

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

КАРДАШ ВИТА ПЕТРОВНА

УДК 616.831-005.2-036.12-039:575

**РОЛЬ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ
ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ**

14.01.11. – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Статинова Е.А.

Донецк– 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4
ГЛАВА 1	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
	1.1. Определение, история изучения, эпидемиология хронических субдуральных гематом.....	15
	1.2. Этиология, патогенез, патоморфология, клиника и диагностика хронических субдуральных гематом.....	16
	1.3. Принципы лечения хронических субдуральных гематом, осложнения, течение и прогноз	28
	1.4. Молекулярно-генетические аспекты хронических субдуральных гематом.....	34
ГЛАВА 2	МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
	2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов.....	40
	2.2. Клинико-инструментальные и лабораторные исследования у больных с хроническими субдуральными гематомами	45
	2.3. Молекулярно-генетические исследования.....	50
	2.4. Статистические методы исследования.....	54
ГЛАВА 3	ОЦЕНКА КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ.....	60
	3.1. Нейропсихологические исследования	60
	3.2. Оценка неврологического состояния	68

3.3. Исследование лабораторных маркеров повреждения нервной ткани головного мозга.....	76
3.4. Нейровизуализационные исследование головного мозга	83
ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА РАЗВИТИЕ И РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ	91
4.1. Влияние полиморфизма <i>rs2010963</i> гена <i>VEGFA</i> на развитие и особенности клинического течения хронических субдуральных гематом.....	91
4.2. Влияние полиморфизма <i>rs1799768</i> гена <i>PAI-1</i> на развитие хронических субдуральных гематом и их рецидивов.....	105
4.3. Влияние полиморфизма <i>rs1800795</i> гена <i>IL6</i> на развитие хронических субдуральных гематом и их рецидивов.....	118
4.4. Прогнозирование развития и рецидивирования хронических субдуральных гематом	134
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	147
ВЫВОДЫ	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДЦИИ	168
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	169
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	202

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Актуальность проблемы хронической субдуральной гематомы (ХСГ) определяется частотой ее развития, составляя 82-86 % в структуре всех внутричерепных хронических гематом [7, 10], 12-25 % среди внутричерепных кровоизлияний [12, 16]. Наиболее частой причиной развития ХСГ является черепно-мозговая травма (ЧМТ), в работах [8, 13, 16, 18, 52, 147, 167] представлены положения о ХСГ как одном из вариантов последствий ЧМТ. Встречаемость ХСГ в структуре ЧМТ составляет 1,1–8 % [5, 7, 8, 16, 216], смертность среди пациентов с ХСГ составляет от 1,5 до 32 % [9, 261]. ХСГ наиболее часто встречается у пожилых людей, в среднем, частота ХСГ составляет 1,72–20,6 случаев на 100 000 населения в год [199, 210], у пациентов старше 65 лет заболеваемость ХСГ увеличивается до – 58, свыше 70 лет до – 80, а свыше 80 лет до 120 случаев на 100 000 населения в год [52, 53, 90]. В связи с изменением тенденции современной демографической ситуации, вызванной увеличением средней продолжительности жизни и возрастанием доли людей пожилого и старческого возраста в структуре населения, является ожидаемым рост заболеваемости ХСГ у пациентов старших возрастных групп [167, 180, 257, 263, 266, 286, 288]. По данным [238] с 1990 по 2015 гг. регистрировали более чем двукратное увеличение общей заболеваемости ХСГ с 8,2 до 17,6 случаев на 100 000 населения, среди больных старше 80 лет зафиксировано увеличение с 46,9 до 129,5 случаев на 100 000 населения.

По оценкам отдельных авторов, в связи со старением населения число пациентов с ХСГ к 2030 году может возрасти в два-три раза, что определяет

актуальность проблемы ХСГ для всего мирового медицинского сообщества [262]. По данным [120] в США в период с 2020-2040 гг. распространенность ХСГ увеличится на 78,3 %, с 135 859 до 208 212 в большей степени у пожилых людей, т.к., количество пациентов в возрасте 75–84 лет увеличится с 37 941 до 69 914, а пациентов старше 85 лет – с 31 200 до 67 181.

В связи с увеличением продолжительности жизни дополнительными факторами для формирования ХСГ даже при легкой ЧМТ являются возрастная атрофия мозга, структурное и функциональное ремоделирование сосудов, нарушение реологических свойств крови и др. в результате увеличения распространенности атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии, применения гемодиализа, антикоагулянтов [44, 89, 134, 179].

Ключевыми патофизиологическими процессами, вовлеченными в формирование ХСГ, являются воспаление и кровоизлияние между твердой и паутинной оболочками, возникающими в ответ даже на незначительную травму, с последующим развитием неомембран, ангиопролифератическими и фибринолитическими реакциями, которые способствуют увеличению объема ХСГ и компрессии мозга [168, 169]. Каскад воспалительных реакций включает: повреждение пограничных клеток твердой мозговой оболочки, рекрутирование в очаг воспаления нейтрофилов, макрофагов и фибробластов, развитие наружной и внутренней мембран, ограничивающих полость гематомы с воспалительным экссудатом и кровью [55, 282]. Неомембраны ХСГ содержат высокопроницаемые капилляры с тонкой базальной мембраной без перicyтов и многочисленными щелевыми контактами [159, 185], что способствует продолжающейся миграции эритроцитов, лейкоцитов и плазмы в полость ХСГ [24, 26, 127]. Наружная мембрана является основным источником медиаторов, которые вызывают воспаление и ангиогенез, таких как интерлейкины-6, -8 (IL-6,-8), тканевой

активатор плазминогена (tPA), тромбомодулин, ангиопоэтин-2 (Ang-2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [45, 46, 118, 153, 167, 169, 188, 256].

Основным методом лечения ХСГ является оперативное удаление и дренирование гематомы с помощью краниотомии или трепанации черепа [48, 158, 242, 250]. Несмотря на постоянное совершенствование оперативных вмешательств с применением малоинвазивных методов лечения, консервативного лечения, в 5-38 % случаев после операции регистрируют рецидивы ХСГ [54, 82, 90]. Факторами риска развития рецидивов ХСГ являются мужской пол, пожилой возраст, объем и рентгенологическая плотность гематомы, развитие дислокационного синдрома со смещением средней линии мозга и др. [27, 189]. Особую роль в возникновении, прогрессировании и рецидивировании ХСГ играют факторы, которые регулируют процессы воспаления и клеточной пролиферации неомембран, ангиогенеза и фибринолитической активности гематомы [168, 169, 255, 256].

Синтез регуляторных факторов IL-6, VEGF, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) зависит от полиморфных вариантов кодирующих их генов, что является важным вопросом в определении генетических детерминант клинико-патогенетических характеристик ХСГ [213]. Установление связей клинического течения ХСГ и полиморфизмов генов, кодирующих потенциальные маркеры патогенеза ХСГ, создает основу для прогнозирования клинического течения ХСГ и рецидивирования, определения тактики лечения пациентов с ХСГ.

Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена *VEGFA* способно влиять на уровень экспрессии мРНК и изменять тем самым интенсивность синтеза VEGF. В работах [19, 270] было установлено, что генотип *CC* полиморфизма *rs2010963 (G-634C)* гена *VEGFA* связан с более высокой концентрацией VEGF в крови больных с диабетической нефропатией, ревматоидным артритом по сравнению с генотипами *CG* и *GG*.

Наиболее изученным полиморфизмом гена *IL6* является полиморфизм *rs1800795* с заменой *G* на *C* в -174 позиции промоторной области гена, который определяет скорость транскрипции *IL6*. Максимальные уровни *IL6* в крови обнаруживали у носителей генотипа *GG*, а самые низкие – у носителей генотипа *CC*, при этом минорная аллель *C* коррелировала с низким уровнем *IL6* в сыворотке крови [239]. В настоящее время нет сведений об ассоциации полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* с развитием ХСГ и особенностями течения заболевания.

Полиморфизм *rs1799768* инсерции/делеции (I/D) в положении -675 в промоторной области гена *SERPINE1* является функционально важным однонуклеотидным полиморфизмом (SNP); 5-гуаниновый (G) нуклеотидный тракт, обозначаемый как *5G* аллель, считается предковой аллелью. Делеция одного нуклеотида *G* приводит к появлению минорной аллели *4G*. Аллель *4G* отвечает за более высокие уровни *PAI-1* в плазме, обуславливая тромбообразование. Полиморфные варианты гена *SERPINE1*, изменяя его транскрипционную активность, могут являться важными детерминантами развития и прогрессирования ХСГ.

Исследование вышеперечисленных полиморфизмов генов может способствовать определению особенностей реализации биологических эффектов *VEGF*, *IL6* и *PAI-1* в развитии ХСГ и создает основу для прогнозирования активности и прогрессирования ХСГ, а также тактики ведения пациента с ХСГ.

Степень разработанности темы исследования

Изучение развития и прогрессирования ХСГ является актуальной проблемой неврологии и нейрохирургии вследствие значительной распространенности, высокого риска развития рецидивов, затруднений в диагностике в начальной стадии ХСГ и выбора эффективного способа лечения для устранения компрессии головного мозга, обусловленной отеком и гипоксией. Данных по исследованию ассоциаций полиморфизмов генов,

кодирующих белки системы регуляции ангиогенеза, фибринолиза, провоспалительной индукции, связанные с воспалительным ответом, с формированием ХСГ и развитием осложнений нами не найдено. Определение комплексных клиничко-генетических критериев необходимо для разработки информативных диагностических и эффективных лечебно-профилактических мероприятий в практической неврологии и нейрохирургии. Исследование роли генетических факторов в развитии ХСГ представляется перспективным, поскольку позволяет выделить пациентов с высоким риском развития ХСГ для индивидуального лечения и предупреждения осложнений.

Связь с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена на кафедре нейрохирургии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и является фрагментом научно-исследовательской работы: «Индивидуальная (персонализированная) коррекция интенсивной терапии с помощью медицинской экспертной системы у пациентов с острой и хронической церебральной недостаточностью различного генеза» (шифр работы УН 19.01.01). Диссертант выполнила фрагмент научно-исследовательской работы, посвященной изучению клинических и генетических факторов развития и прогрессирования ХСГ. Тема диссертации и научные руководители утверждены на заседании Ученого совета ГОО ВПО ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 2 от 25.02.2021 г.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики ХСГ на основании выявления и изучения клинических, генетических факторов риска развития и прогрессирования заболевания.

Задачи исследования

1. Выявить и изучить основные клинико-неврологические и нейропсихологические проявления у пациентов с ХСГ и определить степень их выраженности в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов.

2. Выявить и оценить основные нейровизуализационные характеристики пациентов с помощью КТ и МРТ головного мозга и проанализировать их изменения после оперативного лечения и при рецидивировании ХСГ.

3. Исследовать и оценить распределение аллелей и генотипов полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6*, а также определить связь ассоциации с развитием ХСГ в зависимости от характера течения и рецидивирования заболевания.

4. Исследовать и оценить влияние полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* на развитие и рецидивирование ХСГ в зависимости от состояния клинико-неврологического, нейропсихологического статуса пациентов, нейровизуализационных характеристик и содержания нейроспецифических биомаркеров.

5. Определить основные прогностические критерии риска развития ХСГ и ее рецидивов на основе данных генотипирования и клинического обследования пациентов и разработать математические модели индивидуального прогнозирования ХСГ.

Объект исследования

Хроническая субдуральная гематома.

Предмет исследования

Неврологические, нейропсихологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические (полиморфизм *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6*), лабораторные (содержание HIF-1 α , S100B) показатели пациентов с ХСГ.

Научная новизна полученных результатов

Впервые на основе комплексного клинико-неврологического, инструментального и медико-генетического исследования были получены новые данные о влиянии генетических маркеров *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* на клиническое течение ХСГ и развития рецидивов.

Впервые показаны взаимосвязанные изменения содержания в крови биомаркеров HIF-1 α и S100B с рецидивным и безрецидивным течением ХСГ. Доказана роль HIF-1 α и S100B в формировании структурных нарушений головного мозга: смещении срединной линии, расширении субарахноидальных щелей и распространении перифокального отека.

