає при багатьох патологічних станах, що

супроводжуються реакцією запалення, в тому числі і ЧМТ, особливо тяжкій, що було підтверджено в дослідженнях М. С. Alessi та співавторів (2007), Р. W. Hermans та співавторів (2007), D. E. Vaughan (2005) [85, 140, 235]. Його активність зростає після великих операцій, важких травм, інфаркту міокарда і ГМ, що розглянуто в публікаціях Е. К. Kruithof (2008) та Т. Hoekstra та співавторів (2004) [154, 187].

Доведено, що активність PAI-1 може бути пов'язана з наявністю вторинного ушкодження мозкових тканин із некрозом, а подальше її підвищення може бути маркером поганого прогнозу, що відповідало уявленням викладеним в роботах W. Beuth та співавторів (1996) та G. F. Genet та співавторів (2013) [231, 232].

Унікальні та різноманітні властивості PAI-1, ймовірно, обумовлюють багаточисельні і інколи, навіть, суперечливі дослідження, але завжди зі збереженням чіткої кореляції різних патологічних станів із експресією генів PAI-1 [110, 184].

У нашій роботі ми виходили з того, що зміна кількості PAI-1 плазми крові пов'язана з поліморфізмом гена SERPINE1 (PAI-1), який його кодує. Поліморфізм гена PAI-1 проявляється в зміні кількості повторів гуаніну в промоторній (регуляторній) області гена. Ми досліджували зв'язок -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 (міжнародний код: rs 1799768) зі змінами системи гемостазу і виникненням вторинних тромбогеморагічних ускладнень у хворих із ЧМТ. Результати нашого дослідження підтвердили зв'язок -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 з виникненням вторинних ішемічних ушкоджень ГМ у хворих із ЧМТ за рахунок зрушень, що виникають у процесі фібринолізу [177, 188, 229, 232].

Необхідно підкреслити, що відмінності у фенотипічних проявах генотипу PAI-1 обумовлені тим, що з промотором гена 5G може зв'язуватися як активатор, так і репресор, а з промотором гена 4G — тільки активатор, що проявляється в більш точній регуляції синтезу PAI-1 геном 5G, ніж 4G [153, 156].

Під час виконання роботи відповідно до поставлених завдань розподіл генотипів досліджуваного поліморфізму відповідав загальним уявленням, щодо частоти виявлення та відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Так, наше дослідження встановило, що 4G алель у своєму генотипі мали 47,5 % (5G — 52,5%) хворих із ЧМТ (5G/5G — 27,2%, 4G/5G — 46,4%, 4G/4G — 26,4%), у здорових осіб спостерігали наступний розподіл: 4G алель у своєму генотипі мали 51,5% обстежених, 5G — 43,5% (5G/5G — 28,4%, 4G/5G — 51,6%, 4G/4G — 20%), що загалом відповідало сучасним уявленням щодо його частоти в європейській популяції, де 4G алель був виявлений у 53–61% випадків (у середньому 5G/5G — 35%, 4G/5G — 40%, 4G/4G — 25%). Порівняння частоти розподілу варіантів генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у жінок і чоловіків у досліджуваних групах виявило відсутність статистично значимих гендерних відмінностей, як серед пацієнтів із ЧМТ ($p=0,780$), так і в групі контролю ($p=0,807$), що загалом співпадало з даними наведеними в дослідженнях J. R. Jeng (2003), N. H. Naran і співавторів (2008), T. Menges і співавторів (2001), F. W. Asselbergs (2006) [150, 164, 188, 192, 223].

У хворих із ТЧМТ вміст PAI-1 плазми крові протягом 1-ї доби після госпіталізації був у 1,6 рази вищим, ніж у постраждалих із ЛЧМТ і в 3,8 рази вищим показників групи контролю, зі збереженням підвищеної концентрації на 14-у добу після госпіталізації: у пацієнтів із ТЧМТ вміст PAI-1 був у 1,7 рази вищим, ніж у хворих із ЛЧМТ і в 1,6 рази вищим за показники контрольної групи ($p<0,05$). Концентрації PAI-1 у хворих із 5G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 були значуще ($p<0,05$) в 1,9 рази нижчими, ніж у хворих із 4G/4G і 4G/5G генотипами під час першого дослідження зі збереженням відмінності залежно від генотипу у кінці дослідження: вміст PAI-1 у хворих із 5G/5G генотипом за досліджуваним поліморфізмом був значуще ($p<0,05$) в 3,2 рази нижчими, ніж у пацієнтів із 4G/4G і в 3,9 рази нижчим, ніж у постраждалих із 4G/5G генотипом, що було співзвучно із даними отриманими в дослідженнях M. A. Huq і співавторів

(2012), M. D. Vergouwen і співавторів (2004), T. Menges і співавторів (2001), C. Zhang і співавторів (2001) [77, 182, 188, 228].

Під час аналізу показників ІМТ і КЦЖ досліджуваних осіб залежно від статі та генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 виявили, що їх середні значення істотно не відрізнялися між собою та не залежали від досліджуваних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. У нашому дослідженні підтверджено зв'язок вмісту PAI-1 плазми крові з масою тіла, що співставимо із даними C. Lopes і співавторів (2003), R. Segui і співавторів (2000), M. T. Sartori і співавторів (2001) [174, 175, 203]. Так, у хворих і здорових осіб із ознаками ожиріння показники PAI-1 були значуще вищими, ніж у досліджуваних із нормальною масою тіла ($p < 0,01$), що могло вплинути на зрушення у фібринолітичній системі та було обумовлено порушенням регуляції вмісту PAI-1 плазми крові.

Дослідження в динаміці таких рутинних і найбільш вживаних показників гемостатичної системи, що характеризують більшою мірою коагуляційні властивості крові, а саме: кількість тромбоцитів, ТПГ, ФП, ФА, АЧР, ПТІ, АЧТР у хворих із ЧМТ не виявили залежності від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, а це доводить той факт, що визначення вмісту PAI-1 плазми крові є більш точним і чутливим маркером зрушень, що виникають у системі фібринолізу в постраждалих із ЧМТ і різними генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Отримані дані пов'язані з результатами, викладеними в роботах H. M. Bjork (2011), E. Duggan і співавторів (2007), A. Ozolina і співавторів (2012), E. Incalcaterra і співавторів (2014), F. Ferrara і співавторів (2013), H. Chen і співавторів (2013) [94, 105, 148, 199, 218, 222].

Нами встановлено, що наявність 4G/5G генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 асоціювалася із повільною динамікою нормалізації свідомості за ШКГ порівняно з 4G/4G і 5G/5G генотипами, особливо у групі хворих із ГЧМТ, що, можливо, було обумовлено захисними властивостями високих концентрацій PAI-1 та відповідно наявністю 4G/4G

генотипу. Встановлено повільний регрес загально мозкової, менінгеальної, вогнищевої та стовбурової симптоматики у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Отримані результати відповідали результатам досліджень викладеними в публікаціях I. Fernandez-Cadenas і співавторів (2010), R. Zadro (2012) [171, 240], які вивчали перебіг ішемічного інсульту в процесі лікування, пов'язані із досліджуваним поліморфізмом і змінами показників PAI-1 та даними роботи T. Menges і співавторів (2001) [188], який дослідив перебіг тяжких травматичних ушкоджень у зв'язку із -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, але протирічили дослідженням M. Roest (2003) [201], який вказав на захисну роль високих показників PAI-1 і відповідно кращий прогноз у пацієнтів із ішемічним ураженням ГМ [100, 120, 137, 197, 229].

Наслідки лікування хворих за ШНГ значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, більш несприятливі одужанню результати лікування за ШНГ були у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами за досліджуваним поліморфізмом.

Результати лікування хворих залежно від термінів госпіталізації та віку значуще не відрізнялися ($p > 0,05$) у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, але закономірно залежали від тяжкості ЧМТ. Відсутність даної асоціації доведено у дослідженнях M. D. Vergouven і співавторів (2004), T. Menges і співавторів (2001) [182, 188].

Встановлено, що вища частота вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих із ТЧМТ була асоційована із високим вмістом PAI-1 плазми крові та 4G/4G ($p = 0,0001$) і 4G/5G ($p = 0,008$) генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1. Ці результати співзвучні із даними, що співпадало з дослідженнями M. S. Babu і співавторів (2012), F. Green (1994), R. E. Simmonds і співавторів (2001), L. Iacoviello і співавторів (1998), A. E. Tsantes і співавторів (2008) [92, 133, 135, 216, 219], в яких автори вказували на ризик розвитку тромботичних ускладнень, пов'язаних із

генетичними факторами, в першу чергу з -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, у хворих із тяжкими травматичними ушкодженнями, інсультами та інфарктом міокарду.

Під час нашого дослідження не було виявлено зв'язку генотипів за досліджуваним поліморфізмом із масою тіла у пацієнтів із ТЧМТ і виникненням вторинних тромбоеморагічних ускладнень ($p > 0,05$), що різнилося із результатами, опублікованими в роботах М. А. Allman-Farinelli (2011), J. Skov і співавторів (2014), К. S. Fernandes (2012), М. Michalska і співавторів (2013), F. Samad (2013), V. Supanc і співавторів (2014) [88, 114, 122, 172, 204, 227].

Проведений нами подальший аналіз встановив, що у хворих із ТЧМТ гетерозигот 4G/5G за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ризик розвитку тромбоеморагічних ускладнень у 3,1 рази вищий, ніж у гомозигот за алелем 5G ($P = 0,006$), а наявність патологічного 4G алеля значуще підвищує ризик розвитку вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих із ТЧМТ у 2,7 рази ($P = 0,014$), що також було підтверджено в дослідженнях G. T. Adams і співавторів (2003), X. Huang і співавторів (2014), M. D. Vergouven і співавторів (2004) [129, 173, 182]

Встановлено, що у хворих із ТЧМТ гетерозигот 4G/5G за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 ризик розвитку тромбоеморагічних ускладнень у 3,055 рази вищий, ніж у гомозигот за алелем 5G ($P = 0,006$), а наявність патологічного 4G алеля значуще підвищує ризик розвитку вторинних ішемічних уражень ГМ у хворих із тяжкою ЧМТ у 2,667 рази ($P = 0,014$), що відповідає уявленням С. А. Васильев і співавторів (2013), G. Balta (2002), J. P. Bentley і співавторів (2010), E. Duggan і співавторів (2007), С. Dellas (2005), А. J. Norrevoets (2004) [64, 93, 101, 105, 110, 142] щодо впливу високих показників PAI-1 на розвиток тромботичних ускладнень.

Виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку вторинних ішемічних уражень ГМ, залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1, дозволить розробити та впровадити в практику персоналізовані

(індивідуалізовані) програми лікування та реабілітації хворих із ЧМТ, що може бути предметом подальшого дослідження.

