

УДК 617.51-001:616.8-009.83-08-036.82:575.22

Abstract

O. O. Potapov,
R. I. Aksenчук,
I. M. Pankiv,
O. P. Kmyta,
Sumy State University,
2 Rymaskogo-Korsakova str.,
40007 Sumy, Ukraine

ANALYSIS OF OUTCOMES AND ALTERED STATES OF CONSCIOUSNESS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY WITH REGARD TO -675 4G/5G POLYMORPHISM OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 GENE

Introduction. Traumatic brain injury (TBI) is an important problem in modern clinical medicine having not only medical, but also social significance. In recent years, the incidence of TBI has increased and accounts for 25 to 80 % of all central nervous system diseases. Despite all significant achievements of modern medicine and numerous scientific studies on this problem, TBI remains one of the leading mortality and disability factors for working population. According to the data of recent investigations, TBI is the top mortality cause among young and middle-age subjects, leaving behind tumors and vascular diseases. Lately, association studies of TBI course depending on genetic factors have developed especially. Special attention should be paid to a very significant TBI notion – patients' altered states of consciousness – in order to make prognosis for further treatment.

The purpose of our study was to analyze altered states of consciousness and outcomes in patients with TBI in dependence on genotypes for -675 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene.

Materials and Methods. The study is based on the investigation of 200 patients with an isolated TBI, who were undergoing hospital treatment at the neurosurgery department at Sumy Regional Clinical Hospital in 2011–2013 and had been admitted within the first 3 days after the injury. To evaluate TBI clinical course in patients, the Glasgow Coma Scale (GCS) was used. Altered states of consciousness in TBI patients were assessed by means of GCS over time: on admission, 3-rd, 7-th and 14-th day. Statistical analysis of the results was performed using SPSS-17 program. To manage the task we divided the patients into two groups depending on evaluation of consciousness and trauma severity by means of GCS on admission. The first group consisted of 81 patients with minor craniocerebral injuries (MTBI). The second group (STBI) involved 119 patients. The average age of the patients was 39 ± 0.81 . -675 4G/5G allelic polymorphism (rs 1799768) in the promotor of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene was studied by polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism. The outcomes were assessed by means of modified Glasgow Outcome Scale (GOS) on the final day of the study (14-th day).

Discussion. It was established that 4G/5G genotype for -675 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene was associated with slow consciousness recovery as assessed by GCS in comparison with 4G/4G and 5G/5G genotypes. The outcomes assessed by GOS were significantly different in carriers with different genotypes of the studied polymorphism. The patients with 4G/4G and 4G/5G genotypes had worse results. Thus,

during treatment it is reasonable to take into account genetic factors that can influence the course of injury and outcomes.

Keywords: traumatic brain injury, -675 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene, outcomes, Glasgow Coma Scale, Glasgow Outcome Scale.

Corresponding author: alex_kmyta@ukr.net

Резюме

О. О. Потапов,
Р. І. Аксенчук,
І. М. Паньків,
О. П. Кмыта,

Сумський державний
університет, вул. Римського-
Корсакова, 2, м. Суми,
Україна, 40007

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ЗМІН РІВНЯ СВІДОМОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ЗА -675 4G/5G ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ІНГІБІТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1-ГО ТИПУ

Черепно-мозкова травма є важливою проблемою сучасної клінічної медицини, що має не лише медичну, а й соціальну значущість. На окрему увагу заслуговує такий важливий аспект перебігу черепно-мозкової травми, як дослідження динамічних змін рівня свідомості у потерпілих для подальшого прогнозування результатів лікування з урахуванням асоціативних зв'язків із генетичними факторами. Метою нашого дослідження було проаналізувати зміни рівня свідомості та результати лікування 200 хворих із черепно-мозковою травмою залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1-го типу.

Установлено, що наявність генотипу 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом асоціювалася із повільною динамікою відновлення свідомості за шкалою ком Глазго порівняно із генотипами 4G/4G і 5G/5G. Результати лікування хворих за шкалою наслідків Глазго значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1-го типу, більш несприятливі щодо одужання були результати лікування були у пацієнтів із генотипами 4G/4G і 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, -675 4G/5G поліморфізм гена PAI-1, результати лікування, шкала ком Глазго, шкала виходів Глазго.