Впервые установлено, что распределение изученных генов влияло на формирование ХСГ и развитие рецидивов. Показано, что наличие у пациентов минорной *C*-аллели *rs2010963* гена *VEGFA* и генотипа *GG* и *G*-аллели *rs1800795* гена *IL6* увеличивало риск развития ХСГ. Наличие предковой *5G*-аллели *rs1799768* гена *PAI-1* и генотипа *GG* и *G*-аллели *rs1800795* гена *IL6* провоцировало рецидивы ХСГ.

Установлено, что наличие *C*-аллели *rs2010963* гена *VEGFA* и генотипа *GG* и *G*-аллели *rs1800795* гена *IL6*, *5G*-аллели *rs1799768* гена *PAI-1*, связанных с риском развития ХСГ и осложнений в виде рецидивов, влияло на клинико-неврологический, нейропсихологический профиль пациентов.

Показано, что содержание в крови биомаркеров HIF-1 α и S100B влияло на характер клинического течения заболевания и послеоперационный период, установлены значения критических концентраций HIF-1 α и S100B для прогнозирования риска развития рецидивов ХСГ.

Впервые установлены прогностические критерии риска развития ХСГ, такие как: возраст, давность гематомы и полиморфизм генов *VEGFA*, *IL6*, *PAI-1*, а также влияние генетических факторов на фенотипические проявления прогрессирования и рецидивирования ХСГ. Разработана модель индивидуального прогнозирования рецидива ХСГ.

Практическая значимость работы

Выявленные корреляции между полиморфизмами изучаемых генов *VEGFA*, *IL6*, *PAI-1* и клиническими проявлениями заболевания позволили определить новые потенциальные маркеры развития ХСГ и его рецидивирующего течения в послеоперационном периоде. Полученные результаты при изучении особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *VEGFA*, *IL6*, *PAI-1* у пациентов с ХСГ дополняют фундаментальные сведения о генетических факторах этого мультифакторного заболевания. Исследованные клиничко-генетические ассоциации, могут быть положены в основу персонифицированного диагностического алгоритма для выявления прогностических критериев предрасположенности к формированию ХСГ и развитию рецидивов с последующим определением комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Методология и методы исследования

В основу методологии работы положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования больных с ХСГ. Основу исследования составили изучение данных литературы, формирование групп больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценка и интерпретация полученных данных. В работе использованы клиничко-неврологические, нейропсихологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исследования полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1* и *rs1800795* гена *IL6* у пациентов с ХСГ показало активное участие комплексных механизмов воспаления, ангиогенеза и фибринолиза в патогенезе ХСГ.

2. Носительство *C*-аллели полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA*, кодирующего ген васкулоэндотелиального фактора роста, ассоциировано с развитием и прогрессированием ХСГ, выраженностью клинико-неврологических нарушений.

3. Носительство *5G*-аллели *rs1799768* гена *PAI-1*, генотипа *GG* и *G*-аллели *rs1800795* гена *IL6* ассоциировано с развитием ХСГ и способствует развитию рецидивов ХСГ с более выраженной градацией неврологических расстройств.

4. Разработка моделей логистической регрессии, основанных на анализе комплекса клинико-генетических факторов, позволит определить и прогнозировать риск развития, характер течения и рецидивирования ХСГ.

Степень достоверности полученных данных

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, основывается на использовании современных методов исследований, достаточном объеме материала, использовании методов адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Все исследования выполнены на метрологически проверенном оборудовании. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных данных многоцентровых исследований, которые дополнены результатами проведенного анализа ассоциации генетических маркеров, участвующих в ключевых патогенетических звеньях развития ХСГ.

Апробация результатов исследований.

Основные положения диссертационной работы представлены на научных форумах: IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 12-13 ноября 2020 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 11-12 ноября 2021 г.); XIX–XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 31

марта -2 апреля 2021 г.); IV Инновационном Петербургском медицинском форуме, (Санкт-Петербург, 27-29 мая 2021 г.), VI Международной научной конференции «Донецкие чтения 2021: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности» (Донецк, 26-27 мая 2021 г.).

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.026.06 на апробационном семинаре по нервным болезням ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, протокол № 1 от 02.06.2022 г.

Личный вклад соискателя.

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. В соавторстве с научным руководителем определено методологическое построение работы. Диссертантом самостоятельно проведен информационный и патентный поиски, анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Соискатель самостоятельно осуществила подбор и распределение больных в группы, провела клинико-неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование пациентов, анализ нейрорадиологического исследования. Молекулярно-генетические и лабораторно-диагностические исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Формулировка основных научных положений и выводов диссертации выполнены соискателем совместно с научными руководителями. В научных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, соискателю принадлежала ведущая роль в формулировании цели, задач, статистической обработке и анализе результатов. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Внедрение в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность неврологических отделений №1, №2 Донецкого территориального медицинского объединения г. Донецка МЗ ДНР

в комплексе лечебно-диагностических мероприятий по ведению ХСГ, неврологического отделения Клинической Рудничной больницы МЗ ДНР г. Макеевки, неврологического отделения ГБ №2 МЗ ДНР г. Горловки, научно-исследовательскую работу кафедры неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 7 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики и 6 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 202 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список литературы включает 289 источников, в том числе 18 отечественных и 271 иностранных авторов. Диссертация содержит 59 таблиц и иллюстрирована 18 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение, история изучения, эпидемиология хронических субдуральных гематом

Хронические субдуральные гематомы (ХСГ) – являются одними из наиболее распространенных нейрохирургических заболеваний и составляют 12-25,5 % среди внутричерепных кровоизлияний, до 7 % всех объемных образований головного мозга приходится на долю ХСГ [10, 145, 147]. Несмотря на совершенствование современных методов ранней диагностики поражений головного мозга, количество пациентов с ХСГ неуклонно растет с каждым годом [7, 8, 54, 89, 133, 135, 197, 238, 286]. Смертность от ХСГ достигает 32 % [199].

Впервые ХСГ описал швейцарский патолог Иоганн Якоб Вепфер в 1658 году в работе «Historiae apoplecticorum». При вскрытии субдурального пространства пожилого мужчины, который перед смертью перенес апоплексический удар с афазией и гемиплегией, была обнаружена «кروавая киста». Первое описание трепанации черепа по поводу ХСГ было опубликовано Джеймсом Хиллом в 1751 году [168, 237]. Рудольф Вирхов в 1857 году указывал, что ХСГ, может быть, вызвана хроническим воспалением твердой мозговой оболочки, описал морфологические особенности формирования неомембраны, с последующим образованием фибрина и прорастанием капилляров из твердой мозговой оболочки с экстравазацией крови в субдуральное пространство [43, 76, 187]. На протяжении XX и начала XXI века изучение звеньев патогенеза ХСГ происходило по нескольким направлениям и сосредоточено на роли

нейровоспаления и экссудации, ангиогенеза, нарушения системы гемостаза и фибринолиза [48, 167, 286].

Среди пациентов с ХСГ подавляющее большинство составляют лица среднего и пожилого возраста, по данным [12, 13, 14, 36, 52, 53, 59, 130], более 75 % пациентов старше 50 лет. Исследованиями нейрохирургических центров медицинских университетов Бухареста, Токио [89, 183], Великобритании и Северной Ирландии [241, 242] установлено, что заболеваемость ХСГ составляет от 1,7 до 18 на 100 000 человек в год и возрастает до 58-83 на 100 000 в год у лиц в возрасте старше 65 лет [27, 192, 250]. Поскольку к 2030 году ожидается увеличение населения старше 65 лет в два и более раза, то в ближайшие годы, соответственно, ожидаемо увеличение заболеваемости ХСГ [120, 267]. Наиболее частой причиной ХСГ является ЧМТ, хотя у 25-50 % пациентов травма в анамнезе отсутствует или нет четкого указания на нее из-за хронического употребления пострадавшими алкоголя [16, 210]. Клиническая манифестация ХСГ возможна через 2-3 недели, а иногда месяцы и даже годы от момента возникновения ЧМТ [7, 8]. К другим факторам, приводящим к ХСГ, относятся: антикоагулянтная и/или антитромбоцитарная терапия, коагулопатии, эпилепсия, гемодиализ, операции шунтирования при гидроцефалии [52, 89, 134, 210]. Зачастую, в 0,6-2,7 % диагноз ХСГ устанавливается в психоневрологических клиниках при наличии симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, инсульта, психотических состояний, тревожно-депрессивных расстройств, деменции [14, 55, 210].

1.2. Этиология, патогенез, патоморфология, клиника и диагностика хронических субдуральных гематом

Большинство ХСГ вызваны травмой, внутричерепной гипотензией и нарушением коагуляции, существуют и другие причины ее развития [48,

286]. В большинстве случаев травма головы по степени тяжести может быть легкой или средней, но может быть и тяжелой степени [7, 8, 16]. Травма может быть незначительной и незамеченной, в связи с чем, получить достоверную информацию о травме не всегда удается. По данным [11] ХСГ с признаками кальцификации и обызвествления как случайные находки обнаруживают на вскрытии без документального указания на факт травмы в анамнезе. Некоторые случаи развития ХСГ возникают после нейрохирургических операций [50, 56, 102, 158]. Причиной ХСГ может быть спонтанная внутричерепная гипотензия, и, особенно, у лиц молодого и среднего возраста, без предшествующей травмы или гемастазиологических нарушений [8, 164]. Потеря спинномозговой жидкости (СМЖ) как следствие люмбальной пункции, спинальной анестезии и операций на позвоночнике может вызвать внутричерепную гипотензию, что приводит к образованию ХСГ [8, 16]. Ринорея СМЖ может быть причиной внутричерепной гипотензии, приводящей к ХСГ [51].

Тонкие стенки мостиковых вен, периферическое расположение коллагеновых волокон и отсутствие внешнего покрытия паутинных трабекул способствуют более хрупкому строению мостиковых вен в субдуральной части по сравнению с субарахноидальной частью [106, 159, 169, 282]. Частые травмы головы во время игры могут быть причиной ХСГ у детей [98, 262, 265, 281].

ХСГ могут развиваться из острой субдуральной гематомы [56, 222]. Около половины бессимптомных травматических гематом в конечном итоге превращаются в ХСГ [92]. Было отмечено, что пациенты с обширной церебральной атрофией имеют более высокий риск развития ХСГ [5, 44, 119, 135]. Прогрессирующая атрофия головного мозга приводит к формированию достаточного субдурального пространства, что выступает ключевым фактором развития ХСГ. В работах [135, 169] отмечено, что самой частой и

универсальной причиной атрофии мозга является старение и дегенерация мозга.

Морфологической особенностью субдурального пространства является то, что образуется оно только при патологических состояниях, в частности, при субдуральных гематомах [167, 168]. Происходит это в результате пролиферации пограничных клеток твердой мозговой оболочки и формирования субдуральных неомембран, ограничивающих гематому. Пограничные или нейроэпителиальные клетки имеют менее плотные межклеточные контакты, между нейроэпителием и твердой оболочкой отсутствует базальная пластинка. Граница между твердой оболочкой и нейроэпителием извилистая, характерны соединения нейроэпителиальных клеток с фибробластами и коллагеновыми волокнами твердой оболочки [106]. В течение 24 часов после травмы мозга в иницировании ХСГ ключевая роль принадлежит фибробластам, выстилающим нижнюю часть твердой мозговой оболочки, и контактирующими с ней пограничными клетками, начиная формировать наружную мембрану, которая, по большей части полностью образуется в течение 3-х недель. Внутренняя мембрана намного тоньше и также полностью формируется через 3 недели [283, 284]. Незначительная ЧМТ служит триггером для запуска патогенетических звеньев развития ХСГ, вызывает разрыв слоя пограничных клеток твердой мозговой оболочки и экстравазацию СМЖ и крови в субдуральное пространство. По мнению [56, 222, 249] увеличение объема субдурального пространства происходит, именно, из-за экстравазации СМЖ. СМЖ и кровь запускают каскад реакций воспаления и ангиогенеза, нарушения системы коагуляции и фибринолиза крови, поступающей в полость гематомы.