На основі одержаних результатів дослідження ми розробили узагальнювальну схему ймовірних зв'язків -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 і змін вмісту PAI-1 плазми крові з клінічним перебігом ЧМТ і виникненням вторинних ішемічних уражень ГМ, що відображено на рисунку.

Результати проведеного нами комплексного клінічного, КТ, лабораторного та генетичного дослідження дало змогу дійти наступних висновків і запропонувати практичні рекомендації щодо ведення хворих із ЧМТ у гострому періоді.

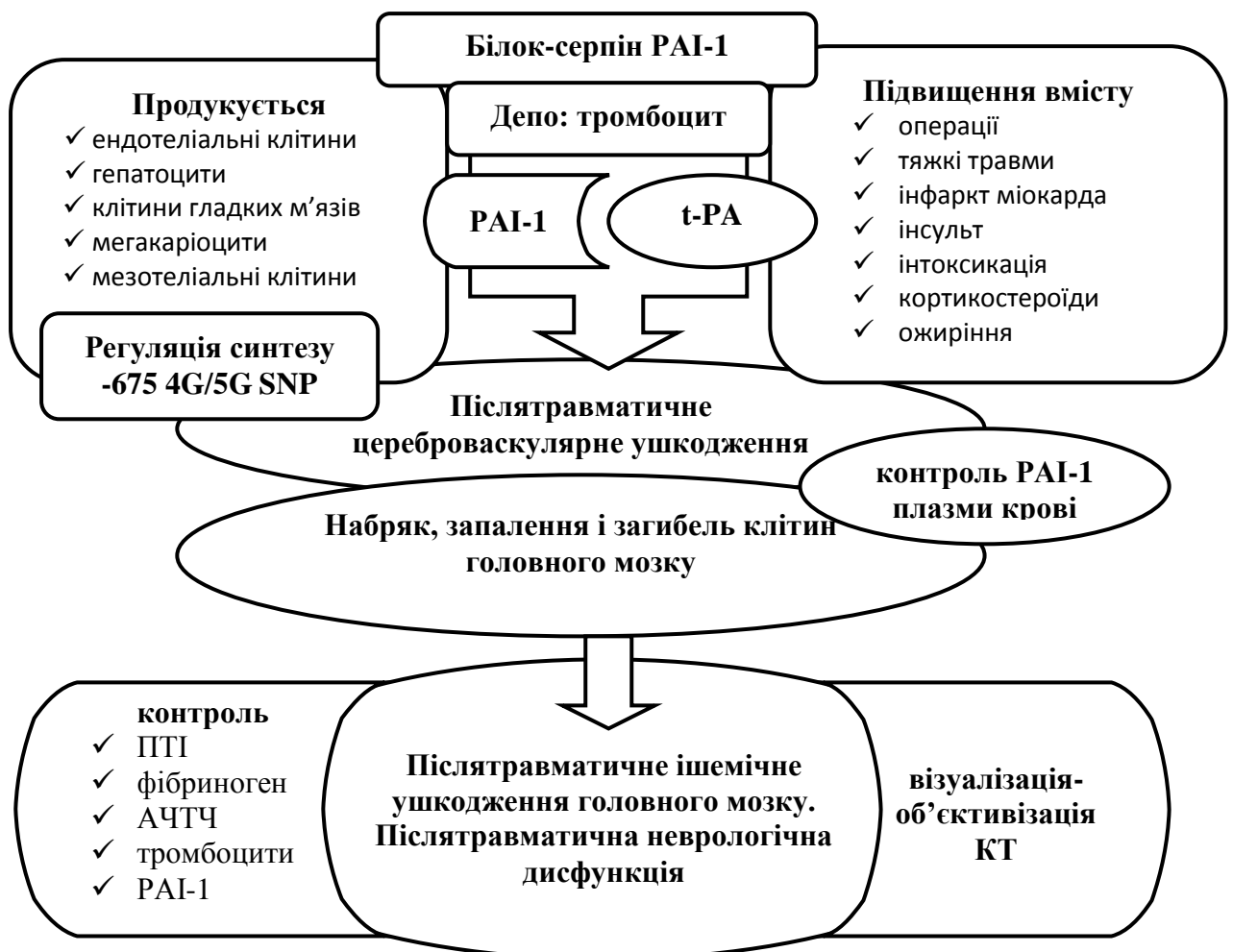


Рис.1. Схема ймовірних зв'язків -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 та змін вмісту PAI-1 плазми крові з клінічним перебігом ЧМТ і виникненням вторинних ішемічних уражень головного мозку

ВИСНОВКИ

1. Розподіл варіантів генотипів — 4G/4G, 4G/5G і 5G/5G — за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу в групі контролю і у хворих із черепно-мозковою травмою як у жінок ($p=0,785$), так і у чоловіків ($p=0,222$) не виявив статистично значущих відмінностей. Показник індексу маси тіла у групі контролю і у хворих із черепно-мозковою травмою не відрізнявся ($p=0,379$) та не залежав від генотипів за досліджуваним поліморфізмом ($p>0,05$).

2. На 1-шу добу після госпіталізації вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові був вищим у носіїв 4G/4G ($96,5\pm 3,35$ нг/мл) і 4G/5G ($99,5\pm 2,74$ нг/мл) генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу і у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою ($114,3\pm 1,12$ нг/мл) порівняно із нижчими показниками у носіїв 5G/5G ($75,1\pm 5,52$ нг/мл) генотипу та пацієнтів із легкою черепно-мозковою травмою ($70,5\pm 4,29$ нг/мл) ($p<0,05$). На 14-ту добу після госпіталізації підвищена концентрація інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові зберігалася у постраждалих із тяжкою черепно-мозковою травмою ($47,0\pm 3,8$ нг/мл), носіїв 4G/4G ($56,6\pm 4,08$ нг/мл) і 4G/5G ($68,3\pm 3,6$ нг/мл) генотипів порівняно з хворими із легкою черепно-мозковою травмою ($27,8\pm 2,5$ нг/мл) і носіями 5G/5G генотипу ($17,6\pm 1,11$ нг/мл) ($p<0,05$).

3. Вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові у хворих із ожирінням упродовж усього дослідження був вищим, ніж в осіб із нормальною масою тіла ($p<0,01$). Під час дослідження на 1-шу добу після госпіталізації у хворих із легкою черепно-мозковою травмою та нормальною масою тіла концентрація інгібітора активатора плазміногену 1 типу становила $54,1\pm 3,31$ нг/мл, з ожирінням — $75,7\pm 6,81$ нг/мл, проте у постраждалих із тяжкою черепно-мозковою травмою вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу не залежав від маси тіла і був у 2 рази вищим (нормальна маса тіла — $111,7\pm 1,45$, ожиріння — $119,1\pm 2,51$ нг/мл) ($p>0,05$).

Наприкінці дослідження у хворих із легкою черепно-мозковою травмою вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу ($25,6 \pm 1,41$ нг/мл) відповідав значенням групи контролю ($25,4 \pm 1,0$ нг/мл), а у постраждалих із ожирінням ($61,8 \pm 7,22$ нг/мл) був вищим за контрольні показники ($52,3 \pm 0,86$ нг/мл) ($p < 0,05$). У пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою та нормальною масою тіла вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові знизився ($56,2 \pm 3,98$ нг/мл), але залишався у 2 рази вищим за аналогічний в групі контролю ($25,4 \pm 1,0$ нг/мл), у хворих із ожирінням середній вміст інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові ($87,9 \pm 8,0$ нг/мл) залишався в 1,7 рази вищим за контрольні показники ($52,3 \pm 0,86$ нг/мл).

4. Показники кількості тромбоцитів, толерантності плазми до гепарину, фібриногену плазми, фібринолітичної активності, активованого часу рекальцифікації, протромбінового індексу, активованого часткового тромбoplastинового часу у хворих із черепно-мозковою травмою не залежали від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу.

5. Установлено, що наявність 4G/5G генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу асоціювалася із повільною динамікою нормалізації свідомості за Шкалою коми Глазго у хворих порівняно з 4G/4G і 5G/5G генотипами. Виявлено повільніший регрес загальноомозкової, менінгеальної, вогнищевої та стовбурової симптоматик у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу. Несприятливими щодо одужання результату лікування за модифікованою Шкалою наслідків Глазго були у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами порівняно з 5G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу.

6. Установлено, що вища частота вторинних ішемічних уражень головного мозку у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою асоційована із високим вмістом інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові

та 4G/4G ($p=0,0001$) і 4G/5G ($p=0,008$) генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу. Не виявлено зв'язку генотипів за досліджуваним поліморфізмом із масою тіла у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою і виникненням вторинних ішемічних ускладнень ($p>0,05$). Виявлено інволюцію вогнищ ушкодження тканин головного мозку у хворих із генотипом 5G/5G і збільшення травматичних вогнищ ураження із уповільненням регресії зон ураження головного мозку у хворих із 4G/5G генотипом за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу ($p=0,0001$).

7. Установлено, що у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою гетерозигот 4G/5G за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу ризик розвитку ішемічних ускладнень у 3,1 раза вищий, ніж у гомозигот за алелем 5G ($p=0,006$), а наявність патологічного 4G алеля підвищує ризик розвитку вторинних ішемічних уражень головного мозку у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою у 2,7 рази ($p=0,014$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування розвитку вторинних ішемічних уражень головного мозку у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою в гострому періоді доцільно визначати концентрацію інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові, оскільки рутинні показники коагулограми мало інформативні щодо прогнозування клінічного перебігу та виникнення ускладнень, обумовлених зрушеннями у процесі фібринолізу.

2. З метою прогнозування виникнення вторинних ішемічних ускладнень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою, особливо з наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням, доцільно визначати генотипи за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу, оскільки носії 4G/4G і 4G/5G генотипів мають вищі показники інгібітора активатора плазміногену 1 типу плазми крові ніж пацієнти з 5G/5G генотипом, а також хворі з легкою черепно-мозковою травмою, що може призводити до порушень у фібринолітичній системі крові з виникненням вторинних ішемічних уражень головного мозку.

3. Виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку вторинних ішемічних уражень головного мозку залежно від -675 4G/5G поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу дозволить розробити та впровадити в практику персоналізовані (індивідуалізовані) програми лікування та реабілітації хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Акимов Г. А. Особенности течения последствий нетяжелых черепно–мозговых травм у лиц молодого возраста / Г. А. Акимов // Воен.–мед. журнал. — 1993. — № 1. — С. 31—39.
2. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М. : Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
3. Баркаган З. С. Мониторинг эффектов антитромботических средств — необходимое условие их рационального применения в клинической практике / З. С. Баркаган // Материалы I Всеросс. научн. конф. «Клиническая гемостазиология в сердечно–сосудистой хирургии». — М., 2003. — С. 9—12.
4. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М. : Ньюдиамед, 2000. — 148 с.
5. Баркаган З. С. Патология тромбоцитарного гемостаза / З. С. Баркаган // Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. — Т. 3. — М.: Медицина, 2005. — 416 с.
6. Баркаган З. С. Современная антитромботическая профилактика и терапия. Фармакотерапия заболеваний сердечно–сосудистой системы: лекции для практических врачей / З. С. Баркаган // VIII нац. конгресс «Человек и лекарство». — М., 2002. — С. 142—153.
7. Білошицький В. В. Патогенетичні основи розробки нових методів лікування черепно–мозкової травми / В. В. Білошицький // V з'їзд нейрохірургів України, 25—28 червня 2013 р., м. Ужгород. — С. 35.
8. Благодатский М. Д. О лечебной тактике при открытых переломах свода черепа с повреждением твёрдой мозговой оболочки / М. Д. Благодатский, А. В. Семёнов, С. Ю. Панасенков // III съезд

нейрохирургов России, 4—8 июня 2002 г., Санкт–Петербург : материалы съезда. — СПб., 2002. — С. 11—12.

9. Васильев С. А. Роль наследственности в развитии тромбозов / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2007. — № 3. — С. 32—40.

10. Верещагин Е. И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно–мозговой травме (обзор литературы) / Е. И. Верещагин // Журн. интенсивной терапии. — 2006. — № 3. — С. 4—28.

11. Виноградов В. Л. Медикаментозная коррекция (лечение и профилактика) тромбоэмболии легочной артерии / В. Л. Виноградов, Г. А. Суханова, С. А. Васильев // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2006. — № 2. — С. 16—23.

12. Витковский Ю. А. Коллагенсвязывающая активность фактора Виллебранда, концентрация тканевого активатора плазминогена и его ингибитора у больных с механической травмой / Ю. А. Витковский, К. Г. Шаповалов, П. В. Громов // Общая реаниматология. — 2009. — Т. 5, № 4. — Р. 21—23.

13. Воскресенская О. Н. Объективные характеристики острого периода сотрясения головного мозга / О. Н. Воскресенская, С. В. Терещенко, И. И. Шоломов // Нейрохирургия. — 2003. — № 4. — С. 31—35.

14. Гарус А. А. Клініко–комп'ютерно–томографічна характеристика гострого періоду черепно–мозкової травми: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / А. А. Гарус. — К., 2004. — 20 с.

15. Гук А. П. Епідеміологія черепно–мозкової травми в Україні / А. П. Гук // V з'їзд нейрохірургів України, 25—28 червня 2013 р., м. Ужгород. — С. 38.

16. Доказательная нейротравматология / А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман, В. Л. Зельман [и др.]; под ред. А. А. Потапова, Л. Б.

Лихтермана. — М.: НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, 2003. — 518 с.

17. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. — М.–Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2005. — 227 с.

18. Живолупов С. А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. В. Коломенцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 10. — С. 42—46.

19. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (SERPINE1: 5g>4g) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П. А. Кирющенков, З. С. Ходжаева, Н. К. Тетруашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 5. — С. 34—37.

20. Ишемические нарушения церебрального кровообращения вследствие черепно–мозговой травмы / В. А. Лазарев, В. А. Шахнович, В. А. Лукшин, В. А. Охлопков // Клиническое руководство по черепно–мозговой травме: в 3 т. / под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: АНТИДОР, 2002. — Т. 3, гл. 17. — С. 365—371.

21. Каталог БиоХимМак (обзоры по всем вопросам) / Авт. кол. компании «БиоХимМак». — М. : «БиоХимМак», 2007. — С. 57—67.

22. Клинико–компьютерно–томографическая классификация ушибов головного мозга / В. В. Лебедев, В. В. Крылов, А. В. Мартыненко, В. М. Халчевский // Нейрохирургия. — 2001. — № 1. — С. 25—36.

23. Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, Т. М. Простакова [и др.]. — М. : «РЕНАМ», 2010. — 42 с.

24. Клинические наблюдения вторичных ишемических нарушений головного мозга при тяжелой ЧМТ: кафедра медицины невідкладних станів та медицини катастроф ХМАПО [Электронный ресурс] /

А. П. Богоявленский, А. А. Каднов, Р. Н. Боднарчук [и др.]. — Режим доступа: http://www.emergencymed.org.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=1043:2009-10-26-08-15-36.

25. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: в 3 т. / под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: АНТИДОР, 2001. — Т. 2: Острый период черепно-мозговой травмы: хирургия, анестезия, интенсивная терапия, клинические формы. — 676 с.

26. Кондратьев А. В. Церебральная гемодинамика при тяжелых изолированных и сочетанных черепно-мозговых травмах и ее коррекция длительной внутриартериальной инфузией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия»; 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. В. Кондратьев. — Красноярск, 2006. — 25 с.

27. Кордонский А. Ю. Факторы эволюции очагов ушиба головного мозга / А. Ю. Кордонский, Ю. В. Пурас, А. Э. Талыпов // V з'їзд нейрохірургів України, 25—28 червня 2013 р., м. Ужгород. — 45 с.

28. Короткоручко А. А. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии / А. А. Короткоручко, Н. Е. Полищук. — К.: «Четверта хвиля», 2004. — 527 с.

29. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А. А. Козлов, Л. В. Натрус, П. А. Черновол, А. Л. Мелкумянидр. — М. : Литтерра, 2011. — 136 с.

30. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.]; под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.

31. 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.

32. Лихтерман Л. Б. Черепно–мозговая травма. Диагностика и лечение / Л. Б. Лихтерман. — М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. — Гл. 3: Очаговые ушибы головного мозга.— С. 144—190. 488 с.

33. Магалов Ш. И. Последствия легких закрытых черепно–мозговых травм: вопросы терминологии и классификации / Ш. И. Магалов, Т. С. Пашаева // Неврол. журнал. — 2002. — № 6. — С. 16—19.

34. Мурашкин С. В. Профилактика и лечение инфекционных осложнений при черепно–мозговых ранениях и травмах / С. В. Мурашкин, С. В. Ефременко // Новые технологии в нейрохирургии: материалы VII междунар. симпозиума, 27—29 мая 2004 г. — СПб., 2004. — С. 44—45.

35. Мушкамбаров Н. Н. Молекулярная биология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. — М.: МИА, 2003. — 544 с.

36. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов: монография / В. С. Мякотных. — Екатеринбург: Уральская гос. мед. академия, 2009. — 323 с.

37. Наказ МОЗ України № 226 від 27.07.1998 р. «Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично–лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально–профілактичних закладах України» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_19980727_226.html

38. Наказ МОЗ України № 295 від 24.11.1994 р. «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості нейрохірургічної допомоги населенню України» // Хірургія (Комбустіологія. Нейрохірургія. Проктологія. Судинна хірургія. Хірургія серця і магістральних судин. Торакальна хірургія): зб. норм. док. / МОЗ України, Київський МНІАЦ мед.стат.; ред. В. М. Заболотько. — К.: МНІАЦ медичної статистики, МВЦ "Медінформ", 2012. — С. 95.

39. Наказ МОЗ України № 556/52 від 11.08.2006 р. «Про затвердження Галузевої науково–технічної програми "Медична допомога при

черепно–мозковій травмі" на 2007–2012 рр.» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060811_556_.html

40. Наказ МОЗ України від 25.04.2006 № 380 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія» // Укр. нейрохірург. журнал. — 2008. — № 3. — С. 136—169.

41. Нейропротекция кетаминном и допаминсберегающими препаратами в остром периоде черепно–мозговой травмы и терапии апаллического синдрома / Е. И. Верещагин, Р. С. Тарасов, С. В. Астраков, С. Г. Волков // Анестезиология и реаниматология. — 2004. — № 4. — С. 47—51.

42. Нейротравматология: справочник / под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — 2-е изд. — Ростов–на–Дону: Феникс, 1999. — 576 с.

43. Педаченко Є. Г. Сучасний стан та перспективи невідкладної нейрохірургічної допомоги в Україні / Є. Г. Педаченко, А. П. Гук, В. М. Ольхов // Травма. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 243—246.

44. Педаченко Є. Г. Сучасні підходи та інноваційні технології в лікуванні черепно–мозкової травми / Є. Г. Педаченко // V з'їзд нейрохірургів України, 25—28 червня 2013 р., м. Ужгород. — С. 52—53.

45. Педаченко Є. Г. Черепно–мозкова травма : Сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування / Є. Г. Педаченко // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2010. — № 1. — С. 5—8.

46. Площенко Ю. О. Гемостаз, реологічні властивості еритроцитів та стан ендотеліоцитів при різних варіантах інтенсивної терапії тяжкої черепно–мозкової травми та корекція їх порушень (клініко–експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / Ю. О. Площенко — Дніпропетровськ, 2005. — 25 с.

47. Попов Р. В. Нейропептидная регуляция в комплексной интенсивной терапии травматической болезни головного мозга: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / Попов Роман Владимирович. — Ростов–на–Дону, 2006. — 146 с.

48. Пособие для врачей–лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, Т. М. Простакова [и др.]. — М.: РЕНАМ, 2006. — 21 с.

49. Пособие для врачей–лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. Противосвертывающая система. Система фибринолиза / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, Н. Д. Качалова [и др.]. — М. : Принт, 2013. — 25 с.

50. Потапов А. А. К изучению социально-экономических последствий нейротравмы / А. А. Потапов, Н. А. Потапова, Л. Б. Лихтерман // Проблемы социальной гигиены и история медицины. — 2011. — № 4. — С. 3—10.

51. Пособие для врачей–лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. Факторы свертывания крови / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, Н. Д. Качалова [и др.]. — М. : Принт, 2013. — 28 с.

52. Потапов О. О. Порушення згортаючої та протизгортаючої систем крові при черепно–мозковій травмі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / О. О. Потапов. — К., 2002. — 36 с.

53. Потапов О. О. Травматична хвороба головного мозку: діагностика, перебіг та прогнозування / О. О. Потапов, О. П. Кмита // Вісник Сумського держ. університету. Серія Медицина. — 2012. — № 2. — С. 59—67.

54. Прогнозування результатів лікування тяжкої черепно–мозкової травми у гострому періоді / М. Є. Поліщук, А. Л. Литвиненко, А. О. Короткоручко [та ін.] // Укр. нейрохірург. журнал. — 2011. — № 3. — С. 52—58.