Резюме

А. А. Потапов,
Р. І. Аксенчук,
І. М. Паньків,
А. П. Кмыта,

Сумський державний
університет, вул. Римського-
Корсакова, 2, Суми, Україна,
40007

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ СОЗНАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПО -675 4G/5G ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1-ГО ТИПА

Черепно-мозговая травма является важной проблемой современной клинической медицины, имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отдельного внимания заслуживает такой важный аспект течения черепно-мозговой травмы, как исследование динамических изменений уровня сознания у пострадавших для дальнейшего прогнозирования результатов лечения с учетом ассоциативных связей с генетическими факторами. Целью нашего исследования было проанализировать изменения уровня сознания и результаты лечения 200 больных с черепно-мозговой травмой в зависимости от генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.

Установлено, что наличие генотипа 4G/5G по исследуемому полиморфизму ассоциировалось с медленной динамикой восстанов-



лення сознания по шкале ком Глазго в сравнении с генотипами 4G/4G и 5G/5G. Результаты лечения больных по шкале исходов Глазго значимо отличались у носителей с различными вариантами генотипов по -675 4G/5G полиморфизму гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, более неблагоприятные выздоровлению были результаты лечения у пациентов с генотипами 4G/4G и 4G/5G по исследуемому полиморфизму.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, -675 4G/5G полиморфизм гена PAI-1, результаты лечения, шкала ком Глазго, шкала исходов Глазго.

Автор, відповідальний за листування: alex_kmyta@ukr.net

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою проблемою сучасної клінічної медицини, що має не лише медичну, а й соціальну значущість. Останніми роками спостерігається зростання кількості ЧМТ, що становить від 25 до 80 % від загальної питомої ваги хвороб центральної нервової системи [1]. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини та численні наукові дослідження з цієї проблематики, ЧМТ залишається однією з провідних причин смертності та інвалідизації працездатного населення в індустріально розвинених країнах. За даними сучасних дослідників [2], в осіб молодого та середнього віку ЧМТ займає перше місце серед причин смертності, випереджаючи пухлинні та судинні захворювання. За визначенням [3], ЧМТ є «вбивцею № 1» в осіб працездатного віку.

За даними провідних вітчизняних нейрохірургів [4], поширеність ЧМТ в Україні щорічно становить у середньому 400–420 випадків на 100 000 населення, смертність – 2,4 на 10 000 населення. Частота ЧМТ у різних регіонах України коливається від 2,3 до 6,0 ‰, становлячи в середньому 4–4,2 ‰, тобто близько 200 тис. осіб за 1 рік.

Останнім часом особливо активно розвиваються асоціативні дослідження перебігу ЧМТ у зв'язку із генетичними факторами [5]. На окрему увагу заслуговує такий важливий аспект ЧМТ, як дослідження змін рівня свідомості у потерпілих для подальшого прогнозування результатів лікування [6].

Метою нашого дослідження було проаналізувати зміни рівня свідомості та результати лікування хворих із ЧМТ залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження ґрунтується на вивченні 200 спостережень хворих з ізольованою ЧМТ, які

перебували на стаціонарному лікуванні у нейрохірургічному відділенні Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» у 2011–2013 роках і були госпіталізовані впродовж перших трьох діб після одержання травми.

Розподіл хворих, формулювання діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показань до хірургічного втручання проводили відповідно до Наказу МОЗ України № 380 від 25.04.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія», також використовували «Рекомендації з ведення пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою» (Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, The Congress of Neurological Surgeons, 2007). Дослідження було схвалене місцевим етичним комітетом Медичного інституту Сумського державного університету. Для оцінювання клінічного перебігу ЧМТ у хворих використовували шкалу ком Глазго (ШКГ), що відповідала змінам рівнів свідомості згідно з класифікацією запропонованою Є. Г. Педаченко [7]. Зміни рівнів свідомості за ШКГ у пацієнтів із ЧМТ оцінювали в динаміці дослідження: під час госпіталізації, на 3-тю, 7-му та 14-ту доби. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносились усі дані дослідження. На основі карт була створена комп'ютерна база даних. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми SPSS Statistics-17.

Критеріями невиключення до проведення дослідження були такі: 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 на стадії декомпенсації), ознаки порушення мозкового



кровообігу в анамнезі, уроджені або набуті аномалії системи гемостазу, рівень свідомості та тяжкість травми нижче 5 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ) (критичний стан хворого, ознаки смерті головного мозку (ГМ), наявність внутрішньомозкових або множинних внутрішньочерепних гематом, судинної патології ГМ, ізольовані оболонкові гематоми без ознак забою ГМ, субтенторіальна локалізація внутрішньочерепних гематом).