Наружная мембрана имеет развитую сеть кровеносных сосудов с гигантскими капиллярами, имеющими большой просвет. Капилляры участвуют в аномальной проницаемости через большие щели, достигающие 0,4-1 мм, и разреженную базальную мембрану, способствуя прямому

излиянию крови и миграции клеток из сосудов в очаг воспаления [283, 284]. Внутренняя мембрана содержит 4 отдельных слоя: поверхность гематомы; промежуточный слой, представленный экссудатом с эозинофилами; слой над поверхностью паутинной оболочки, содержащий пигменты крови, фибрин, фибриноид, тонкие коллагеновые и эластические волокна; и последний слой, в котором клетки не имеют плотных межклеточных контактов, что несвойственно для паутинной оболочки [285]. По мере прогрессирования заболевания клеточные и сосудистые структуры мембран подвергаются фиброзу. Фибробласты синтезируют факторы роста и хемокины. Некоторые из фибробластов дифференцируются в миофибробласты, что может быть связано с разрастанием грануляционной ткани [282, 284] и синтезом хемокинов для привлечения воспалительных клеток [39, 46, 214, 228]. Пограничные ячейки твердой мозговой оболочки могут образовывать внутренние мембраны с помощью паутинной оболочки. Воспаление в ХСГ – это локальный процесс, о чем свидетельствуют отсутствие лихорадки и отсутствие системного повышения воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, ускорение СОЭ и т.д. [123, 132, 140, 203].

Для развивающейся капсулы гематомы характерны постепенные изменения клеточной и сосудистой организации с увеличением степени зрелости гематомы. Начальные изменения включают ангиогенные и асептические воспалительные реакции. Далее следует пролиферация фибробластов и появление фибрилл коллагена. На молодых гематомах (15-21 день после травмы) видны многочисленные капилляры, что свидетельствует об образовании новых кровеносных сосудов [169, 285]. В более зрелых гематомах (через 40 дней после травмы) обычно обнаруживаются многочисленные капилляры и тонкостенные синусоиды, сопровождаемые открытыми кровеносными сосудами большего диаметра. Кровеносные сосуды фиброзной наружной мембраны гематомы 60-дневного возраста и

более зачастую закупорены сгустками [159]. В некоторых случаях внешняя капсула может кальцифицироваться или окостенеть [113, 264].

Патология увеличения ХСГ очень сложна. Вероятно, что за поддержание и расширение ХСГ ответственны несколько факторов, отличающихся вариабельностью в различных случаях. Существует большое разнообразие вариантов состава жидкости ХСГ: от серозной или геморрагической до консистенции «густого моторного масла» [13, 16, 256, 266]. Некоторые ХСГ содержат очень толстую наружную мембрану, в других – мембрану трудно увидеть невооруженным глазом [48, 55].

Разрыв соединительных вен, кровотечение из стенки капсулы из неокапилляров, повышенная проницаемость сосудов, усиленный фибринолиз и увеличение содержания белка в содержимом гематомы составляют ключевые звенья патогенеза травматической ХСГ [116, 167, 168].

О роли нейровоспалительной реакции в развитии ХСГ свидетельствует более высокое содержание провоспалительных цитокинов в полости ХСГ по сравнению с периферической венозной кровью [114, 123]. По мнению [260] первоначальное появление экссудата и сформировавшаяся ХСГ представляют собой разные стадии одной и той же воспалительной реакции с разными проявлениями.

Сообщалось о значительно более высоких уровнях провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 и IL-7, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в содержимом ХСГ по сравнению с системным уровнем [185, 228]. Было обнаружено, что воспалительные маркеры, такие как IL-6, IL-10 и IL-8 повышены в ХСГ, участвуя в ее генезе. Содержание противовоспалительных медиаторов IL-10 и IL-13 значительно ниже в гематоме по сравнению с системным уровнем [142, 201], что свидетельствует об одновременном гиперовоспалительном и низком противовоспалительном ответе. Этот ответ может привести к распространению местного воспалительного процесса, который способствует формированию и прогрессированию ХСГ [140].

Местное воспаление, по-видимому, является причиной постоянного кровотечения из-за капиллярной экссудации на ранней стадии [116].

Существует мнение, поскольку ХСГ является инкапсулированным образованием, маловероятно, что СМЖ может проникать в субдуральную полость после формирования ХСГ [124], следовательно, наиболее вероятным источником цитокинов являются фибробласты, эндотелиальные клетки и лейкоциты мембраны [254]. IL-6 вызывает расширение межэндотелиальных щелей и повышение проницаемости сосудов [114], возможно, благодаря сигналингу JAK/STAT3 в мембране ХСГ [24, 26]. IL-8, являясь мощным ангиогенным фактором, способствует миграции лейкоцитов к участкам воспаления или повреждения через внеклеточный матрикс за счет активации интегринов [26, 39, 66]. В мембране выражена заметная инфильтрация дегранулированных эозинофилов и лимфоцитов, тогда как внутри гематомы количество эозинофилов незначительно [140], высвобождение лимфоцитами хемоаттрактантов, способствует перемещению эозинофилов к месту повреждения. По мнению [171, 173, 282], эозинофилы участвуют в реакциях гиперфибринолиза за счет высвобождения плазминогена, фиброза наружной мембраны, фагоцитоза метаболитов гематом.

Еще один из ключевых механизмов развития ХСГ – это неоангиогенез с образованием новых и незрелых капилляров, которые способствуют экстравазации и повторяющимся микрокровоизлияниям в полость гематомы. Активность циклооксигеназы-2 (COX-2) [174] и синтез простагландина E₂ (PGE₂) в эндотелиальных клетках и лейкоцитах наружной мембраны, стимулируют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), являющегося одним из ключевых ангиогенных факторов и отвечающего за индукцию ангиогенеза и повышенную сосудистую проницаемость [117]. VEGF инициирует непрерывное образование новых и незрелых капилляров, вызывающих экстравазацию и повторяющиеся микрокровоизлияния [118]. Кроме того, важную роль в процессе формирования ХСГ играет гипоксией

индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α), который присутствует в наружной мембране в высокой концентрации и коррелирует с высоким содержанием VEGF и фактора роста фибробластов [25, 117, 127, 201].

HIF-1 α является ключевым индуктором генов, чувствительных к гипоксии, которые действуют как при нормальном развитии, так и при патологических процессах в связи со снижением доступности кислорода. Продукты генов-мишеней HIF-1 α участвуют в гемопоэзе, ангиогенезе, транспорте железа, утилизации глюкозы, устойчивости к окислительному стрессу, клеточной пролиферации, апоптозе, гомеостазе внеклеточного матрикса и др. HIF-1 α в нормоксических клетках быстро деградирует, а накапливается при гипоксии, что позволяет считать его диагностическим маркером гипоксии и оценивать по его концентрации степень повреждения тканей [144, 156, 211]. Многочисленными исследованиями доказана роль белка S100B как биомаркера нейроглиального повреждения мозга при цереброваскулярных, нейродегенеративных заболеваниях, опухолях мозга, перинатальных и травматических повреждениях головного мозга и др. [1, 108, 206]. Измерения концентрации S100B в крови и СМЖ используют в качестве инструмента скрининга больных с неблагоприятным прогнозом в процессе неврологического обследования и наблюдения.

Исследования регуляторных факторов требуют уточнения, где проходит грань между процессами ангиогенеза в норме и активации патологического действия VEGF [107, 202, 231]. Так при различных морфологических вариантах ХСГ по данным КТ концентрация VEGF имела заметные различия [249, 271, 274].

Наряду с воспалением и ангиогенезом важная роль в увеличении объема гематомы с непрерывным кровотоком принадлежит реакциям гиперфибринолиза. Чрезмерная коагуляция крови в полости гематомы считается одним из основных факторов прогрессирующего увеличения ХСГ [116, 217]. Обнаружен высокий уровень продуктов распада фибриногена из-

за гиперфибринолиза в ХСГ. Снижается уровень факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII [275]. Высокие концентрации тканевого активатора плазминогена (tPA) в субдуральной гематоме и наружной мембране могут вызвать повторное кровотечение, и у таких пациентов существует относительно высокая вероятность рецидива [255]. Дефицит ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-1) может быть причиной рецидива ХСГ [207]. Медиаторы воспаления усиливают проницаемость сосудов и высвобождение t-PA из эндотелиальных клеток. Уровень t-PA в жидкости гематомы оказался значительно выше, чем в плазме [256]. Эти уровни коррелировали с размером гематомы и клиническим статусом пациентов: пациенты в ступоре и коме имели значительно более высокие уровни t-PA, чем пациенты с менее выраженными неврологическими нарушениями, проявляющиеся головной болью, головокружением или сонливостью [255, 256]. t-PA – гликопротеин, имеющий молекулярную массу 70 кДа, является основным активатором фибринолитической системы. t-PA активирует превращение плазминогена в плазмин, который вызывает разрушение фибриногена и фибрина и предотвращение образования сгустков крови. По мнению [173] активность плазмينا в субдуральной жидкости указывает на местную гиперфибринолитическую активность. Кроме того, жидкость гематомы содержит небольшое количество плазминогена по сравнению с сывороткой крови из-за его постоянного превращения в плазмин, и увеличения количества продуктов распада фибриногена, включая мономер фибрина и D-димер. Течение ХСГ сопровождается образованием дефектного фибринового сгустка и значительным гемостатическим дисбалансом [45, 90].

Об увеличении фибринолитической активности при развитии ХСГ свидетельствовало увеличенное содержание D-димера в субдуральной жидкости [153]. Обнаружены более высокие уровни t-PA и D-димера при гематомах с гетероденсивной плотностью [172]. По-видимому, активность

фибринолитических факторов связана с эволюцией ХСГ с гетерогенной плотностью [99].

Клинические проявления ХСГ отличаются выраженным полиморфизмом, что зачастую вызывает затруднения при диагностике ХСГ. ХСГ протекает под маской множества неврологических заболеваний, что служит причиной считать ее «great imitator» («большим хамелеоном») [162, 176]. Пациент, прежде чем получить направление в нейрохирургическую клинику, попадает на прием к неврологам, психиатрам, терапевтам и врачам общей практики. Поэтому проблема раннего выявления ХСГ крайне актуальна, т.к., послеоперационная летальность прямо зависит от неврологического состояния пациента перед операцией. К наиболее часто встречающимся ошибочным диагнозам, которые первоначально устанавливали пациентам с ХСГ, относятся инсульты, транзиторные ишемические атаки, опухоли мозга, менингоэнцефалиты, алкогольные психозы [36, 133]. Проявления ХСГ у пожилых с нарушениями психического статуса часто принимаются за старческую деменцию [119, 198].

Вариабельность клинических проявлений ХСГ во многом связана с возрастными анатомо-физиологическими особенностями черепа, головного мозга и организма в целом [191].

По данным [36, 52, 116] основные типы клинической манифестации ХСГ представлены: 1) медленно прогрессирующим локальным неврологическим дефицитом, например гемипарезом; 2) симптомами повышения внутричерепного давления (ВЧД); 3) изменениями психического статуса, такими как деменция или изменения личности; 4) менингеальным синдромом с ригидностью мышц шеи и светобоязнью; 5) инсультоподобным синдромом с внезапным развитием локальных неврологических симптомов; 6) синдромом, имитирующим церебральную циркуляторную недостаточность в виде транзиторных ишемических атак; 7) фокальными и генерализованными эпилептическими приступами; 8) синдромом,

имитирующим хроническую недостаточность мозгового кровообращения с головными болями, апатией, нарушениями памяти, изменением походки. Проявления ХСГ могут варьировать от отсутствия симптомов до головной боли, судорог, снижения памяти и спутанности сознания. У пациентов могут возникать трудности с речью, нарушением слуха, глотанием и ходьбой [145]. Могут присутствовать слабость или онемение рук, ног и лица. ХСГ следует принимать во внимание как важный признак дифференциальной диагностики обратимой деменции [130, 198].