55. Пузырев В. Феномно–геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний / В. Пузырев // Вестник РАМН. — 2011. — №9. — С. 17—26.
56. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесников [и др.] ; под. ред. И. Ф. Беленичева. — Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. — 262 с.
57. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — 3–е изд. — М.: Медиа–сфера, 2006. — 312 с.
58. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелой ЧМТ. — 3–е изд. — Совместный проект фонда Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons (Американской ассоциации нейрохирургов – AANS), Congress of Neurological Surgeons (Конгресса нейрохирургов – CNS), совместной секции по нейротравме и реаниматологии AANS/CNS // J. Neurotrauma. — 2007. — Т. 24, прилож. 1. — 106 с.
59. Сірко А. Г. Клінічні та комп'ютерно–томографічні особливості важкої черепно–мозкової травми / А. Г. Сірко // Патологія. — 2011. — Т. 8, № 3. — С. 85—89.
60. Скакун М. П. Основы доказательной медицины / М. П. Скакун. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. — 244 с.
61. Скоромец А. А. Нервные болезни: учеб. пособие / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. — М.: МЕДпресс–информ, 2012. — 560 с.
62. Скоромец А. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. — СПб.: Политехника, 2014. — 623 с.
63. Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно–мозговой травмы / А. А. Потапов, В. В. Крылов, Л. Б. Лихтерман [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 2006. — № 1. — С. 3—8.

64. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. Избранные лекции для семейных врачей / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, А. Н. Смирнов [и др.] // Рус. мед. журнал. — 2013. — Т. 21, № 17. — С. 896—902.

65. Труфанов Г. Е. Лучевая диагностика травм головы и позвоночника: руководство для врачей / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамишвили. — 2-е изд. — СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2007. — 196 с.

66. Тяжелая сочетанная черепно-лицевая травма с повреждением околоносовых пазух / И. М. Самохвалов, К. П. Головкин, Н. С. Немченко [и др.] // Вестник Рос. воен.-мед. академии. — 2012. — № 2 (42). — С. 18—24.

67. Тяжёлая черепно-мозговая травма: структура осложнений и летальности / В. К. Орлов, Ф. А. Фархат, А. И. Аверочкин [и др.] // III съезд нейрохирургов России, 4—8 июня 2002 г., Санкт-Петербург : материалы съезда. — СПб., 2002. — С. 54—55.

68. Филатова М. М. Клиника и исходы сотрясения головного мозга: сопоставлены результаты у пострадавших стационарированных и отказавшихся от госпитализации / М. М. Филатова // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 2003. — № 4. — С. 27—31.

69. Фраерман А. П. Проблема черепно-мозговой и сочетанной травмы на современном этапе / А. П. Фраерман // Актуальные проблемы нейрохирургии: сб. трудов, посвят. 40-летию Нижегородского нейрохирургического центра. — Нижний Новгород, 2003. — С. 23—47.

70. Фурсова Л. А. Тромбозы церебральных вен и синусов / Л. А. Фурсова // ARS MEDICA. — 2009. — № 3 (13). — С. 106—118.

71. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: учеб.-метод. пособие / Е. Г. Педаченко, И. П. Шлапак, А. П. Гук, М. Н. Пилипенко. — 2-е изд., перераб. и доп. — К. : ЗАО «Віпол», 2009. — 216 с.

72. Чернов А. Л. Особенности оказания помощи пострадавшим с черепно–мозговой травмой на догоспитальном этапе / А. Л. Чернов // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 2 — С. 9—28.

73. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови: пер. с англ. / Ф. Дж. Шиффман; под ред. Е. Б. Жибурта, Ю. Н. Токарева. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2000. — 446 с.

74. Шлапак И. П. Вторичные системные нарушения при тяжёлой черепно–мозговой травме, мониторинг внутричерепного давления, особенности анестезии и интенсивной терапии / И. П. Шлапак, М. Н. Пилипенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2000. — № 1. — С. 52—58.

75. Шлапак І. П. Епідеміологічне дослідження смертності від ЧМТ в Україні / І. П. Шлапак, В. Г. Бурчинський, М. М. Пилипенко // Укр. нейрохірург. журнал. — 2005. — № 3. — С. 14—16.

76. Яворська В. О. Судинні захворювання головного мозку : посібник для сімейних лікарів / В. О. Яворська. — Х. : Прапор, 2003. — 336 с.

77. 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, N 2. — P. 72—80.

78. A longitudinal study of carotid plaque and risk of ischemic cardiovascular disease in the Chinese population / W. Xie, Y. Wu, W. Wang [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2011. — Vol. 24, N 7. — P. 729—737.

79. A map of human genome variation from population–scale sequencing / The 1000 Genomes Project Consortium; G. R. Abecasis, D. Altshuler, A. Auton [et al.] // Nature. — 2010. — Vol. 467. — P. 1061—1073.

80. A new classification of head injury based on computerized tomography / L. F. Marshall, S. B. Marshall, M. R. Klauber [et al.] // J. Neurosurg. — 1991. — Vol. 75. — P. 14—20.

81. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs / K. A. Frazer, D. G. Ballinger, D. R. Cox [et al.] // *Nature*. — 2007. — Vol. 449. — P. 851—861.
82. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage / C. B. Allard, S. Scarpelini, S. G. Rhind [et al.] // *The Journal of Trauma*. — 2009. — Vol. 67, N 5. — P. 959—967.
83. A–G–4G haplotype of PAI–1 gene polymorphisms –844 G/A, HindIII G/C, and –675 4G/5G is associated with increased risk of ischemic stroke caused by small vessel disease / M. G. Adamski, W. Turaj, A. Slowik [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2009. — Vol. 120, N 2. — P. 94—100.
84. Agren A. Laboratory evidence of hyperfibrinolysis in association with low plasminogen activator inhibitor type 1 activity / A. Agren, B. Wiman, S. Schulman // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 657—660.
85. Alessi M. C. Plasminogen activator inhibitor–1, adipose tissue and insulin resistance / M. C. Alessi, M. Poggi, I. Juhan–Vague // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2007. — Vol. 18, N 3. — P. 240—245.
86. Alexiou G. A. Coagulopathy in traumatic brain injury / G. A. Alexiou, D. Pahatouridis, S. Voulgaris // *Injury*. — 2011. — Vol. 42, N 1. — P. 113—114.
87. Allele–specific transcription of the PAI–1 gene in human astrocytes / K. Hultman, A. Tjarnlund–Wolf, J. Odeberg [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 104, N 5. — P. 998—1008.
88. Allen J. W. Combined mechanical trauma and metabolic impairment in vitro induces NMDA receptor–dependent neuronal cell death and caspase–3–dependent apoptosis / J. W. Allen, S. M. Knoblach, A. I. Faden // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13, N 13. — P. 1875—1882.
89. Allman–Farinelli M. A. Obesity and venous thrombosis: a review / M. A. Allman–Farinelli // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2011. — Vol. 37, N 8. — P. 903—907.

90. AMI is associated with polymorphisms in the NOS3 and FGB but not in PAI-1 genes in young adults / M. F Sampaio, M. H. Hirata, R. D. Hirata [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 377, N 1–2. — P. 154—162.

91. Apoptosis Occurs after Cerebral Contusions in Humans: Clinicopathological Studies / I. Ng, T. T. Yeo, W. Y. Tang [et al.] // *Neurosurgery.* — 2000. — Vol. 46, N 4 — P. 949—956.

92. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction / H. Kamel, S. C. Johnston, J. C. Kirkham [et al.] // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126, N 2. — P. 207—212.

93. Association of genetic variants of fibrinolytic system with stroke and stroke subtypes / M. S. Babu, T. Prabha, S. Kaul [et al.] // *Gene.* — 2012. — Vol. 495, N 1. — P. 76—80.

94. 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, N 2. — P. 89—93.

95. Björck H. M. Gender-specific association of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism with central arterial blood pressure / H. M. Björck, P. Eriksson // *Am. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 24, N 7. — P. 802—808.

96. Bodmer W. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases / W. Bodmer, C. Bonilla // *Nature Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 695—701.

97. Bouma G. J. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury / G. J. Bouma, J. P. Muizelaar / *J. Neurotrauma.* — 1992. — Vol. 9. — P. 333—348.

98. Bramlett H. M. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences / H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* — 2004. — Vol. 24. — P. 133—150.

99. Bruns J. The epidemiology of traumatic brain injury: a review / J. Bruns, W. Hauser // *Epilepsia.* — 2003. — Vol. 44, N 1. — P. 2—10.

100. Buller H. R. Treatment of venous thromboembolism / H. R. Buller, M. Sohne, S. Middeldorp // *J. Thromb. Haem.* — 2005. — Vol. 3. — P. 1554—1560.

101. Candelario–Jalil E. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia / E. Candelario–Jalil, Y. Yang, G. A. Rosenberg // *Neuroscience.* — 2009. — Vol. 158. — P. 983—994.

102. Cardiovascular Risk Associated with Interactions among Polymorphisms in Genes from the Renin–Angiotensin, Bradykinin, and Fibrinolytic Systems / J. P. Bentley, F. W. Asselbergs, C. S. Coffey [et al.] // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5, N 9. — 127—157 p.

103. Carmeliet P. Inhibitory role of plasminogen activator inhibitor–1 in arterial wound healing and neointima formation: a gene targeting and gene transfer study in mice / P. Carmeliet // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, N 9. — P. 3180—3191.

104. Caspase–3 apoptotic signaling following injury to the central nervous system / J. E. Springer, S. A. Nottingham, M. L. McEwen [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 39, N 4. — P. 299—307.

105. Chou S. H. Monitoring biomarkers of cellular injury and death in acute brain injury / S. H. Chou, C. S. Robertson // *Neurocrit. Care.* — 2014. — Vol. 2. — P. 187—214.

106. Coagulopathy after cardiac surgery may be influenced by a functional plasminogen activator inhibitor polymorphism / E. Duggan, M. J. O’Dwyer, E. Caraher [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2007. — Vol. 104, N 6. — P. 1343—1347.

107. Combination therapy with glucagon and a novel plasminogen activator inhibitor–1 derived peptide enhances protection against impaired cerebrovasodilation during hypotension after traumatic brain injury through inhibition of ERK and JNK MAPK / W. M. Armstead, J. Riley, D. B. Cines, A. A. Higaz // *Neurol. Res.* — 2012. — Vol. 34, N 6. — P. 530—537.

108. Corrigan J. D. Traumatic brain injury as a chronic health condition / J. D. Corrigan, F. M. Hammond // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2013. — Vol. 94, N 6. — P. 1199—1201.

109. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year / J. Albanese, M. Leone, J. R. Alliez [et al.] // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. 2535—2538.

110. Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology / J. P. Coles, T. D. Fryer, P. Smielewski [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2004. — Vol. 24 — P. 191—201.