Для вирішення поставлених завдань дослідження усіх хворих було поділено на дві групи відповідно до оцінки свідомості та тяжкості травми за ШКГ під час госпіталізації. Першу групу (81 хворий – 40,5 %) становили потерпілі з легкою черепно-мозковою травмою (ЛЧМТ) – струсом ГМ та забоєм ГМ легкого ступеня. До другої групи (ТЧМТ) було відібрано 119 хворих (59,5 %) із забоєм ГМ тяжкого ступеня з або без стиснення ГМ.

Серед хворих із ЧМТ чоловіків було 167 (83,5 %), жінок – 33 (16,5 %). Середній вік потерпілих становив $(39 \pm 0,81)$ ($\sigma = 11,5$) років. Більшість хворих (133 пацієнти – 66,5 %) була у молодому та зрілому віці (21–44 роки), 67 пацієнтів (33,5 %) – 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, усі із ТЧМТ, були прооперовані упродовж першої доби перебування у стаціонарі, повторних хірургічних втручань не проводили. Діагностику, визначення показань до хірургічного видалення внутрішньочерепних гематом і направлення хворого в операційну було проведено в перші 3 години з моменту госпіталізації відповідно до затверджених рекомендацій. Всім 37 прооперованим хворим було виконано декомпресійну резекційну трепанію черепа із видаленням гематоми та припиненням кровотечі.

Визначення -675 4G/5G (rs 1799768) алельного поліморфізму промотору гена інгібітора активатора плазміногена 1-го типу (PAI-1) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Doggen C. J. та співавт., 1999, із модифікаціями Balta G., 2002 [8; 9]. Для оцінювання зв'язку між генотипами за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 та клінічними особ-

ливостями перебігу ЧМТ пацієнтів було поділено на групи за генотипами: співвідношення 4G/4G, 4G/5G і 5G/5G генотипів у I групі становило 27,2; 40,7 і 32,1 %, у II – 24,4; 46,2 і 29,4 % відповідно.

Хворі були госпіталізовані до стаціонару відразу ж або у перші 3 доби після одержання ЧМТ: так, більшість хворих основних груп (159 осіб – 79,5 %) було госпіталізовано до стаціонару в ранні терміни (до 24 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. Подальше погіршення стану було причиною звернення до лікаря та 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 покращанням. У II групі померло 17 (14,3 %) хворих (8,5 % від усіх хворих із ЧМТ), покращання зафіксовано у 102 (85,7 %) пацієнтів.

Результати лікування оцінювали за допомогою модифікованої шкали наслідків Глазго (ШНГ) під час закінчення дослідження на 14-ту добу за В. Jennett, M. Bond (1975) у модифікації Щедренюк В. В. (2013) [10; 11].

Наслідки поділяли на сприятливі (4 бали – помірні порушення життєдіяльності, 5 балів – гарне відновлення) та несприятливі (1 – смерть, 2 – стійкий вегетативний стан, 3 – тяжкі порушення життєдіяльності) щодо повного одужання пацієнта. Відповідно вважали результат лікування позитивним за наявності 4–5 балів, негативним – 1–3 балів.

Результати дослідження

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 таким: 4G/4G – 13 (16,1 % всіх хворих з ЛЧМТ), 4G/5G – 23 (28,4 %), 5G/5G – 15 (18,5 %). Покращання (наявність стійкого астеноцефалгічного 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 від-



новленню 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 таким: 4G/4G – 7 (5,9 % всіх хворих з ТЧМТ), 4G/5G – 5 (4,2 %), 5G/5G – 5 (4,2 %). Покращання було зафіксоване у 102 хворих: 4G/4G – 22 (18,5 %), 4G/5G – 50 (42,0 %), 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 щодо повного одужання – 82: 4G/4G – 21 (17,6 %), 4G/5G – 31 (26,1 %), 5G/5G – 30 (25,2 %). Ми виявили значущу різницю розподілу хворих із ТЧМТ за генотипами -675 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 і наслідками лікування за ШНГ (за критерієм Пірсона: $\chi^2 = 8,82$, $p = 0,012$).

Аналіз дослідження зв'язку результатів лікування із терміном госпіталізації та віком хворих залежно від генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 наведено у табл. 1 і 2.