Для клинического течения ХСГ характерны 3 последовательных периода: первый период соответствует ЧМТ [3, 6], второй период совпадает с развитием ХСГ и обычно проявляется после «светлого промежутка», который составляет не менее 3-х недель, третий период соответствует цереброваскулярной декомпенсации, при которой присоединяются факторы, способствующие отсутствию симптоматики, что приводит к нарушению неустойчивого баланса между увеличением объема гематомы над клинической компенсацией [116, 264, 272].

Особенностями клинических проявлений начальной фазы сформировавшейся гематомы являются внутричерепная гипертензия, психические расстройства, очаговые неврологические признаки, зачастую в виде преходящего, а затем постоянного гемипареза [276, 278].

Следует отметить, что в развитие ХСГ могут вмешиваться внезапные обострения, в том числе быстронарастающая кома. [48, 116, 147]. Большинство исследований доказали, что более чем в 52-58% случаев у пожилых, изменение психических функций, таких как, состояние спутанности сознания, эйфория, нарушения памяти, являются первыми проявлениями ХСГ [73]. Кризисы фокальной эпилепсии или генерализованные кризисы также встречаются в небольшом проценте случаев в начальном периоде сформировавшейся ХСГ [35, 161].

Показано, что более половины пациентов с ХСГ (63%) обращаются к врачу только с одним симптомом, например, с нарушениями ходьбы и равновесия, гемипарезом, головной болью, психическими расстройствами, с недержанием мочи [232, 278], изменениями сознания и т. д., и у 48% пациентов с ХСГ обнаруживают два и более клинических признака, такие как нарушения ходьбы и гемипарез, нарушения ходьбы и психические расстройства, головная боль и гемипарез или нарушения ходьбы и недержание мочи [116].

Для оценки неврологического статуса больных с ХСГ используют шкалу Маркуолдера [102, 147], модифицированную шкалу Ренкина [70], шкалу ком Глазго [126], шкалу ком/последствий Глазго [166], которые позволяют оценить двигательные нарушения, нарушения чувствительности, когнитивные функции и т.д. [58, 116]. Для детального исследования неврологического статуса и объективизации степени неврологического дефицита при последствиях ЧМТ используют шкалу NOS-TBI с большей чувствительностью к изменениям и представленной адекватностью и прогностической валидностью, что является обоснованием для применения шкалы в динамике заболевания и оценки эффективности лечения [244].

ХСГ обычно диагностируются с помощью компьютерной томографии (КТ). Основываясь на внутренней архитектуре и рентгенологической плотности, [28, 71, 155, 160] выделяли четыре типа среди ХСГ: гомогенные, ламинарные, разделенные и трабекулярные типы. Из-за неоднородности и отсутствия стандартизации в заключениях о плотности и архитектуре гематом [191] были выделены две категории: группа, включающая однородные типы ХСГ – гиподенсивный, изоденсивный, гиперденсивный и тип ХСГ со смешанной плотностью – ламинарный, разделенный, градуированный и трабекулярный.

По рентгенологической плотности, оцениваемой в единицах Хаунсфилд, ХСГ разделяются на гиподенсивные (28 и менее единиц Н), для изоденсивные (29-45 единиц Н) гиперденсивные (более 45 единиц Н).

Описание ХСГ с плотностью смешанного типа, составленное [160, 191, 233], включало следующие характеристики: для ламинарного типа наличие тонкого слоя вдоль внутренней мембраны, расположенного на поверхности коры, для раздельного типа наличие двух компонентов разной плотности с четкой границей между ними, при градуированном типе наблюдалось слияние границы компонентов разной плотности и при трабекулярном типе выражена неоднородность компонентов с наличием одной или нескольких перегородок высокой плотности, проходящей между внутренней и наружной мембранами гематомы.

Есть данные о ХСГ, занимающей все полушарие головного мозга и сдавливающей его с почти полной облитерацией ипсилатерального бокового желудочка [103]. Кальцинированные ХСГ, на долю которых приходится 0,3-2,7% случаев всех ХСГ, хотя и редко, могут имитировать массу свода черепа [113, 264]. Двусторонняя изоденсивная ХСГ может вызвать значительные трудности при диагностике с помощью КТ, а с помощью МРТ возможно определить размеры и внутренние структуры ХСГ. Свежее кровотечение, гемолиз и изменения гемоглобина, вазогенный отек гематомы также можно наблюдать с помощью МРТ, что коррелирует с двигательными нарушениями при ХСГ [18, 63, 77]. МРТ с контрастным усилением может обнаружить неомембраны с различной структурой или твердые сгустки.

В значительной мере ХСГ свойственно определенное сочетание КТ-симптомов объемного процесса или признаков «масс-эффекта», оказываемого ХСГ на мозг в виде отека, коллапса, нарушения мозгового кровообращения и др. ХСГ вызывают снижение кровотока в прилежащих к гематоме зонах мозга, что связано с повреждением нижележащих структур нервной ткани на фоне вазогенного и цитотоксического отека [77, 235].

Наряду со смещением срединных структур ХСГ вызывает и сдавление желудочков мозга. Обычно страдает гомолатеральный боковой желудочек. При тяжелом течении заболевания в фазе декомпенсации при ХСГ гомолатеральный боковой желудочек обычно резко сдавлен, деформирован, вплоть до полного отсутствия его на КТ; противоположный боковой желудочек может быть резко смещен в другую сторону, а также расширен в результате дислокационной окклюзии на уровне межжелудочкового отверстия. При этом нередко оказывается компримированным и III желудочек, вплоть до отсутствия его визуализации на КТ [72, 191, 193]. Для комплексной оценки нейрорадиологического состояния головного мозга при ХСГ исследуют показатель смещения срединных структур мозга как степень дислокационного воздействия, наличие перифокального отека ткани мозга [34, 169, 279].

1.3. Принципы лечения хронических субдуральных гематом, осложнения, течение и прогноз

Лечение ХСГ направлено на удаление ХСГ и устранение неврологических тех нарушений, которые развились в результате формирования ХСГ [139, 149, 217, 224, 288]. Выбор метода лечения до настоящего времени является предметом споров. Хотя некоторые исследователи не рекомендуют оперативное лечение, доминирует мнение о том, что оперативная эвакуация содержимого гематомы является «золотым стандартом» лечения ХСГ. В большинстве ХСГ предпочтительным остается хирургическое вмешательство [47, 102, 141, 215]. Но вместе с тем, существует много разногласий по поводу того, какой нейрохирургический метод предпочтителен. Основным при принятии решения об оперативном вмешательстве является наличие умеренного или тяжелого неврологического дефицита больного [2, 83, 157, 248].

По наблюдениям [38, 20, 60, 86, 101, 132, 128, 216, 253, 257] отдельную категорию пациентов можно лечить консервативно, а именно, с небольшими гематомами с прекращением приема антитромбоцитарных препаратов и последующего наблюдения с помощью повторных компьютерных томографий [276]. При необходимости отсрочка операции, если позволяет состояние пациента, позволяет метаболизировать препарат и восстановить тромбоциты [151, 250]. Для быстрого купирования коагулопатии перед операцией или во время операции высокую эффективность имеет рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) [152]. Некоторые пациенты с нормальным международным нормализованным отношением (МНО) могут иметь чрезмерное интраоперационное коагулопатическое кровотечение, однако, по мнению [152] нормальное МНО не исключает прием rFVIIa в условиях предоперационной подготовки при подозрении на клиническую коагулопатию. Существует повышенный риск интраоперационного кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты, а также существует риск осложнений при отмене антикоагулянтов [250].

Введение антагониста рецепторов фактора активации тромбоцитов, этизолама, может способствовать разрешению ХСГ [Poorn], особенно на начальной стадии ее формирования. Разработка вариантов лечения анти-ЦОГ-2 может снизить заболеваемость и частоту рецидивов ХСГ [83, 174].

Приводятся данные об успешном лечении ХСГ с выполнением экстренной операции на фоне приема препарата антикоагулянтного действия дабигатрана и назначением идаруцизумаба, нейтрализующего антикоагулянтный эффект [208], что дает возможность безопасно и эффективно использовать его для лечения дабигатран-ассоциированных внутричерепных кровоизлияний.

Одним из распространенных нехирургических методов лечения ХСГ является применение глюкокортикостероидов (ГКС) [69, 75, 226, 236, 246,

253]. Известно, что ГКС обладают противовоспалительным и антиангиогенным действием, подавлять образование новых кровеносных сосудов [74, 190, 247]. За последние десятилетия дексаметазон оценивался во многих исследованиях как монотерапия или как дополнение к оперативному удалению [186].

По данным [17, 220, 226, 246, 263] ГКС могут эффективно использоваться в группах пациентов с легким неврологическим дефицитом. Длительное предоперационное использование ГКС вместе с краниостомией связано с более низкой частотой рецидивов [60, 85]. Применение ГКС является безопасным вариантом, и в ретроспективных исследованиях доказано улучшение состояния у двух третей пациентов [85], при этом не было отмечено высокой частоты осложнений и летальных исходов [60, 247].

Важную роль в лечении ХСГ играет патогенетически обоснованная гидратация [21]. Было обнаружено, что внутривенное введение жидкости в объеме не менее 2000 мл в течение 3 дней после операции связано с лучшим клиническим исходом и уменьшением рецидивов ХСГ. Соответствующее поступление жидкости может способствовать повторному расширению мозга, что позволяет избежать рецидива гематомы и ускорить выздоровление пациента [129, 288]. Как отмечают [22, 220, 236] консервативное лечение дексаметазоном у пациентов с рецидивами ХСГ позволяет избежать повторной операции.

Исследованиями [33, 84, 203, 252] доказано безопасное и эффективное использование аторвастатина в лечении ХСГ за счет его противовоспалительного и антиангиогенного действия [38, 79, 203] помимо его роли в снижении уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Эффективное применение транексамовой кислоты для подавления активности фибринолитической и калликреин-кининовой системы в качестве основного лечения ХСГ доказано в исследованиях [91, 163, 258, 259] без увеличения гематом и развития рецидивов.

В работах [31, 69] представлено обоснование целесообразности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, вызывающих снижение продукции VEGF и уменьшению неоваскуляризации мембран ХСГ, экстравазации жидкости в субдуральное пространство и уменьшению рецидивов ХСГ. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях «случай-контроль» статистически значимого влияния на уменьшение объема ХСГ и частоту рецидивов не установлено [170, 182].

В основу первоочередной стратегии нейрохирургического лечения закладываются принципы безопасности и минимальной травматичности метода [8, 10, 23, 29, 100, 241]. Не существует единообразия в стратегиях лечения, таких как применение фрезерного отверстия, спирального сверла, трепанации черепа и т. д. [40, 41, 42, 64, 78]. Также существуют разногласия по поводу использования дренажей, орошения полости гематомы, введения фибринолитиков в полость гематомы [43, 78, 80, 242].

Предпочтение отдается методам удаления ХСГ через фрезевое отверстие (burr-hole) или посредством twist-drill краниостомии с последующим закрытым наружным дренированием [104, 105]. Краниотомия как метод «последнего выбора» применяется при обнаружении значительной толщины капсулы, при рецидивирующих гематомах и при кальцификации содержимого гематомы [10, 12, 47, 248, 250, 273]. В настоящее время наибольшее предпочтение отдается методу наложения 1-2 фрезевых отверстий (burr-hole), т.к. за счет объективного визуального контроля при доступе к ХСГ, оперативное вмешательство является наиболее рациональным и безопасным. Эффективность метода burr-hole в сравнении с twist-drill краниостомией считается наиболее значимой за счет снижения частоты послеоперационных рецидивов [42, 47, 65, 102, 137, 147, 218, 223]. Удаление содержимого гематомы со сгустками крови различной плотности путем вымывания их теплым физиологическим раствором завершается

закрытием отверстия костным лоскутом и установкой дренажей сроком на 48-72 часа [10, 40, 41, 234].

Одним из наиболее опасных и угрожающих жизни больных после удаления ХСГ является развитие осложнений в виде рецидивов [8, 10, 96, 227, 245, 273]. Несмотря на применение малоинвазивных операций по удалению и дренированию ХСГ, частота рецидивов остается высокой и составляет от 5 до 33 % [8, 10, 49, 94, 215, 248, 273].