111. Dellas C. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease / C. Dellas, D. J. Loskutoff // Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 93, N 4. — P. 631—640.

112. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene / A. Panahloo, V. Mohamed-Ali, A. Lane [et al.] // Diabetes. — 1995. — Vol. 44, N 1. — P. 37—42.

113. DeWitt D. S. Traumatic cerebral vascular injury: the effects of concussive brain injury on the cerebral vasculature / D. S. DeWitt, D. Prough // J. Neurotrauma. — 2003. — Vol. 20. — P. 795—825.

114. Difference in fibrinolytic capacity in young patients with venous thrombosis or ischaemic stroke / J. Skov, J. J. Sidelmann, E. M. Bladbjerg [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2014. — Vol. 25, N 1. — P. 61—66.

115. Differences in the association of PAI-1 activity with the metabolic syndrome between African and Caucasian women / A. Greyling, M. Pieters, T. Hoekstra [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2007. — Vol. 17, N 7. — P. 499—507.

116. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury / R. Hartl, L. M. Gerber, L. Iacono [et al.] // Journal of Trauma. — 2006. — Vol. 60, N 6. — P. 1250—1256.

117. DNA damage and repair in central nervous system injury / M. Chopp, P. H. Chan, C. Y. Hsu [et al.]; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Summary // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27, N 3. — P. 363—369.

118. Eldadah B. A. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury / B. A. Eldadah, A. I. Faden // *J. Neurotrauma*. — 2000. — Vol 17, N 10. — P. 811—829.

119. Experimental brain injury induces regionally distinct apoptosis during the acute and delayed post-traumatic period / A. C. Conti, R. Raghupathi, J. Q. Trojanowski [et al.] // *J. Neurosci*. — 1998. — Vol. 18, N 15. — P. 5663—5672.

120. Experimental study on expression and activation of caspase 3 after acute brain trauma / X. Y. Yang, S. Y. Yang, J.N. Zhang [et al.] // *Proceedings 12th World Congress of Neurosurgery, 16—20 September 2001, Sydney, Australia*. — Sydney, 2001. — P. 155—157.

121. Expression of the plasminogen activator system and the inhibitors PAI-1 and PAI-2 in posttraumatic lesions of the CNS and brain injuries following dramatic circulatory arrests: an immunohistochemical study / K. Dietzmann, P. von Bossanyi, D. Krause [et al.] // *Pathol. Res. Pract*. — 2000. — Vol. 196, N 1. — P. 15—21.

122. Fann J. R. Treatment for depression after traumatic brain injury: a systematic review / J. R. Fann, T. Hart, K. G. Schomer // *J. Neurotrauma*. — 2009. — Vol. 26, N 12. — P. 2383—2402.

123. Fernandes K. S. 4G/5G polymorphism modulates PAI-1 circulating levels in obese women / K. S. Fernandes, V. C. Sandrim // *Mol. Cell. Biochem*. — 2012. — Vol. 364, N 1–2. — P. 299—301.

124. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke / K. Jood, P. Ladenvall, A. Tjärnlund-Wolf [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, N 10. — P. 2077—2081.

125. Finding the missing heritability of complex diseases / T. Manolio, F. S. Collins, N. J. Cox [et al.] // *Nature*. — 2009. — Vol. 461. — P. 747—753.

126. Five years of GWAS discovery / P. Visscher, M. A. Brown, M. I. McCarthy, J. Yang // *Am. J. Hum. Genet.* — 2012. — Vol. 90, N 1. — P. 7—24.

127. ForSim: a tool for exploring the genetic architecture of complex traits with controlled truth / B. W. Lambert, J. D. Terwilliger, K. Weiss [et al.] // *Bioinformatics.* — 2008. — Vol. 24, N 16. — P. 1821—1822.

128. Francis C. W. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms / C. W. Francis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 126. — P. 1401—1404.

129. Geijerstam J. L. Mild head injury — mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review / J. L. Geijerstam, M. Britton // *Acta Neurochirurgica (Wien).* — 2003. — Vol. 145, N 10. — P. 843—850.

130. Genetic risk factors for cerebrovascular disease in children with sickle cell disease : design of a case-control association study and genomewide screen / G. T. Adams, H. Snieder, V. C. McKie [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2003. — Vol. 4. — P. 6.

131. Gettins P. G. W. Serpin structure, mechanism and function / P. G. W. Gettins // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102. — P. 4751—4803.

132. Graham D. I. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. / D. I. Graham, J. H Adams, E. Doyle // *Journal of the Neurological Sciences.* — 1978. — Vol. 39. — P. 213—234.

133. Graham D. P. An update on substance use and treatment following traumatic brain injury / D. P. Graham, A. L. Cardon // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1141. — P. 148—162.

134. Green F. 12 Genetic determinants of arterial thrombosis / F. Green, S. Humphries // *Baillière's Clinical Haematology.* — 1994. — Vol. 7, N 3. — P. 675—692.

135. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. A Joint Project of the Brain Trauma Foundation and Am. Association of Neurol.

Surg. (AANS). — 3-e ed. / ed.: M. R. Bullock, J. T. Povlishock // J. Neurotrauma. — 2007. — Vol. 24, Suppl. 1. — 106 p.

136. Haemostatic genetic risk factors in arterial thrombosis / R. E. Simmonds, J. Hermida, S. M. Rezende, D. A. Lane // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86. — P. 374—385.

137. Harter D. H. Current concepts of apoptosis / D. H. Harter, P. F. Doherty, L. S. Chin // Neurosurg. Focus. — 1997. — Vol. 3, N 3. — Article 6.

138. Hawkins B. T. The blood–brain barrier/neurovascular unit in health and disease / B. T. Hawkins, T. P. Davis // Pharmacol. Rev. — 2005. — Vol. 57. — P. 173—185.

139. Hayden E. Life is complicated / E. Hayden // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 664—667.

140. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice / R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes [et al.]. — 5-th ed. — Philadelphia, 2006. — 1827 p.

141. Hermans P. W. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis / P. W. Hermans, J. A. Hazelzet // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 41, N 7. — P. 453—458.

142. Hirschhorn J. Association between major perioperative hemorrhage : results from the first few years and potential implications for clinical medicine / J. Hirschhorn, Z. Gajdos // Annu. Rev. Med. — 2011. — Vol. 62. — P. 11—24.

143. Horrevoets A. J. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1): in vitro activities and clinical relevance / A. J. Horrevoets // Br. J. Haematol. — 2004. — Vol. 125. — P. 12—23.

144. Humphries S. Epidemiology of Arterial Thrombotic Disease / S. Humphries // XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis CME, August 14—21, 1999, Washington, DC. — P. 192.

145. Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. / D. F. Kelly, R. K. Kordestani, N. A. Martin [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1996 — Vol. 85. — P. 762—771.

146. Importance of morphostructural changes observed in cortical microvessels in patients who died after a severe head injury / A. Rodriguez-Baeza, F. Reina, J. Sahuquillo [et al.] // *Rev. Neurol.* — 2000. — Vol. 10, N 31. — P. 911—918.

147. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury / J. P. Coles, T. D. Fryer, P. Smielewski [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2004. — Vol. 24. — P. 202—211.

148. Increases in Bcl-2 and cleavage of caspase-1 and caspase-3 in human brain after head injury / R. S. Clark, P. M. Kochanek, M. Chen [et al.] // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13, N 8. — P. 813—821.

149. 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, N 10. — P. 515—520.

150. Injury-induced apoptosis of neurons in adult brain is mediated by p53-dependent and p53-independent pathways and requires Bax / L. J. Martin, A. Kaiser, J. W. Yu [et al.] // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 433, N 3. — P. 299—311.

151. Jeng J. R. Association of PAI-1 gene promoter 4g/5g polymorphism with plasma PAI-1 activity in Chinese patients with and without hypertension / J. R. Jeng // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16, N 4. — P. 290—296.

152. Kauvar D. S. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives / D. S. Kauvar, C. E. Wade // *Crit. Care.* — 2005. — Vol. 9. — P. 1—9.

153. Khan S. Hereditary thrombophilia / S. Khan, J. D. Dickerman // *Thromb. J.* — 2006. — Vol. 4. — P. 15—38.

154. Kohler H. P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H. P. Kohler, P. J. Grant // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, N 24. — P. 1792—1801.

155. Kruithof E. K. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins / E. K. Kruithof // *Thromb. Haemost.* — 2008. — Vol. 100, N 6 — P. 969—675.

156. Lander E. S. Initial impact of the sequencing of the human genome / E. S. Lander // *Nature.* — 2011. — Vol. 470, N 7333. — P. 187—197.

157. Ma Z. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation / Z. Ma, D. Paek, C. K. Oh // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39, N 8. — P. 1136—1144.

158. Maher B. Personal genomes: the case of the missing heritability / B. Maher // *Nature.* — 2008. — Vol. 456. — P. 18—21.

159. Masel B. E. Traumatic brain injury: a disease process, not an event / B. E. Masel, D. S. DeWitt // *J. Neurotrauma.* — 2010. — Vol. 27, N 8. — P. 1529—1540.

160. Massive subhyaloidal hemorrhage associated with severe PAI-1 deficiency / C. Kuhli, M. Lüchtenberg, I. Scharrer [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 243, N 10. — P. 963—966.

161. Measuring outcome in traumatic brain injury treatment trials: recommendations from the traumatic brain injury clinical trials network / E. Bagiella, T. A. Novack, B. Ansel [et al.] // *J. Head Trauma Rehabil.* — 2010. — Vol. 25, N 5. — P. 375—382.

162. Mehta R. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency / R. Mehta, A. D. Shapiro // *Haemophilia.* — 2008. — Vol. 14, N 6. — P. 1255—1260.

163. Mitochondrial permeability transition in apoptosis and necrosis / T. Hirsch, S. A. Susin, I. Marzo [et al.] // *Cell. Biol. Toxicol.* — 1998. — Vol. 14, N 2. — P. 141—145.

164. Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process / S. A. Susin, H. K. Lorenzo, N. Zamzami [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 189, N 2. — P. 381—394.

165. Naran N. H. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity / N. H. Naran, N. Chetty, N. J. Crowther // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 196, N 1. — P. 155—163.

166. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases / M. P. Mattson, W. Duan, W. A. Pedersen [et al.] // *Apoptosis.* — 2001. — Vol. 6, N 1-2. — P. 69—81.

167. Neuronal apoptosis after CNS injury: the roles of glutamate and calcium / G. J. Zipfel, D. J. Babcock, J. M. Lee [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 2000. — Vol. 17, N 10. — P. 857—869.

168. New in vitro model of traumatic neuronal injury : evaluation of secondary injury and glutamate receptor-mediated neurotoxicity / A. G. Mukhin, S. A. Ivanova, S. M. Knoblach [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 1997. — Vol. 14, N 9. — P. 651—664.