Таблиця 1 – Розподіл хворих досліджуваних груп за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1-го типу залежно від результатів лікування і термінів госпіталізації

Госпіталізація	ЧМТ	Генотип	Результат						
			одужання		смерть		покращання		
			п	%	п	%	п	%	
До 24 годин	I 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	16,0	
Упродовж 3-х днів	I група	4G/4G	6	12,0	0	0	1	2,0	$\chi^2 = 1,55$; $p = 0,461$
		4G/5G	10	20,0	0	0	2	4,0	
		5G/5G	5	10,0	0	0	3	6,0	
	II група	4G/4G	0	0	2	4,0	4	8,0	$\chi^2 = 1,49$; $p = 0,475$
		4G/5G	0	0	1	2,0	9	18,0	
		5G/5G	0	0	1	2,0	6	12,0	

Примітки:
 1. χ^2 – критерій Пірсона.
 2. p – значущість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від результатів і термінів госпіталізації

Відповідно до завдань дослідження проводили аналіз змін клінічного стану хворих залежно від генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у динаміці.

Розподіл різних генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 у хворих із ЧМТ залежно від оцінки свідомості за ШКГ під час госпіталізації встановив: більшість хворих, а саме 61 (75,3 %), із ЛЧМТ під час госпіталізації були в стані порушеної свідомості – приглушенні. Роз-

поділ генотипів досліджуваного поліморфізму 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-тю добу після госпіталізації перебування хворих у стаціонарі лише троє пацієнтів з ЛЧМТ і генотипом 4G/5G за досліджуваним поліморфізмом мали порушення свідомості за типом приглушення, всі інші хворі I групи пе-



ребували 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). 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 генотипами 4G/4G і 5G/5G за поліморфізмом, що досліджувався.

Таблиця 2 – Розподіл хворих досліджуваних груп за -675 4G/5G поліморфізмом гена інгібітора активатора плазміногена 1-го типу залежно від результатів лікування та віку

Вік (років)	ЧМТ	Генотип	Результат						
			одужання		смерть		покращення		
			n	%	n	%	n	%	
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	

Примітки:
 1. χ^2 – критерій Пірсона.
 2. p – значущість відмінностей у розподілі генотипів між хворими залежно від виходу і віку

Під час аналізу даних дослідження на 7-му добу після госпіталізації всі хворі з 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 ($\chi^2 = 8,69$, $p = 0,192$).

На 14-ту добу після госпіталізації 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 генотипом 4G/5G ($\chi^2 = 82,3$, $p = 0,0001$) за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1.

Обговорення результатів дослідження

Ми встановили, що наявність 4G/5G генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 асоціювалася із більш повільною динамікою нормалізації свідомості порівняно з генотипами 4G/4G і 5G/5G, особливо у групі хворих із

ТЧМТ. Одержані результати відповідали результатам досліджень, викладеним у публікаціях Fernandez-Cadenas I. et al. (2010), Zadro R. (2012) [12; 13], які вивчали перебіг ішемічного інсульту в процесі лікування, пов'язані із досліджуваним поліморфізмом і змінами показників PAI-1 та даними роботи Menges T. et al. (2001) [14], який дослідив перебіг тяжких травматичних ушкоджень у зв'язку із -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, але суперечили дослідженням Roest M. (2003) [15], який стверджував про захисну роль високих рівнів PAI-1 і відповідно кращий прогноз у пацієнтів із ішемічним ураженням ГМ [16; 17; 18; 19; 20].

Результати лікування хворих за ШНГ значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, більш несприятливі щодо одужання результати лікування за ШНГ були у пацієнтів із



генотипами 4G/4G і 4G/5G 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 досліджуваним по-

Висновки

Під час аналізу даних проведеного нами дослідження ми одержали такі результати:

1) наявність 4G/5G генотипу за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1 асоціювалася з повільною динамікою відновлення свідомості за ШКГ порівняно з генотипами 4G/4G і 5G/5G досліджуваного поліморфізму, що було особливо помітно у групі хворих із тяжкою ЧМТ;

2) наслідки лікування хворих за ШНГ значуще відрізнялися у носіїв із різними варіантами

ліморфізмом гена PAI-1, але закономірно залежали від тяжкості ЧМТ. Відсутність цієї асоціації доведено у дослідженнях Vergouven M. D. et al. (2004), Menges T. et al. (2001) [21; 22].