По данным [158] рецидив ХСГ был выявлен в среднем через 1-8 недель после первой операции. Ранний рецидив определяется как возвращение симптомов или повторное накопление гематомы после операции в течение 3 месяцев. Поздний рецидив можно определить как повторное появление ХСГ через 3 месяца после операции [175].

Этиология рецидива ХСГ до конца не изучена, т.к. множество факторов влияют на его развитие. Рецидивирующее течение ХСГ наблюдается даже после полного удаления гематомы и наружной оболочки, поскольку расслоение гематомы и твердой оболочки мозга с формированием полости создают условия для быстрого повторного увеличения гематомы на фоне кровотечений, экссудации из наружной мембраны, поступления СМЖ [57, 97, 121, 122, 131, 134, 178]. Есть данные, что удаление наружной мембраны не устраняет риск развития рецидива, в то время как частичное удаление гематомы может привести к полному исчезновению мембраны и гематомы [164]. Послеоперационный сдвиг средней линии на 5 мм или более, сахарный диабет, гемостазиологические нарушения, предоперационные эпилептические приступы и предоперационная ширина гематомы ≥ 20 мм являются предикторами рецидива ХСГ [177, 179, 180, 181, 184, 200, 219, 225]. Частота рецидивов ниже при гомогенных типах ХСГ по сравнению с гематомами гетерогенного типа [30, 58, 68].

Низкая скорость повторного расширения длительно компримированного мозга, утолщение субдуральной мембраны, наличие

пневмоцефалии после операции [184] могут быть причиной более высокой частоты рецидивов ХСГ [49, 189, 192, 245]. По мнению [72, 109] церебральная атрофия приводит к разрыву мостиковых вен между жестко фиксированной твердой мозговой оболочкой и достаточно подвижной паутинной оболочкой. При микроскопии аутопсийного материала было установлено, что соединительные вены в субдуральной оболочке имеют более тонкие стенки с меньшим количеством коллагена, чем в субарахноидальном слое, что вызывает их ломкость и повреждение [48, 167].

По мнению [255] вероятность развития рецидива обуславливают высокие уровни tPA в жидкости ХСГ и наружной мембране. Увеличение концентрации IL-6 в субдуральной жидкости, усиленная экспрессия VEGF и bFGF в наружной мембране, свидетельствующие о местном воспалении, капиллярной экссудации и непрерывном кровотечении, ассоциированы с большей вероятностью развития рецидивов [25, 201, 230, 240]. Изменение состава жирных кислот с увеличением количества линолевой кислоты связано с повторным кровотечением [97]. Прием антиагрегантов или антикоагулянтов также могут способствовать рецидиву ХСГ [32, 122]. При этом решение вопроса о возобновлении приема антиагрегантов или антикоагулянтов после операции по поводу удаления ХСГ, ввиду отсутствия качественных доказательств в отношении геморрагических и тромбоемболических событий, является достаточно сложным и строго индивидуальным [196]. Орошение небольшим количеством жидкости во время операции может снизить частоту рецидивов ХСГ [95]. Постоянный дренаж, послеоперационная гидратация, профилактика пневмоцефалии способствуют расширению компримированного мозга после удаления гематомы [7, 8, 9]. Рецидив может быть связан с проникновением СМЖ в полость гематомы через отдельные участки внутренней мембраны [131]. Считается, что эндоваскулярный метод эмболизации средней менингеальной артерии способствует устранению кровоснабжения капсулы гематомы и

уменьшению объема ХСГ, позволяет предотвратить рецидив [87, 88, 150, 154]. В наблюдении через 5 месяцев после эмболизации средней менингеальной артерии обнаружено полное рассасывание содержимого ХСГ и ее капсулы с восстановлением удовлетворительного клинического статуса пациента [81, 93, 209]. Исследованиями [57, 58, 94, 189] при многофакторном регрессионном анализе были установлены независимые факторы риска рецидива, такие как возраст ≥ 75 лет, ожирение, билатеральное расположение, дооперационный объем гематомы более 100 мл, факторы, связанные со свертыванием крови (D-димер или продукты деградации фибриногена) [112].

Возникновение рецидивов связано с недостаточной эвакуацией гематомы и остаточным объемом крови. Применение методики орошения раствором тромбина и добавление tPA в ирригационную жидкость снижали частоту рецидивов за счет увеличения эффективности дренажа, особенно при остаточных твердых сгустках [128, 146, 194]. Дефицит факторов свертывания крови, таких как FXIII, может быть причиной рецидива [165]. Замена FXIII может предотвратить рецидив у лиц с низкой активностью FXIII [50]. Рецидив ХСГ может быть вызван дефицитом PAI-1, что устраняли пероральным курсом приема аминокaproновой кислоты [207]. Обсуждается роль локального коагулофибринолиза в послеоперационном восстановлении больных ХСГ: снижались уровни tPA, фибрина и продуктов деградации фибриногена, коагулянтная активность, напротив, увеличивалась после операции [141].

1.4. Молекулярно-генетические аспекты хронических субдуральных гематом

Следует признать, что изученные патофизиологические особенности развития ХСГ и их осложнений в виде рецидивов требуют дальнейшего

более глубокого изучения молекулярных механизмов, без чего невозможно создание более точных и высокоинформативных диагностических и эффективных лечебно-профилактических методов. В этой связи проведение анализа молекулярно-генетических факторов, связанных с воспалительным ответом, ангиогенезом и фибринолизом позволит выявить те или иные генетические различия способные влиять на риск развития ХСГ, степень прогрессирования и исход после лечения.

Одним из наиболее важных проангиогенных факторов считается VEGF [287], который также играет ключевую роль и в развитии воспаления [204]. В настоящее время VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 26 аминокислот. Высвобождаясь из различных типов клеток, таких как эпителиальные клетки, фибробласты, лимфоциты, нейтрофилы, моноциты-макрофаги и тучные клетки, VEGF участвует в ремоделировании, воспалении и повышенной проницаемости сосудов [65, 111, 205, 287]. VEGFA является членом семейства VEGF и относится к ключевым регуляторам роста кровеносных сосудов [269]. Ген *VEGF* локализован на коротком плече 6-й хромосомы (*6p21.3*) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами. [195]. Уровень экспрессии VEGF белка в ряде исследований ассоциирован с однонуклеотидными заменами (SNPs) в промоторном и 3'-нетранслируемом регионах гена [268, 271]. Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена VEGFA способно влиять на уровень экспрессии мРНК и изменять тем самым интенсивность синтеза VEGF. При изучении однонуклеотидного полиморфизма *rs2010963* (*G-634C*) гена *VEGFA* была установлена ассоциация *C*-аллели с высоким уровнем экспрессии VEGF [212]. Обнаружено, также, что генотип *CC* связан с более высокой концентрацией VEGF в крови по сравнению с генотипами *CG* и *GG* [19, 270].

Исходя из предположения о возможном наличии у пациентов с ХСГ различных комбинаций генотипов гена *VEGFA*, можно ожидать существенного влияния на уровень продукции VEGF в зависимости от аллельной структуры, которая в значительной мере способна влиять на течение и активность ангиогенеза, соответственно, и клинических проявлений ХСГ. Так как, клиничко-неврологические и нейровизуализационные характеристики ХСГ и признаки их рецидивирования отражают, как правило, достаточно поздние и, зачастую, уже необратимые вторичные гипоксические повреждения головного мозга, актуальным следует считать развитие диагностических направлений, основанных на поиске молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с патогенетическими механизмами развития ХСГ. Изучение роли полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* в развитии ХСГ позволит оценить генетический риск развития и рецидивирования ХСГ. Актуальность данного исследования обусловлена также большим удельным весом популяционной составляющей, при этом в Донбасском регионе такие исследования ранее не проводились.

В патогенезе заболеваний, связанных с нарушением регуляции системы фибринолиза особое место занимает ингибитор активатора плазминогена типа I (PAI-1), который важен для равновесия фибринолитического действия плазмина, и его дефицит может привести к повышенному риску кровотечения. Ответственным за синтез PAI-1 является ген *SERPINE1* (*serpin reptidase inhibitor, clade E*), ингибитор фибринолиза (урокиназы и активатора плазминогена тканевого типа), генетические мутации которого влияют на активность системы фибринолиза. Ограничивая превращение плазминогена в плазмин, *SERPINE1* ослабляет фибринолиз. Вариабельность генетического полиморфизма может способствовать изменению уровня биосинтеза *PAI-1* [194]. Полиморфизм *rs1799768* инсерции/делеции (I/D) в положении -675 в промоторной области гена *SERPINE1* является функционально важным

однонуклеотидным полиморфизмом (SNP); 5-гуаниновый (G) нуклеотидный тракт, обозначаемый как 5G аллель, считается основной или предковой аллелью. Делеция одного нуклеотида G приводит к появлению минорной аллели 4G (MAF). Ген *PAI-1* расположен на 7 хромосоме и содержит 8 интронов и 9 экзонов. Аллель 4G отвечает за более высокие уровни *PAI-1* в плазме, обуславливая гипофибринолитическое состояние и тромбообразование.

Обнаружено повышение активности SERPINE1 в плазме крови у лиц с гомозиготным вариантом по аллели 4G по сравнению с гомозиготами по аллели 5G. Присутствие гомозигот 4G/4G усиливает транскрипцию, увеличивая уровни *PAI-1* в плазме, тогда как гомозиготы 5G/5G связаны с более низкими уровнями ингибитора плазминогена. В исследовании [Потапов16, 19] было установлено наличие ассоциации изменений общемозговой симптоматики у больных с ЧМТ с полиморфизмом -675 4G\5G гена *PAI-1* и негативным влиянием 4G-аллели исследованного полиморфизма на замедление регресса неврологических нарушений у больных с ЧМТ с 4G/4G и 4G/5G генотипами сравнительно с 5G/5G генотипом [4].

Ангиогенез, по-видимому, вызывает созревание наружной мембраны за счет разрастания сосудистых сетей на более поздней фазе образования ХСГ. Повышенная экспрессия ангиогенных факторов роста, таких как VEGF и основной фактор роста фибробластов (bFGF) в наружной мембране связана с увеличением ХСГ в объеме при рецидиве [201]. Высвобождение HIF-1 α и VEGF может быть причиной чрезмерного развития хрупких тонкостенных сосудов и повышенной проницаемости, что ведет к увеличению ХСГ [127].

Исследование молекулярно-генетических факторов, продукты которых принимают участие в патологическом процессе формирования и рецидивирования ХСГ и являются взаимовлияющими регуляторами, имеет большую информативность при выявлении протективных и патогенных

маркеров развития заболевания, и могут быть использованы при диагностике и прогнозе течения и исхода заболевания.

Исследование роли IL-6 в развитии ХСГ сосредоточено на его прямом или косвенном влиянии на сосуды с индукцией VEGF, что приводит к повышению активности ангиогенеза и проницаемости сосудов, и является ключевым звеном патогенеза воспалительных поражений и неоангиогенеза. Ген IL-6 человека картирован на хромосоме 7p21, которая состоит из пяти экзонов и четырех интронов и синтезирует белок-предшественник из 232 аминокислот [110, 221]. В ряде исследований было установлено, что различные полиморфизмы гена IL-6 изменяют активность кодированного белка и тем самым вызывают разные по интенсивности или направленности реакции влияния на звенья иммунитета, воспаления, регенерации, ангиогенеза и т.д., что в свою очередь, определяет фенотипические особенности и реактивность индивида [213].

IL-6 является плейотропным цитокином и может быть ключевым медиатором воспалительного ответа. С повышенным уровнем IL-6 могут быть связаны два генетических полиморфизма -174G/C (rs1800795) и -572C/G (rs1800796), которые были идентифицированы в области промотора гена IL-6, могут влиять как на транскрипцию, так и на секрецию IL-6. Многочисленные работы указывают на роль полиморфизмов гена IL-6 в механизмах воспаления в ранней и отсроченной фазах после внутримозгового кровоизлияния, внутричерепной гипертензии при артериовенозных мальформациях, церебральной ишемии головного мозга [37, 124, 239].