169. Nguyen P. L. Stroke Mimics and Acute Stroke Evaluation : Clinical Differentiation and Complications after Intravenous Tissue Plasminogen Activator / P. L. Nguyen, J. J. Chang // *J. Emerg. Med.* — 2015. — Vol. 14. — P. 1460—1467.

170. N-Methyl-D-aspartate antagonists and apoptotic cell death triggered by head trauma in developing rat brain / D. Pohl, P. Bittigau, M. J. Ishimaru [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 2, N 96(5). — P. 2508—2513.

171. Oxidative stress-dependent release of mitochondrial cytochrome c after traumatic brain injury / A. Lewen, M. Fujimura, T. Sugawara [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2001. — Vol. 21, N 8. — P. 914—920.

172. PAI-1 4G/5G polymorphism is associated with brain vessel reocclusion after successful fibrinolytic therapy in ischemic stroke patients /

I. Fernandez–Cadenas, A. Del Rio–Espinola, M. Rubiera [et al.] // *Int. J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 120, N 4. — P. 245—251.

173. PAI–1 and α 2–AP in patients with morbid obesity / M. Michalska, I. Iwan–Ziętek, W. Gniłka, S. Dąbrowiecki // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 22, N 6. — P. 801—807.

174. PAI–1 polymorphisms modulate phenotypes associated with the metabolic syndrome in obese and diabetic Caucasian population / C. Lopes, C. Dina, E. Durand, P. Froguel // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, N 9. — P. 1284—1290.

175. PAI–1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects / R. Segui, A. Estellés, Y. Mira [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2000. — Vol. 111, N 1. — P. 122—128.

176. PAI–1 promoter 4G/5G polymorphism (rs1799768) contributes to tumor susceptibility: Evidence from meta–analysis / Xin Xu, Yanqi Xie, Yiwei Lin [et al.] // *Exp. Ther. Med.* — 2012. — Vol. 4, N 6. — P. 1127—1133.

177. Pathomorphology of inflammatory response following traumatic brain injury, serum values of interleukins, and gene polymorphisms / D. Vajtr, D. Springer, L. Staněk [et al.] // *Soud. Lek.* — 2014. — Vol. 59, N 4. — P. 40—47.

178. Pearson T. How to interpret a genome–wide association study / T. Pearson, T. Manolio // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 299. — P. 1335—1344.

179. Peden M. World report on road traffic injury prevention: summary / M. Peden. — Geneva: World Health Organization, 2004. — 120 p.

180. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury / A. S. Cunningham, R. Salvador, J. P. Coles [et al.] // *Brain.* — 2005. — Vol. 128. — P. 1931—1942.

181. Plasminogen activator inhibitor–1 (PAI–1) gene polymorphism (–675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children / M. Berberoglu,

O. Evliyaoglu, P. Adiyaman [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 19. — P. 741—748.

182. Plasminogen activator inhibitor–1 4G allele in the 4G/5G promoter polymorphism increases the occurrence of cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. D Vergouwen, C. J. Frijns, Y. B. Roos [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, N 6. — P. 1280—1283.

183. Plasminogen activator inhibitor–1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case–control studies based on independent cohorts / P. G. Wiklund, L. Nilsson, S. N. Ardnor [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36, N 8. — P. 1661—1665.

184. Plasminogen activator inhibitor–1 and –3 increase cell adhesion and motility of MDA–MB–435 breast cancer cells / D. Palmieri, J. W. Lee, R. L. Juliano [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 40950—40957.

185. Plasminogen activator inhibitor–1 and tumour growth, invasion, and metastasis / M. K. Durand, J. S. Bodker, A. Christensen [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91, N 3. — P. 438—449.

186. Plasminogen activator inhibitor–1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling / S. Stefansson, G. A. McMahon, E. Petitclerc [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1545—1564.

187. Plasminogen activator inhibitor–type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk / T. Hoekstra, J. M. Geleijnse, E. G. Schouten, C. Kluft // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91. — P. 861—872.

188. Plasminogen–activator–inhibitor–1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients / T. Menges, P. W. Hermans, S. G. Little [et al.] // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1096—1097.

189. Posttraumatic cerebral infarction : incidence, outcome, and risk factors / I. Tawil, D. M. Stein, S. E. Mirvis [et al.] // *Journal of Trauma.* — 2008. — Vol. 64, N 4. — P. 849—853.

190. Posttraumatic cerebral infarction in patients with moderate or severe head trauma / R. Marino, R. Gasparotti, L. Pinelli [et al.] // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67, N 7. — P. 1165—1171.

191. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and computed tomographic predictors / A. I. Maas, C. W. Hukkelhoven, L. F. Marshall [et al.] // *Neurosurgery*. — 2005. — Vol. 57. — P. 1173—1182.

192. Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and Pa1–1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay) / J. Kvasnicka, J. Hájková, P. Bobčíková [et al.] // *Cas. Lek. Cesk.* 2012. — Vol. 151, N 2. — P. 76—82.

193. Pritchard J. A change in perspective / J. Pritchard // *CJEM*. — 2012. — Vol. 14, N 3. — P. 198—199.

194. Promotor polymorphisms of plasminogen activator inhibitor–1 and other thrombophilic genotypes in cerebral venous thrombosis: a case–control study in adults / M. Ringelstein, A. Jung, K. Berger [et al.] // *J. Neurol.* — 2012. — Vol. 259, N 11. — P. 2287—2292.

195. PAI–1 gene variants and COC use are associated with stroke risk: a case–control study in the Han Chinese women / X. Huang, Y. Li, Z. Huang, C. Wang [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* — 2014. — Vol. 54, N 4. — P. 803—810.

196. Raghupathi R. Apoptosis after traumatic brain injury / R. Raghupathi, D. I. Graham, T. K. McIntosh // *J. Neurotrauma*. — 2000. — Vol. 17, N 10. — P. 927—938.

197. Rare variants create synthetic genome-wide associations / S. P. Dickson, K. Wang, I Krantz [et al.] // *PLoS Biol.* — 2010. — Vol. 8, N 1. — e1000294.

198. Reduced cortical injury and edema in tissue plasminogen activator knockout mice after brain trauma / T. Mori, X. Wang, A. E. Kline [et al.] // *Neuroreport*. — 2001. — Vol. 12. — P. 4117—4120.

199. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective / W. M. Lijfering, L. E. Flinterman, J. P. Vandenbroucke [et al.] // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 2011. — Vol. 37, N 8. — P. 885—896.

200. Residual vein thrombosis and onset of post-thrombotic syndrome: influence of the 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene / E. Incalcaterra, F. Meli, I. Muratori [et al.] // *Thromb. Res.* — 2014. — Vol. 133, N 3. — P. 371—374.

201. Risk factors for posttraumatic cerebral infarction in patients with moderate or severe head trauma / H.-L. Tian, Z. Geng, Y.-H. Cui [et al.] // *Neurosurgical Review*. — 2008. — Vol. 31, N 4. — P. 431—436.

202. Roest M. Editorial comment — genetic make-up for increased PAI-1 expression protects against stroke / M. Roest, J. D. Banga // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2828—2829.

203. Role of PAI-1 in gynaecological malignancies / D. Könsgen, A. Mustea, W. Lichtenegger [et al.] // *Zentralblatt für Gynäkologie*. — 2005. — Vol. 127, N 3. — P. 125—131.

204. Role of the 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter on PAI-1 levels in obese patients: Influence of fat distribution and insulin-resistance / M. T. Sartori, R. Vettor, G. De Pergola [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1161—1169.

205. Samad F. Inflammation, obesity, and thrombosis / F. Samad, W. Ruf // *Blood*. — 2013. — Vol. 122, N 20. — P. 3415—3422.

206. Schellong S. M. Distal DVT: worth diagnosing? Yes / S. M. Schellong // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, N 1. — P. 51—54.

207. Sebat J. Major changes in our DNA lead to major changes in our thinking / J. Sebat // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39, N 7. — P. 3—5.

208. Sheriff F. G. Pathophysiology and clinical management of moderate and severe traumatic brain injury in the ICU / F. G. Sheriff, H. E. Hinson // *Semin. Neurol.* — 2015. — Vol. 35, N 1. — P. 42—49.

209. Shifting paradigm of association studies: value of rare single-nucleotide polymorphisms / I. P. Gorlov, O. Y. Gorlova, S. R. Sunyaev [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 82. — P. 100—112.

210. Special aspects of severe head injury: recent developments / A. Baethmann, J. Eriskat, M. Stoffel [et al.] // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 1998. — Vol. 11. — P. 193—200.

211. Stiko A. Plasminogen activator inhibitors / A. Stiko, L. Hervio, D. J. Loskutoff // *Hemostasis and Thrombosis* / ed. by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder [et al.]. — Philadelphia : Lippincott, 2001. — P. 355—365.

212. Susin S. A. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more / S. A. Susin, N. Zamzami, G. Kroemer // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1366, N 1–2. — P. 151—165.

213. Systemic or topical application of plasminogen activator inhibitor with extended half-life (VLHL PAI-1) reduces bleeding time and total blood loss / J. Jankun, R. Keck, S. H. Selman [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 26, N 4. — P. 501—504.

214. Teasdale G. M. Head injury / G. M. Teasdale // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 58, N 5. — P. 526—539.

215. The 4G/5G Polymorphism in the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Is not Associated with Myocardial Infarction / C. J. M. Doggen, R. M. Bertina, V. Manger Cats [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 115—120.

216. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / L. Iacoviello, F. Burzotta, A. Di Castelnuovo [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1998. — Vol. 80, N 6 — P. 1029—1030.

217. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia / N. Yamada, T. Arinami, K. Yamakawa-Kobayashi [et al.] // *J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 45. — P. 138—141.

218. The association between the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and extension of postsurgical calf vein thrombosis / F. Ferrara, F. Meli, F. Raimondi [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2013. — Vol. 24, N 3 — P. 237—242.

219. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk / A. E. Tsantes, G. K. Nikolopoulos, P. G. Bagos [et al.] // *Thromb. Res.* — 2008. — Vol. 122, N 6. — P. 736—742.

220. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets / A. J. Simpson, R. S. Gray, N. R. Moore [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1997. — Vol. 97, N 1. — P. 208—213.

221. The European brain injury consortium survey of head injuries / G. D. Murray, G. M. Teasdale, R. Braakman [et al.] // *Acta Neurochir.* — 1999. — Vol. 141. — P. 223—236.

222. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels / F. W. Asselbergs, S. M. Williams, P. R. Hebert [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 96. — P. 471—477.