генотипів за -675 4G/5G поліморфізмом гена PAI-1, більш несприятливі щодо одужання результати лікування за ШНГ були у пацієнтів із 4G/4G і 4G/5G генотипами за досліджуваним поліморфізмом;

3) 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.

References (список літератури)

- Huk AP. [Epidemiology of traumatic brain injury in Ukraine]. *Epidemiolohiia cherepno-mozkovoї travmy v Ukraini* [Proceedings of scientific conference: V Congress of Neurosurgeons of Ukraine]. Uzhgorod, 2013, P. 38. (In Ukrainian).
- Bilochytskyi VV. [Pathogenetic basis for development of new treatments for brain injury]. *Patohenetychni osnovy rozrobky novykh metodiv likuvannia cherepno-mozkovoї travmy* [Proceedings of scientific conference: V Congress of Neurosurgeons of Ukraine]. Uzhgorod, 2013, P. 35. (In Ukrainian).
- Pedachenko YeH. [Current approaches and innovative technologies in the treatment of traumatic brain injury]. *Suchasni pidkhody ta inovatsiini tekhnologii v likuvanni cherepno-mozkovoї travmy* [Proceedings of scientific conference: V Congress of Neurosurgeons of Ukraine]. Uzhgorod, 2013, pp. 52–53. (In Ukrainian).
- Lekhan VM, Huk AP. [Features of epidemiology of traumatic brain injury in Ukraine]. *Ukraine. Health of the nation*. 2010;2:7–14.
- Puzyrev V. [The phenomenon of genomic relationships and pathogenesis of multifactorial diseases]. *Vesnik RAMN*. 2014;9:17–26.
- Polishchuk MYe, Lytvynenko AL, Korotkoruchko AO, Herasymchuk PM, Zahriichuk IV [The prognosis of surgical treatment results of severe cranio-cerebral trauma in acute period]. *Ukr. Neyrokhir. Zh.* 2011;3:52–58.
- Pedachenko EH, Huk AP, Pilepenko MN. *Cherepno-mozgovaia travma: sovremennye printsypy neotlozhnoi pomoshchi* [Traumatic brain injury: the modern principles of emergency]. Kiev: «Vipol» Publ., 2009. 216 p.
- Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am. J. Hematol.* 2002;71(2):89–93.
- Doggen CJM, Bertina RM, Manger Cats V. The 4G/5G Polymorphism in the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Is not Associated with Myocardial Infarction. *Thromb. Haemost.* 1999;82:115–120.
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480–484.
- Shchedrenok VV, Humanenko EK, Kirianova VV/ [Principles of early surgical rehabilitation of neurotrauma]. *Vestnik khirurgii im. I. I. Hrekova*. 2013;5:C.51–55.
- Fernandez-Cadenas I, Del Rio-Espinola A, Rubiera M. PAI-1 4G/5G polymorphism is associated with brain vessel reocclusion after successful fibrinolytic therapy in ischemic stroke patients. *Int. J. Neurosci.* 2010;120(4):245–251.
- Zadro R, Herak DC. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012;22(3):298–310.
- Menges T, Hermans PW, Little SG. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet*. 2001;357:1096–1097.



15. Roest M, Banga JD. Editorial comment – genetic make-up for increased PAI-1 expression protects against stroke. *Stroke*. 2003;34:2828–2829.
16. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009;158:983–994.
17. Dietzmann K, Von Bossanyi P, Krause D. 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. *Pathol. Res. Pract*. 2000;196(1):15–21.
18. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev*. 2005;57:173–185.
19. Mori T, Wang X, Kline AE. Reduced cortical injury and edema in tissue plasminogen activator knockout mice after brain trauma. *Neuroreport*. 2001;12:4117–4120.
20. Sashindranath M, Sales E, Daglas M The tissue-type plasminogen activator–plasminogen activator inhibitor 1 complex promotes neurovascular injury in brain trauma: evidence from mice and humans *Brain*. *Brain*. Nov. 2012;135(11):3251–3264.
21. Vergouwen MD, Frijns CJ, Roos YB, Rinkel GJ. Plasminogen activator inhibitor-1 4G allele in the 4G/5G promoter polymorphism increases the occurrence of cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(6):1280–1283.
22. Menges T, Hermans PW, Little SG. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet*. 2001;357:1096–1097.

(received 15.03.2016, published online 28.03.2016)

(одержано 15.03.2016, опубліковано 28.03.2016)