Существуют различные данные о потенциальной связи между полиморфизмом IL-6 и прогнозом для пациентов с ЧМТ. Ассоциация между полиморфизмом IL-6 174C/G и выживаемостью пациентов наблюдалась у пациентов с тяжелой ЧМТ – генотип GG выявлялся достоверно чаще в группе выживших пациентов, чем в группе с летальным исходом [115]. В

исследовании пациентов с политравмой, не были обнаружены какие-либо статистически значимых различия в клинических исходах в отношении полиморфизма 174G/C. Для полиморфизма 596G/A также не было обнаружено статистически значимых различий в выживаемости пациентов при гетерозиготном или гомозиготном полиморфизме по сравнению с контролем [61].

Уровень экспрессии ИЛ6 существенно зависит от аллельных вариантов полиморфных локусов гена *IL6*, частота встречаемости которых имеет значительную популяционную вариабельность, способную влиять на интенсивность воспалительных реакций [230]. Наиболее изученным аллельным полиморфизмом гена *IL6*, определяющим скорость транскрипции ИЛ6 является однонуклеотидный полиморфизм *rs1800795*, проявляющийся заменой G на C в -174 позиции промоторной области гена. Известно, что распространенность аллели C гена *IL6* составляет примерно 40 % среди населения европейской популяции и имеет тенденцию к снижению у лиц, страдающих частыми воспалительными заболеваниями. Установлено, так же, что максимальные уровни ИЛ6 в сыворотке крови обнаруживали у носителей генотипа GG, а самые низкие – у носителей генотипа CC, при этом минорная аллель C коррелировала с низким уровнем ИЛ6 в сыворотке крови [239]. В настоящее время нет данных об ассоциации аллельного полиморфизма гена *IL6* с развитием ХСГ и клиническими особенностями течения заболевания.

Таким образом, результаты большинства исследований имеют либо противоречивый характер, либо недостаточный уровень доказательности, что объясняется популяционными и этническими различиями при формировании опытных и контрольных групп исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 246 больных, проходивших обследование и оперативное лечение в нейрохирургической клинике Донецкого клинического территориального медицинского объединения по поводу ХСГ с 2012 по 2020 год. Возраст больных варьировал от 18 до 75 лет, среди них 197 (80,1 %) мужчин и 49 (19,9 %) женщин. Этиологическим фактором заболевания являлась ЧМТ легкой и средней степени тяжести, некоторые больные указывали на незначительное по силе травматическое воздействие.

Диагностика ХСГ включала оценку жалоб, особенности анамнеза, данные неврологического статуса и нейровизуализационных исследований головного мозга (КТ, МРТ). При КТ-диагностике ХСГ представляла зону измененной плотности, занимающей одну или две и более долей, как правило, серповидной формы, расположенной между костями черепа и веществом мозга. Наружная граница ХСГ повторяла очертания внутренней поверхности костей черепа, внутренняя граница повторяла очертания полушария мозга. Для визуализации ограничительной капсулы ХСГ ввиду ее малой контрастируемости, межкамерных перегородок, тяжей, перифокального отека, дислокационных нарушений головного мозга использовали МРТ-исследование.

Всем больным проводилось малоинвазивное оперативное лечение с наложением 2-х фрезевых отверстий, эвакуацией и дренированием гематомы с промыванием теплым физиологическим раствором с температурой 36⁰С в течение 72 часов после операции.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от развития рецидивов после операции удаления ХСГ: I группа – без рецидивов ХСГ (184

пациента) и II группа – с развитием рецидивов (62 пациента). Пациентам обеих групп при первичном обращении (период А), проводили неврологический осмотр, клинико-диагностические, нейропсихологические и нейровизуализационные исследования. При вторичном обращении (период Б) больных I группы обследовали через 120 дней после операции. Больных II группы обследовали при развитии клинических признаков рецидива ХСГ в течение 4-х месяцев после операции. В периоде Б больным I и II групп проводились обследования аналогичные периоду А. Критериями исключения из исследования являлись: возраст пациентов менее 18 лет и наличие ХСГ с наблюдением и консервативным лечением без оперативного вмешательства. В контрольную группу входили 65 человек с перенесенной ЧМТ легкой степени тяжести без формирования ХСГ. Контрольная группа была сопоставима по возрасту и полу с пациентами, у которых подтвержден диагноз ХСГ. Обследование и лечение больных с ХСГ проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Комиссией по этическим вопросам и биоэтике (протокол № 85/5-1 от 25.11.2021 г.) определено, что все научные исследования с участием людей осуществлялись согласно регламентированных биоэтических норм. Распределение больных с ХСГ и лиц контрольной группы по возрасту в представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов с ХСГ и лиц контрольной группы по возрасту

Показатель	Контроль n=65	I+II группы n=246	I группа n=184	II группа n=62
Возраст, лет	57 (50-64)	57 (50-65)	55 (48-61)	66 (59-70)
Межгрупповые сравнения (критерий U):				
с контролем		Z=0,05; p=0,963	Z=1,65; p=0,100	Z=-3,82; p<0,001
I гр. со II гр.			Z=-6,61; p<0,001	

Как видно из табл. 2.1, медианные значения возраста больных с ХСГ (I+II группы) 57(50-65) лет и I группы 55(48-61) лет не отличались от медианных значений возраста лиц контрольной группы 57(50-64) ($p>0,05$), что позволяло считать их сопоставимыми для сравнения. Установленный возраст больных II группы 66(59-70) лет достоверно превышал возраст больных I группы 55(48-61) лет и возраст лиц контрольной группы 57(50-64), что указывало на развитие рецидивов ХСГ у больных более старшего возраста ($p<0,001$, соответственно).

Распределение больных с ХСГ и лиц контрольной группы по гендерному признаку в представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов с ХСГ и лиц контрольной группы по гендерному признаку

Показатель		Контроль n=65	I+II группы n=246	I группа n=184	II группа n=62
Пол	Ж	13 (20,0 %)	49 (19,9 %)	38 (20,6 %)	11 (17,7 %)
	М	52 (80,0 %)	197 (80,1 %)	146 (79,4 %)	51 (82,3 %)
Межгрупповые сравнения (критерий χ^2):					
с контролем			$\chi^2<0,01$; p=0,988	$\chi^2=0,01$; p=0,911	$\chi^2=0,10$; p=0,746
I гр. vs II гр.				$\chi^2=0,24$; p=0,620	

Как видно из табл. 2.2, гендерный состав исследованных групп пациентов с ХСГ и контрольной группы статистически не различался ($p>0,05$).

Распределение больных с ХСГ по степени ЧМТ и локализации гематом представлено в таблице 2.3

Таблица 2.3 – Распределение пациентов с ХСГ по степени ЧМТ и локализации гематом

Показатели		I группа, n=184	II группа, n=62	Межгрупповые сравнения
Степень ЧМТ	Легкая	110 (59,8 %)	38 (61,3 %)	$\chi^2=0,44$; $p=0,803$
	Средняя	74 (40,2 %)	24 (38,7 %)	
Локализация гематомы	Лобная	9 (4,9 %)	3 (4,8 %)	$\chi^2=6,05$; $p=0,417$
	Височная	10 (5,4 %)	4 (6,5 %)	
	Лобно-теменно- височная	113 (61,4 %)	46 (74,2 %)	
	Лобно-височная	21 (11,4 %)	2 (3,2 %)	
	Лобно-теменная	6 (3,3 %)	2 (3,2 %)	
	Теменно- затылочная	11 (6,0 %)	3 (4,8 %)	
	Лобно-теменно- затылочно- височная	14 (7,6 %)	2 (3,2 %)	

В I группе у 110 (59,8 %) пациентов и у 38 (61,3 %) человек II группы была отмечена легкая ЧМТ, при этом некоторая часть из них указывали на незначительный характер травмы. У остальной части больных диагностировали ЧМТ средней степени тяжести. Сравнение количественного состава больных по степени тяжести мозговой травмы между I и II группами показало сопоставимые результаты и не имело достоверных различий ($p=0,803$). Локализация ХСГ характеризовалась распространением на одну долю – височные, теменные и несколько долей – лобно-теменно-височные, лобно-височные, лобно-теменные, теменно-затылочные, лобно-теменно-затылочно-височные. Количественное распределение пациентов по локализации ХСГ между I и II группами не отличалось достоверными значениями ($p=0,417$), что указывало на однородность распространения очага ХСГ у больных с наличием и отсутствием рецидивов. Распределение

пациентов с ХСГ по группам в зависимости от скорости развития ХСГ, рецидивирования и объема гематом представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4 –Распределение пациентов с ХСГ в зависимости от скорости развития ХСГ, рецидивирования и объема гематом

Показатель	I группа n=184	II группа n=62	Межгрупповые сравнения (U)
Время от ЧМТ до операции, сут.	50 (32-67)	49 (34-65)	Z=0,32; p=0,751
Время от операции до развития рецидива, сут.	-	59 (45-69)	
Сравнения во II группе (T)		Z=1,83; p=0,066	
Объем гематомы, установленный во время операции, мл	117 (83-156)	130 (92-169)	Z=-1,95; p=0,051
Объем гематомы при развитии рецидива, мл	-	168 (134-219)	
Сравнения во II группе (T)		Z=6,84; p<0,001	

Как видно из табл. 2.4, скорость развития ХСГ, учитываемая от момента травмы до назначения и выполнения операции, была несколько выше в II группе по сравнению с I группой, но без статистической достоверности (p=0,751). Развитие рецидива ХСГ регистрировали на 59 (45-69) сутки, т.е., в ближайшие 1,5-2 месяца после операции, сравнение скорости развития ХСГ и скорости рецидивирования ХСГ во II группе не имело достоверных различий (p=0,066).

Сравнение медианных значений объемов гематом, установленных при оперативном вмешательстве у больных I и II групп, показало что более объемные кровоизлияния, достигающие 130 (92-169) мл, обнаруживали во II группе по сравнению с I группой с объемами 117 (83-156) мл, но данные различия не являлись достоверными (p=0,051). Объемы ХСГ,

регистрируемые во II группе при выявлении рецидивов составляли 168 (134-219) мл, что в 1,3 раза достоверно выше, чем в период при первичном обращении ($p < 0,001$).

2.2. Клинико-инструментальные и лабораторные исследования у больных с хроническими субдуральными гематомами

Больным с ХСГ проводили нейропсихологическое обследование состояния когнитивных функций по Монреальской когнитивной шкале – Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [243] и состояния психоэмоциональной сферы с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), предназначенной для скринингового первичного выявления тревоги и депрессии [251]. Шкала MoCA характеризовала оцениваемые в баллах зрительно-конструктивные навыки (5 баллов), умение называть предметы (3 балла), память (5 баллов), внимание (6 баллов), речь (3 балла), ориентацию (6 баллов), способность к абстрагированию (2 балла). К полученной сумме добавляли один балл в случае, если у пациента было 12 лет образования или менее. Количество баллов 26-30 соответствовало норме, 25-20 баллов – умеренным когнитивным нарушениям, ниже 19 баллов – деменции.

Суммарный балл по шкале HADS от 0 до 7 соответствовал норме, 8-10 баллов – субклиническим проявлениям тревоги и депрессии, 11 баллов и выше – клинически выраженным проявлениям тревоги и депрессии.

Оценка клинической картины включала в себя детальный сбор жалоб и анамнеза заболевания. Неврологическое состояние оценивали с помощью шкалы MGS (Markwalder Grading Score), предложенной [147, 148, 232]. По шкале MGS выделяли неврологическую оценку проводили в баллах, которые соответствовали: 0 баллов – бессимптомное течение, без неврологического дефицита; 1 балл – полностью ориентирован, умеренные головные боли,

негрубый неврологический дефицит (асимметрия рефлексов); 2 балла – дезориентирован, в оглушении, неврологический дефицит (гемипарез); 3 балла – пациент ступорозный, но отзывается на раздражители; выраженные очаговые признаки, такие как гемиплегия; 4 балла – кома, отсутствие реакции на внешние раздражители, децеребрация/декортикация.