223. The Influence of Hemocoagulation Disorders on the Development of Posttraumatic Cerebral Infarction and Outcome in Patients with Moderate or Severe Head Trauma / H. Chen, L.-X. Xue, Y. Guo [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — Vol. 2013. — 2013:685174 — 1—9 p.

224. The plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in determining the risk of pediatric ischemic stroke—case control and family-based study / A. Balcerzyk, I. Żak, E. Emich-Widera [et al.] // *Neuropediatrics.* — 2011. — Vol. 42, N 2. — P. 67—70.

225. The plasminogen activator system: biology and regulation / J. P. Irigoyen, P. Munoz–Canoves, L. Montero [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* — 1999. — Vol. 56. — P. 104—132.

226. The role of calpain–mediated spectrin proteolysis in traumatically induced axonal injury / A. Büki, R. Siman, J. Q. Trojanowski, J. T. Povlishock // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 58. — P. 365—375.

227. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle–aged individuals / V. Supanc, Z. Sonicki, I. Vukasovic [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 23, N 3. — P. 171—176.

228. The study of PAI–1 promotor region gene polymorphism in cerebrovascular disease / C. Zhang, J. Li, L. Li, B. Luo // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* — 2001. — Vol. 18, N 5. — P. 383—387.

229. The tissue–type plasminogen activator–plasminogen activator inhibitor 1 complex promotes neurovascular injury in brain trauma: evidence from mice and humans *Brain* / M. Sashindranath, E. Sales, M. Daglas [et al.] // *Brain.* Nov. — 2012. — Vol. 135, N 11. — P. 3251—3264.

230. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor–1 (PAI–1) gene respond differently to interleukin–1 in HepG2 cells / S. J. Dawson, B. Wiman, A. Hamsten [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 10739—10745.

231. Tissue plasminogen activator (T–PA) and tissue plasminogen activator inhibitor (PAI–1) in patients after head injury / W. Beuth, M. Kotschy, H. A. Kasprzak [et al.] // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 1996. — Vol. 30, N 3. — P. 427—434.

232. 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, N 4. — P. 301—306.

233. Tumor necrosis factor activates the human plasminogen activator inhibitor-1 gene through a distal nuclear factor B site / B. Hou, M. Eren, C. A. Painter [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 18127—18136.

234. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer / N. Harbeck, R. E. Kates, K. Gauger [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91, N 3. — P. 450—456.

235. Vaughan D. E. PAI-1 and atherothrombosis / D. E. Vaughan // *Thromb. Haemost. J.* — 2005. — Vol. 3, N 8. — P. 1879—1883.

236. Visscher P. Heritability in the genomics era — concepts and misconceptions / P. Visscher, W. Hill, N. Wray // *Nature Rev. Genet.* — 2008. — Vol. 9. — P. 255—266.

237. Voetsch B. Genetic Determinants of Arterial Thrombosis / B. Voetsch, J. Loscalzo // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* — 2004. — Vol. 24. — P. 216—229.

238. Werner C. Pathophysiology of traumatic brain injury / C. Werner, K. Engelhard // *Br. J. Anaesth.* — 2007. — Vol. 99, N 1. — P. 4—9.

239. Yepes M. Neuroserpin: a selective inhibitor of tissue-type plasminogen activator in the central nervous system / M. Yepes, D. A. Lawrence // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 91. — P. 457—464.

240. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D. C. Herak // *Biochem. Med. (Zagreb).* — 2012. — Vol. 22, N 3. — P. 298—310.

241. Zafrullah A. M. Analysis of presurgery time as a prognostic factor in traumatic acute subdural hematoma / A. M. Zafrullah, W. Gunawan // *J. Neurosurg. Sci.* — 2013. — Vol. 57, N 3. — P. 277—280.

ДОДАТОК

Список хворих, що включені в дослідження

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
1	2	3	4	5	6	7
1	П-ов О.Г.	15338	2	2013	1	1
2	Т-ва І.С.	15220	1	2013	1	1
3	Т-ко А.В.	6751	2	2013	1	1
4	А-ва А.М.	15568	1	2013	1	1
5	Т-ін С.В.	6296	2	2013	1	1
6	О-ва Л.Т.	6050	1	2013	1	1
7	К-ов А.Ю.	6458	2	2013	1	1
8	У-ко О.В.	11996	2	2013	1	1
9	Г-ко Т.Г.	20470	1	2013	1	1
10	С-ай С.С.	11779	2	2013	1	1
11	С-ий О.М.	6793	2	2013	1	1
12	К-ко М.В.	6964	2	2013	1	1
13	Ч-ва О.В.	6609	2	2013	1	1
14	Г-уб В.М.	2412	2	2013	1	1
15	Д-ко Л.Ф.	2575	1	2013	1	1
16	Г-ач О.О.	6568	2	2013	1	1
17	З-ий В.В.	15772	2	2013	1	1
18	П-ов Ю.О.	6623	2	2013	1	1
19	Ш-та І.В.	15342	2	2013	1	1
20	Я-ць М.М.	11427	2	2013	1	1
21	М-єв О.В.	15768	2	2013	1	1
22	Т-ко О.А.	2892	2	2013	1	1
23	К-ий О.М.	2972	2	2013	1	2

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
24	З-ць М.Ю.	15885	2	2013	1	2
25	Б-ер Є.Р.	6312	2	2013	1	2
26	С-ер В.Г.	6510	1	2013	1	2
27	Л-ий С.В.	11491	2	2013	1	2
28	Ч-ов Р.В.	11493	2	2013	1	2
29	В-на Б.М.	15856	2	2013	1	2
30	Р-ко О.П.	15099	1	2013	1	2
31	С-ва Т.В.	11642	1	2013	1	2
32	Х-ко В.І.	2175	2	2013	1	2
33	Ц-да А.С.	15106	2	2013	1	2
34	Д-ін А.С.	2255	2	2013	1	2
35	М-дь М.Г.	6505	2	2013	1	2
36	В-ох С.М.	6420	2	2013	1	2
37	Ж-ко С.І.	15258	2	2013	1	2
38	Б-ко О.С.	2093	2	2013	1	2
39	П-ий Є.В.	15108	2	2013	1	2
40	С-ер О.О.	15171	1	2013	1	2
41	М-ко В.В.	6163	2	2013	1	2
42	М-ик С.В.	6196	2	2013	1	2
43	С-ий А.П.	15877	2	2013	1	2
44	Л-ко Є.О.	11868	2	2013	1	2
45	Ч-ут О.М.	6108	1	2013	1	2
46	Б-ар І.О.	11020	1	2013	1	2
47	М-он В.І.	20214	2	2013	1	2
48	К-ко О.О.	6700	1	2013	1	2
49	Л-ко В.Л.	11785	2	2013	1	2
50	Р-ко А.В.	15248	2	2013	1	2

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
51	Н-ко В.І.	6445	2	2013	1	2
52	С-ий О.І.	6619	2	2013	1	2
53	Г-ан О.В.	2323	2	2013	1	2
54	Ч-ва Н.І.	20074	1	2013	1	2
55	Г-ан А.С.	15320	2	2013	1	2
56	Н-ва Т.М.	2078	1	2013	1	3
57	Л-за С.С.	2195	2	2013	1	3
58	С-ко М.В.	11785	2	2013	1	3
59	Л-ий С.В.	6316	2	2013	1	3
60	Я-ць О.М.	11934	2	2013	1	3
61	П-ко Т.А.	2597	1	2013	1	3
62	В-ов А.В.	15762	2	2013	1	3
63	Г-ва А.М.	15565	1	2013	1	3
64	С-ка О.Г.	6499	2	2013	1	3
65	Н-ок В.Г.	11843	2	2013	1	3
66	Д-ко В.В.	6946	2	2013	1	3
67	П-ий С.Г.	15410	2	2013	1	3
68	П-на В.А.	11993	1	2013	1	3
69	Г-ва О.В.	11935	1	2013	1	3
70	Ш-ко Т.В.	6900	1	2013	1	3
71	Х-ов І.І.	15603	2	2013	1	3
72	І-ко Л.П.	6107	1	2013	1	3
73	С-ін В.М.	6096	2	2013	1	3
74	Щ-ак І.В.	6708	2	2013	1	3
75	С-ов І.Ю.	6630	2	2013	1	3
76	Д-ов І.В.	15992	2	2013	1	3
77	Г-ко М.О.	15117	2	2013	1	3

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
78	М-ко Є.О.	15103	2	2013	1	3
79	Ч-ин Т.М.	11994	1	2013	1	3
80	К-ов О.М.	15549	2	2013	1	3
81	Г-ко О.П.	20413	2	2013	1	3
82	В-ин В.Г.	20294	2	2013	2	1
83	Б-ко Г.М.	11789	1	2013	2	1
84	А-ко О.О.	15232	2	2012	2	1
85	К-та А.О.	2536	2	2012	2	1
86	К-ко С.О.	6456	2	2013	2	1
87	С-ов Д.І.	6290	2	2011	2	1
88	П-ов О.В.	10328	2	2012	2	1
89	М-ко Р.І.	15964	2	2013	2	1
90	В-ин О.П.	10102	2	2011	2	1
91	М-ка М.М.	6864	2	2013	2	1
92	Д-ко С.М.	2847	2	2011	2	1
93	С-ко О.К.	11096	2	2013	2	1
94	П-ов Е.В.	2024	2	2013	2	1
95	С-ча О.О.	2987	1	2011	2	1
96	Р-ин В.В.	15215	2	2012	2	1
97	Б-ар М.Ф.	6534	2	2011	2	1
98	А-ко О.М.	20100	2	2011	2	1
99	М-ка А.А.	6589	2	2013	2	1
100	Ф-ко А.І.	2660	2	2012	2	1
101	Г-ва Н.О.	2167	1	2012	2	1
102	К-ік І.Г.	2010	2	2013	2	1
103	К-на С.О.	20185	1	2012	2	1
104	О-ко А.В.	20007	2	2012	2	1

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
105	Р-ко С.О.	6394	2	2011	2	1
106	П-ий О.І.	6525	2	2012	2	1
107	Х-ко А.В.	6817	2	2012	2	1
108	Р-ко В.М.	6635	2	2011	2	1
109	К-ко Л.А.	20365	1	2012	2	1
110	К-ко О.О.	10619	2	2012	2	1
111	М-ка С.Ю.	6793	2	2012	2	2
112	З-на О.В.	20283	1	2012	2	2
113	Г-ль О.Г.	15809	2	2011	2	2
114	Г-ко В.М.	2411	2	2012	2	2
115	Т-ко С.В.	6942	2	2012	2	2
116	С-ко С.Г.	10610	2	2012	2	2
117	К-ко Р.В.	6559	2	2011	2	2
118	С-фа М.Д.	10026	2	2012	2	2
119	Р-ко В.О.	2908	2	2011	2	2
120	І-ко С.І.	11296	2	2013	2	2
121	Г-ко В.М.	2705	2	2012	2	2
122	З-ко С.М.	10011	2	2012	2	2
123	Ш-єв О.Ю.	6441	2	2013	2	2
124	К-ко М.М.	6703	2	2012	2	2
125	М-ка В.В.	6976	2	2012	2	2
126	Б-ов О.В.	2285	2	2013	2	2
127	П-ов І.І.	6322	2	2013	2	2
128	К-ко С.А.	15959	2	2013	2	2
129	В-ов В.І.	10195	2	2012	2	2
130	Р-ко О.М.	10381	2	2012	2	2
131	Б-ро Б.Г.	15300	2	2013	2	2

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
132	В-ко В.М.	20098	2	2012	2	2
133	С-ля О.М.	6246	1	2011	2	2
134	Ч-ов А.А.	20158	2	2012	2	2
135	П-ко О.М.	2287	2	2013	2	2
136	П-ко Б.І.	2903	2	2011	2	2
137	К-ка І.В.	22010	2	2013	2	2
138	Н-ак О.М.	6644	2	2013	2	2
139	Д-ов М.І.	11851	2	2013	2	2
140	Л-ий О.М.	15100	2	2013	2	2
141	К-ко В.В.	15873	2	2011	2	2
142	К-ва М.Г.	20223	1	2013	2	2
143	К-єв Є.В.	6162	2	2011	2	2
144	Р-ко С.І.	11090	2	2013	2	2
145	С-ць О.М.	2840	2	2011	2	2
146	М-ан О.О.	10663	2	2012	2	2
147	П-ко О.О.	2058	2	2012	2	2
148	Ш-ін В.М.	6957	2	2012	2	2
149	Г-ун Р.А.	6469	2	2012	2	2
150	Л-ий І.О.	6133	2	2011	2	2
151	Г-ар К.М.	20046	2	2011	2	2
152	Ч-як А.М.	11564	2	2013	2	2
153	П-ма В.М.	2020	2	2012	2	2
154	Г-єв О.Г.	10622	2	2012	2	2
155	З-ко М.Р.	15974	2	2012	2	2
156	Р-ов К.А.	6487	2	2012	2	2
157	К-рж	20071	2	2011	2	2
158	С-ов О.О.	2161	2	2012	2	2

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
159	Б-т Б.П.	6881	2	2011	2	2
160	Б-ць Р.Л.	6797	2	2013	2	2
161	К-ка А.Л.	6751	2	2011	2	2
162	П-ук Р.М.	10476	2	2012	2	2
163	Л-ко В.М.	2913	2	2013	2	2
164	М-ко Н.С.	6941	1	2011	2	2
165	Ш-ун Л.О.	2053	2	2012	2	2
166	К-ов А.В.	11490	2	2013	2	3
167	Н-ня І.І.	2474	2	2011	2	3
168	М-ра О.М.	15337	2	2012	2	3
169	П-ов С.І.	10661	2	2012	2	3
170	З-ук М.І.	15896	2	2011	2	3
171	С-ко Р.Ю.	10082	2	2011	2	3
172	О-ов О.В.	6801	2	2012	2	3
173	Д-ко В.В.	6901	2	2013	2	3
174	Р-ий Ю.В.	6378	2	2011	2	3
175	П-ич О.І.	11719	2	2013	2	3
176	Д-ік А.В.	6154	2	2011	2	3
177	Л-ко С.В.	6653	2	2011	2	3
178	Д-ко І.В.	6265	2	2011	2	3
179	Б-ак В.В.	2817	2	2012	2	3
180	Г-ко Ю.В.	6483	2	2012	2	3
181	П-ов В.В.	15161	2	2013	2	3
182	Т-нь М.В.	10504	2	2012	2	3
183	С-ян О.І.	6709	1	2011	2	3
184	С-на І.В.	15925	2	2012	2	3
185	П-ач В.І.	10079	2	2012	2	3

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
186	Ц-ко В.Г.	20074	1	2012	2	3
187	Г-ар С.М.	15861	2	2012	2	3
188	Г-ов В.С.	15347	2	2013	2	3
189	Р-як С.Б.	2912	2	2011	2	3
190	В-ко О.М.	6969	2	2011	2	3
191	А-ов В.О.	11569	2	2013	2	3
192	Р-ва І.Д.	10131	1	2012	2	3
193	К-иш О.Г.	6553	2	2013	2	3
194	Н-ий С.І.	6980	2	2012	2	3
195	К-ра Д.О.	6707	2	2013	2	3
196	Ш-як І.І.	10362	2	2012	2	3
197	Т-ко Л.І.	6778	1	2011	2	3
198	С-ко О.М.	6632	2	2011	2	3
199	Г-ик В.В.	10083	2	2012	2	3
200	Х-ик Г.В.	2137	2	2013	2	3
201	А-ко О.В.	—	2	2012	0	1
202	А-ва Ю.Г.	—	1	2012	0	1
203	Б-на С.Г.	—	1	2012	0	3
204	Б-ін О.П.	—	2	2012	0	3
205	Б-ур А.В.	—	2	2012	0	2
206	Б-ць О.В.	—	1	2012	0	3
207	Б-ць О.О.	—	2	2012	0	1
208	Б-ко О.О.	—	1	2012	0	2
209	Б-ко Т.І.	—	1	2012	0	2
210	В-ін В.М.	—	2	2012	0	1
211	В-ук В.М.	—	2	2012	0	2
212	В-ва О.С.	—	1	2012	0	3

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
213	В-но Г.Н.	—	2	2012	0	1
214	В-ва О.В.	—	1	2012	0	2
215	Г-жа П.С.	—	2	2012	0	3
216	Г-ох Л.В.	—	1	2012	0	2
217	Г-ва Н.П.	—	1	2012	0	2
218	Д-ко Л.О.	—	2	2012	0	1
219	Е-ко К.А.	—	1	2012	0	2
220	Є-ко В.І.	—	1	2012	0	3
221	Є-ко В.І.	—	2	2012	0	2
222	Ж-ва А.О.	—	1	2012	0	2
223	Ж-на А.П.	—	1	2012	0	1
224	З-ва Л.І.	—	1	2012	0	3
225	З-ко М.Я.	—	2	2012	0	2
226	З-оз І.І.	—	2	2012	0	2
227	І-но Н.В.	—	1	2012	0	1
228	К-ва Л.М.	—	1	2012	0	2
229	К-ка Т.Г.	—	1	2012	0	2
230	К-ко М.В.	—	2	2012	0	1
231	К-ша І.О.	—	2	2012	0	2
232	К-ун А.О.	—	1	2012	0	2
233	К-ко М.З.	—	2	2012	0	3
234	К-ко Г.А.	—	2	2012	0	2
235	К-яр В.І.	—	2	2012	0	1
236	К-ко Л.В.	—	1	2012	0	2
237	К-ва Р.О.	—	1	2012	0	3
238	К-ва Т.І.	—	1	2012	0	2
239	К-ак А.Д.	—	2	2012	0	1

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
240	К-ик Т.М.	—	1	2012	0	2
241	К-их Ю.М.	—	2	2012	0	1
242	Л-дь Л.М.	—	1	2012	0	2
243	Л-ик Н.В.	—	1	2012	0	2
244	Л-ко А.І.	—	2	2012	0	1
245	Л-ка В.П.	—	1	2012	0	2
246	Л-ко В.В.	—	2	2012	0	1
247	Л-ов В.Г.	—	2	2012	0	2
248	М-ко І.І.	—	2	2012	0	1
249	М-ко Л.О.	—	1	2012	0	2
250	М-од А.І.	—	2	2012	0	2
251	М-ан О.Г.	—	2	2012	0	1
252	М-ов С.С.	—	2	2012	0	2
253	Н-ва Л.П.	—	1	2012	0	2
254	Н-ко М.І.	—	1	2012	0	1
255	О-ва В.П.	—	1	2012	0	2
256	О-ик А.С.	—	1	2012	0	3
257	О-ко О.В.	—	2	2012	0	2
258	П-ко В.С.	—	2	2012	0	3
259	П-ва Л.В.	—	1	2012	0	3
260	П-ко М.С.	—	2	2012	0	2
261	П-ва О. В.	—	1	2012	0	3
262	П-ва Т.М.	—	1	2012	0	2
263	П-ик І.В.	—	2	2012	0	2
264	П-ач М.Л.	—	2	2012	0	1
265	Р-ко О.М.	—	2	2012	0	2
266	С-ка Н.П.	—	1	2012	0	2

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
267	С-ко А.Д.	—	2	2012	0	1
268	С-ян А.І.	—	2	2012	0	1
269	С-нь Р.М.	—	1	2012	0	3
270	С-ик Т.О.	—	1	2012	0	1
271	С-ба М.В.	—	2	2012	0	2
272	С-ик Р.М.	—	1	2012	0	2
273	С-ко Г.М.	—	1	2012	0	2
274	С-ка Т.М.	—	1	2012	0	1
275	С-ко А.В.	—	2	2012	0	2
276	С-на Л.А.	—	1	2012	0	2
277	С-ць Р.В.	—	2	2012	0	1
278	С-ун Є.А.	—	2	2012	0	3
279	Т-ач М.І.	—	2	2012	0	2
280	Т-ко Р.І.	—	1	2012	0	1
281	Т-ін М.Є.	—	2	2012	0	2
282	У-ко М.І.	—	1	2012	0	2
283	Ф-ко Т.Г.	—	1	2012	0	3
284	Х-ко О.В.	—	2	2012	0	3
285	Х-ко Л.С.	—	1	2012	0	2
286	Х-ун Т.С.	—	1	2012	0	1
287	Ч-ко Н.М.	—	1	2012	0	2
288	Ч-ва К.О.	—	1	2012	0	2
289	Ч-ко Ю.І.	—	2	2012	0	1
290	Ш-ва К.І.	—	1	2012	0	2
291	Ш-ко О.І.	—	2	2012	0	2
292	Ш-па М.І.	—	2	2012	0	2
293	Ш-ко М.М.	—	2	2012	0	1

№ п/п	ПІБ	№ історії хвороби	Стать	Рік	ЧМТ	Генотип
294	Щ-ва В.В.	—	1	2012	0	3
295	Я-ко І.І.	—	1	2012	0	3

Примітка. 1) в графі стать: 1 — чоловіча, 2 — жіноча; 2) в графі ЧМТ: 0 — контроль, 1 — легка черепно-мозкова травма, 2 — тяжка черепно-мозкова травма; 3) в графі генотип: 1 — 4G/4G, 2 — 4G/5G, 3 — 5G/5G генотип за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногену 1 типа.