Также с целью объективизации результатов оценки неврологического статуса использовали шкалу NOS-TBI [244]. Шкала NOS-TBI включает 15 пунктов, которые подразумевают детальное исследование неврологического состояния по следующим критериям: уровень сознания (0-3 балла), парез зрачка (0-2 балла), зрачковые реакции (0-2 балла), парез мимической мускулатуры (0-3 балла), нарушения слуха (0-2 балла), парез конечностей (0-4 балла), нарушения чувствительности (0-2 балла), афазии (0-3 балла), дизартрия (0-2 балла), агнозии (0-2 балла), расстройства обоняния (0-2 балла), атаксия при ходьбе (0-2 балла), атаксия в конечностях (0-2 балла). В соответствии с классификацией последствий ЧМТ [7, 8] выделяли такие неврологические посттравматические синдромы, как: церебрально-очаговый, вестибулярный, ликвородинамический, эпилептический, психических нарушений и вегетативных расстройств.

Нейрорадиологические исследования включали КТ и МРТ диагностики. КТ-исследования головного мозга больных с ХСГ проводили с помощью компьютерного томографа Philips Brilliance 16 (Нидерланды). МРТ-исследования выполняли на магнитно-резонансном томографе Philips «Ingenia» 1.5 T (Нидерланды). Определяли рентгенологическую плотность ХСГ в единицах Хаунсфилда, выделяли гиподенсивные гематомы (28 и менее единиц Н), изоденсивные (29-45 единиц Н), гиперденсивные (более 45 единиц Н) и гетероденсивные гематомы. Гиподенсивные гематомы встречались наиболее часто, характерным являлись низкая плотность и гомогенное содержимое, превышающее плотность спинномозговой жидкости. Изоденсивные гематомы по плотности содержимого не

отличались от вещества головного мозга. Высокая плотность гиперденсивных гематом была обусловлена наличием большого количества сгустков крови наряду с содержимым с жидкой кровью. Гетероденсивные ХСГ представлены на томограммах наличием содержимого в полости гематомы с участками повышенной и пониженной плотности. Неоднородная плотность гематомы обусловлена повторяющимися микрогеморрагиями в полость и отложением плотных сгустков крови с явлением седиментации или наложения.

Также оценивались КТ и МРТ-признаки влияния «масс-эффекта» ХСГ на структуры головного мозга, такие как, дислокационные влияния на мозг и ликворную систему, представленную субарахноидальными пространствами, желудочками и цистернами мозга. Исследовались смещение срединных структур головного мозга, которое выражалось в пределах от 0 до 22 мм. В фазе клинической компенсации смещение срединных структур либо отсутствовало, либо составляло 3-4 мм, в фазе клинической субкомпенсации смещение достигало 6-7 мм, при умеренной клинической декомпенсации – 7-9 мм, а при грубой клинической декомпенсации – 10 мм и более, достигая 22 мм. Характерным для КТ-диагностики при ХСГ является сдавление, как правило, бокового желудочка на стороне гематомы с деформацией и даже полным отсутствием визуализации на томограммах. С противоположной стороны боковой желудочек имеет КТ-признаки расширения и смещения в другую сторону от имеющейся гематомы.

Оценивалось состояние субарахноидальных пространств с характерными КТ/МРТ-признаками сдавления на стороне гематомы, что отражало негативное влияние наличия объемного образования ХСГ на процесс резорбции ликвора в венозное русло и, соответственно, его интенсивное заполнение полости гематомы. Проводилось определение зоны перифокального отека, формируемого за счет увеличения объема внеклеточной жидкости, поступающей из поврежденных клеток нервной

ткани и повышения проницаемости эндотелия капилляров в зоне, окружающей ХСГ.

Проводились лабораторные исследования маркера повреждения астроглиальных клеток мозга белка S100B и маркера гипоксических нарушений нейрометаболизма HIF-1 α .

Белок S-100B преимущественно продуцируется астроцитами нервной ткани головного мозга и является ранним лабораторным маркером при травматическом повреждении головного мозга [108]. Биологическая роль белка S100B заключается в передаче сигналов, контролирующей активность ферментов энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, секреторные процессы, структурную организацию биомембран [206], которые участвуют в регуляции механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [1].

Содержание специфического белка HIF-1 α является объективным показателем развития гипоксии, HIF-1 α играет ведущую роль в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клеток и тканей организма на гипоксию [144].

HIF-1 α является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1, регулируется содержанием кислорода. При нормальной концентрации кислорода происходит гидроксилирование аминокислотных остатков пролина молекулы HIF-1 α в результате активности O₂ и/или Fe²⁺-зависимого фермента пролилгидроксилазы, который чувствителен к кислороду [156]. В состоянии гипоксии HIF-1 α не гидроксилируется, остается стабильной и накапливается. Транскрипционный белок HIF-1 в ядре клетки связывается с ДНК в определенных генах, экспрессия которых индуцируется гипоксией [211].

Забор крови у пациентов с ХСГ и в контрольной группе осуществляли с использованием вакуумных систем типа «BD Vacutainer», содержащих в качестве консерванта калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA). Кровь брали утром натощак из кубитальной вены в количестве 10 мл. Для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали в течение 20 мин с ускорением 1500 g при температуре 4°C в центрифуге K23 (Германия). Полученную цельную кровь и плазму помещали в промаркированные пластиковые пробирки типа «Эппендорф» для дальнейшего хранения при температуре - 70°C до проведения анализов.

Содержание в крови HIF-1 α и S100B выполняли с использованием иммуноферментных тест-систем ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha и ELISA Kit for S100 Calcium Binding Protein B, соответственно, производства Cloud-Clone Corp (США).

С целью количественного определения HIF-1 α и S100B в указанных тест-системах использовался принцип двухсайтового иммуноферментного анализа (сэндвич-метод). В лунки планшета с иммобилизованным специфическим антигеном вносили исследуемый образец и конъюгат, содержащий анти-специфические антитела, меченые пероксидазой хрена. Соответствующее вещество из образца в этих условиях связывалось с антигеном на поверхности лунки и конъюгатом. Несвязанный материал удаляли при отмывке буфером. После отмывки активность определяемого вещества, связанного на поверхности лунки, проявлялась при добавлении субстратного буфера, содержащего хромоген тетраметилбензидина гидрохлорид (ТМБ) и перекись водорода. Пероксидаза хрена катализировала окисление ТМБ с окрашиванием его в голубой цвет за счет атомарного кислорода, высвобождаемого из перекиси водорода. Добавление стоп реагента останавливало реакцию и изменяло цвет раствора на ярко-желтый.

Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству аналита в образце. Концентрацию определяли по калибровочному графику

зависимости оптической плотности от содержания веществ в калибровочных пробах. Интенсивность окраски продуктов иммуноферментных реакций количественно измеряли на планшетном ридере «Multiscan EX» (Thermo Electron Corp, Финляндия) при длине волны 450 нм.

2.3. Молекулярно-генетические исследования.

Исследование полиморфизмов генов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* проводили по следующему алгоритму:

1. Проверка частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

2. Анализ распределения аллелей и генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* у больных с ХСГ (I+II группы), отдельно для I и II групп в сравнении с группой контроля.

3. Анализ распределения аллелей и генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* у больных с ХСГ I группы в сравнении со II группой.

4. Оценка влияния полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* на показатели нейропсихологического состояния, степень неврологических нарушений, уровень церебральных биомаркеров S100B и HIF-1 α циркулирующей крови у больных с ХСГ.

5. Оценка влияния полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* на показатели нейроморфологического состояния головного мозга у больных с ХСГ по данным КТ, МРТ исследования.

6. Создание прогностической модели генетического риска формирования ХСГ и развития рецидивов.

Анализ полиморфизмов: *rs2010963* гена *VEGFA* (SNP в регионе промоторов гена с нуклеотидной заменой G на C в -634 позиции, генная

локализация бp21.1); *rs1799768* гена *PAI-1* (SNP в регионе промоторов гена с нуклеотидной делецией 1 *G* из 5-нуклеотидного тракта в -675 позиции, генная локализация 7q22.1); *rs1800795* гена *IL6* (SNP в регионе промоторов гена с нуклеотидной заменой *G* на *C* в -174 позиции, генная локализация 7p15.3) осуществляли методом ПЦР с последующей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации и визуализацией при ультрафиолетовом облучении.

ДНК выделяли из лейкоцитов цельной венозной крови с использованием стандартных реактивов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», РФ). Образцы выделенной ДНК амплифицировали с двумя аллель-специфическими праймерами, соответствующими контексту SNP: для *rs2010963* гена *VEGFA* праймеры к аллелям *G* и *C*; для *rs1799768* гена *PAI-1* – *4G* и *5G* и для *rs1800795* гена *IL6* – *G* и *C*, входящих в состав наборов реагентов «SNP-экспресс, *VEGFA* (-C634G)», «SNP-экспресс, *PAI-1* (-675 5G/4G)» и «SNP-экспресс, *IL-6* (C-174G)» (НПФ «Литех», РФ). Каждый цикл амплификации в присутствии фермента Taq-полимеразы приводил к удвоению числа копий аллель-специфических участков, что позволяло в течение 30-40 циклов сформировать фрагмент ДНК достаточный для последующей детекции. ПЦР проводили на амплификаторе «GeneAmp PCR System 2400» (Applied Biosystems, Inc., США). Пробирки с реакционной смесью помещали в предварительно прогретую до 94°C матрицу термоциклера. Программа инкубации приведена в таблице 2.5. Разделение аллель-специфических фрагментов ДНК проводили с помощью электрофореза в 3 % агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере. Для окрашивания фрагментов ДНК использовали 1 % раствор бромистого этидия (5 мкл на 50 мл использованного геля). Электрофорез осуществляли в горизонтальной камере при напряженности электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», РФ).

Таблица 2.5 –Программа амплификации

Блок программы	Температура, °С	Длительность, с	Количество циклов
1	93	60	1
2	93	10	35
	64	10	
	72	20	
3	72	60	1
4	10	хранение	-

Визуализацию окрашенных фрагментов ДНК проводили в трансиллюминаторе «TFX-20 M» («Vilber Lourmat», Франция) в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм с компьютерной регистрацией результатов. Каждая проба ДНК занимала в геле 2 лунки, в которые помещали продукты амплификации с аллель-специфичными праймерами, входящими в состав соответствующих тест-систем: для *rs2010963* гена *VEGFA* 1-я лунка содержала фрагменты ДНК специфичные к аллели *G*, 2-я – к аллели *C*; для *rs1799768* гена *PAI-1* – 1-я – к аллели *4G*, 2-я - к аллели *5G* и для *rs1800795* гена *IL6* – 1-я к аллели *G*, 2-я к аллели *C*. Фрагменты агарозных гелей после электрофореза с исследованными *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1* и *rs1800795* гена *IL6* у больных с ХСГ представлены на рисунках 2.1., 2.2 и 2.3, соответственно.

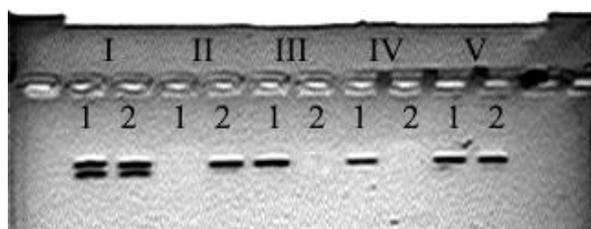


Рисунок 2.1– Фрагмент агарозного геля после электрофоретического разделения продуктов амплификации *rs2010963* гена *VEGFA*.

Примечание: I, II, III, IV, V – номера исследуемых образцов крови пациентов ХСГ; 1-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели G; 2-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели C.

Заключение: образцы I и V – генотип GC; образец II – генотип CC; образцы III и IV – генотип GG.

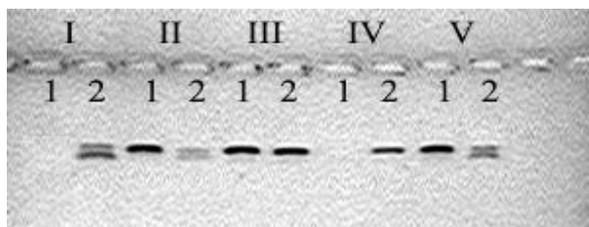


Рисунок 2.2 – Фрагмент агарозного геля после электрофоретического разделения продуктов амплификации *rs1799768* гена *PAI-1*.

Обозначения: I, II, III, IV, V – номера исследуемых образцов крови пациентов ХСГ; 1-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели 4G; 2-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели 5G.

Заключение: образцы I и IV – генотип 5G5G; образцы II и V – генотип 4G4G; образец III – генотип 4G5G.

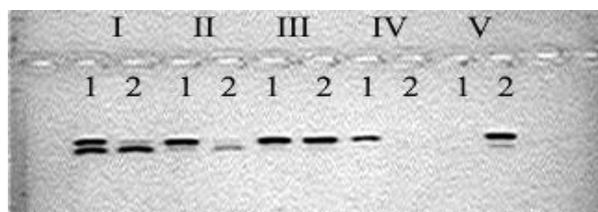


Рисунок 2.3 – Фрагмент агарозного геля после электрофоретического разделения продуктов амплификации *rs1800795* гена *IL6*.

Обозначения: I, II, III, IV, V – номера исследуемых образцов крови пациентов ХСГ; 1-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели G; 2-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели C.

Заключение: образцы I, II и IV – генотип GG; образец III – генотип GC; образец V – генотип C.

При анализе изображений готовили три типа заключений для каждой исследуемой пробы: гомозигота по 1-й аллели (GG, 4G4G и GG, в соответствии с порядком изложения состава полиморфизмов, см. предыдущий абзац) – при наличии полосы только в первой дорожке; гомозигота по 2-й аллели (CC; 5G5G; CC, соответственно) – при наличии

полосы только во второй дорожке; гетерозигота (GC ; $4G5G$; GC , соответственно) при наличии полос в обеих дорожках.

2.4. Статистические методы исследования

Для статистического анализа полученных результатов использовали компьютерную программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Вариационные ряды, входящие в объем настоящего исследования, были изучены на предмет характера распределения данных. Были проведены тесты Колмогорова-Смирнова (K-S), Андерсона-Дарлинга (A-D) и хи-квадрат (χ^2). Нормальный характер распределения для исследуемого вариационного ряда принимали при условии значения $p > 0,05$ во всех тестах. Результаты анализа представлены для количественных (непрерывных) данных приведены в таблице 2.6, а для качественных (дискретных) – в таблице 2.7. Таким образом, проведенный анализ вариационных рядов подтвердил характер распределения данных отличный от нормального. В связи с этим для описательной статистики результатов исследования использовали медиану (Me), а также 1-й ($Q1$) и 3-й ($Q3$) квартили, которые характеризовали вариабельность данных по 50 % межквартильному интервалу. Все количественные результаты представлены в формате $Me (Q1-Q2)$. При описании качественных данных указывали количество пациентов (n) и их частоту в выборке в формате: $n (f)$ или $n (\%)$. При определении уровня значимости различий между выборками использовали ранговые критерии: критерий Вилкоксона (T) для парных сопоставлений результатов внутри групп; критерий Манна-Уитни (U) для парных межгрупповых сравнений и критерий Краскела-Уоллиса (H) для анализа множественных межгрупповых различий.

При апостериорном сравнении рангов всех пар групп при множественном анализе рассчитывали двусторонние уровни значимости с

поправкой Бонферрони. При значительном количестве данных в выборках расчет достоверности различий по ранговым критериям осуществляли стандартизированным методом на основе Z-статистики.

Таблица 2.6 – Результаты проведения тестов на нормальность распределения количественных данных

Показатели	K-S		AD		χ^2	p
	d	p	Stat	p		
Возраст, лет	0,051	0,384	1,077	0,319	14,7	0,258
Период времени до операции, сут.	0,154	0,000	8,921	0,000	141,6	0,000
Период времени до развития рецидива, сут.	0,209	0,000	8,905	0,000	145,3	0,000
Объем гематомы ^A , мл	0,071	0,162	2,732	0,038	64,5	0,000
Объем гематомы ^B , мл	0,456	0,000	49,694	0,000	2044,0	0,000
S100A ^A , нг/мл	0,076	0,052	3,901	0,010	87,5	0,000
S100A ^B , нг/мл	0,110	0,001	5,844	0,001	150,5	0,000
HIF-1 α ^A , пг/мл	0,065	0,137	2,972	0,028	24,2	0,004
HIF-1 α ^B , пг/мл	0,071	0,086	3,500	0,015	38,4	0,000
Тест MoCA ^A , баллы	0,116	0,002	3,333	0,019	524,1	0,000
Тест MoCA ^B , баллы	0,152	0,000	3,759	0,011	154,1	0,000
Тест HADS ^A , баллы	0,206	0,000	9,613	0,000	120,6	0,000
Тест HADS ^B , баллы	0,194	0,000	11,794	0,000	174,6	0,000
Тест MGS ^A , баллы	0,427	0,000	43,948	0,000	1464,7	0,000
Тест MGS ^B , баллы	0,316	0,000	24,933	0,000	1474,0	0,000
Тест NOS ^A , баллы	0,129	0,001	4,674	0,004	479,3	0,000
Тест NOS ^B , баллы	0,252	0,000	15,487	0,000	805,3	0,000

Для сравнения распределения категориальных признаков в исследуемых выборках использовали непараметрические критерии хи-квадрат Пирсона в модификации Йетса (χ^2) и двухсторонний точный метод Фишера (ТМФ).

Ассоциацию между результатами генотипирования и наличием ХСГ, а также рецидивами ХСГ устанавливали путем сравнения групп по методу

«случай-контроль» в таблицах сопряженности 3×2 для генотипов и 2×2 для аллелей.

Таблица 2.7 – Результаты проведения тестов на нормальность распределения категориальных и дискретных данных

Показатели	K-S		χ^2	p
	d	p		
Пол, М/Ж	0,552	0,000	425,1	0,000
Наличие рецидивов, ДА/НЕТ	0,428	0,000	266,9	0,000
VEGFA, GG; GC; CC	0,345	0,000	295,1	0,000
PAI-1, 4G4G; 4G5G; 5G5G	0,390	0,000	241,4	0,000
IL6, GG; GC; CC	0,406	0,000	387,0	0,000
Плотность гематомы ^A , ед. Н	0,507	0,000	807,2	0,000
Плотность гематомы ^B , ед. Н	0,476	0,000	383,7	0,000
Смещение ^A , категории	0,323	0,000	251,1	0,000
Смещение ^B , категории	0,471	0,000	504,6	0,000
Отсутствие субарахноидальных щелей ^A , ДА/НЕТ	0,577	0,000	396,1	0,000
Отсутствие субарахноидальных щелей ^B , ДА/НЕТ	0,539	0,000	308,9	0,000
Наличие перифокального отека ^A , ДА/НЕТ	0,614	0,000	503,5	0,000
Наличие перифокального отека ^B , ДА/НЕТ	0,532	0,000	293,8	0,000

Различия в распределении частот генотипов и аллелей в группах оценивали по критерию χ^2 . Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительному интервалу (95% ДИ). Величина ОШ больше 1 указывала на повышение, а ниже 1 – на снижение генетического риска, при условии ее попадания в 95 % ДИ. Исследуемые группы проверяли на соответствие установленных для них генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE). При статистически значимом совпадении частот генотипов с ожидаемыми частотами HWE делали вывод о случайном характере наследования и

возможности использования полученных результатов для оценки генетического риска во всей популяции.

Для оценки степени и характера взаимосвязи между выборками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) и уровень достоверности его различий с нулевой гипотезой.

Математические модели прогноза вероятности развития ХСГ и рецидивов гематомы строили с использованием технологии многофакторной логистической регрессии с пошаговым исключением независимых переменных. Отбор предикторов осуществляли по методу максимального правдоподобия при этом категориальные переменные были предварительно индексированы в непрерывные значения. Эффективность предикторов оценивали на основе статистики Вальда (Wald) и интервальным методом по совпадению с 95 % ДИ с расчетом вероятности отличий от нулевой гипотезы.

Регрессионное уравнение для модели представляли в виде:

$$P = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 * \sum_{i=1}^n \beta_i * X_i)})$$

где: P – вероятность;
 β_0 – постоянная;
 β_i – коэффициент для предиктора;
 X_i – значение предиктора.

Степень влияния предикторов на зависимую переменную определяли в процентах по формуле:

$$d_k = \frac{\beta_k^2 * 100\%}{\sum_{i=1}^n \beta_i^2}$$

где: d – влияние предиктора на зависимую переменную регрессии в %;
 β – β -коэффициенты регрессии;

Оценку общей адекватности регрессионных моделей проводили с использованием критериев, которые отражали соответствие прогнозируемых данных фактическим. Для этого рассчитывали коэффициент максимального

правдоподобия для полной модели ($-2 \cdot \log$), критерий хи-квадрат (χ^2), коэффициент псевдо-детерминации Нейджелкерка и критерий согласия Хосмера-Лемешева.

Классификационные возможности моделей оценивали путем построения диаграмм операционных характеристик (ROC), при этом общая характеристика включала результаты расчета площади под ROC-кривой (AUC), ее ошибку и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для логистических моделей, суть которых заключается в бинарной классификации данных необходимым является определение значения вероятности для точки отсечения (cut-off), которая на вероятностной кривой разделяет негативный и позитивный прогнозы изучаемого события. От значения cut-off непосредственно зависят частные классификационные характеристики моделей: чувствительность (безошибочность позитивного прогноза) и специфичность (безошибочность негативного прогноза), а также их обобщенное выражение – точность модели в целом.

Использование в качестве точки отсечения так называемой стандартного значения вероятности $P_{ст}=0,50$ не всегда приводит к желаемым результатам классификации данных даже при удовлетворительных параметрах общей операционной характеристики модели. В этом случае осуществляли попытку определения оптимального значения вероятности для точки отсечения ($P_{опт}$) путем построения частотно-вероятностной диаграммы для показателей чувствительности, специфичности и точности, пример которой приведен на рисунке 2.4.

Как следует из представленной диаграммы в стандартной точке отсечения $P_{ст}=0,50$ чувствительность модели = 0,77, специфичность = 0,67 при точности = 0,69. В точке равновесия показателей при $P_p=0,53$ все показатели классификации = 0,72. Попытки улучшить классификационные характеристики модели обычно направлены на увеличение безошибочности позитивного прогноза без существенной потери специфичности и точности.

В рассматриваемом примере точки $P_{\text{опт}}=0,42$ была определена в качестве оптимальной точки отсечения, в которая обеспечивала чувствительность = 0,85; специфичность = 0,63 и точность = 0,72.

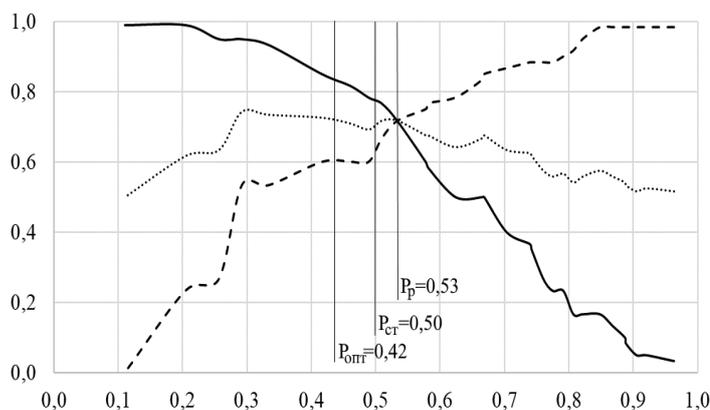


Рисунок 2.4 – Зависимость чувствительности, специфичности и точности логистической регрессионной модели от вероятности прогноза.

По горизонтальной оси отложены значения чувствительности (непрерывная линия), специфичности (пунктир) и точности (точечный пунктир); по вертикальной – вероятность прогноза.

Обозначения: $P_p=0,53$ – точка отсечения, соответствующая равновесию показателей; $P_{ct}=0,50$ – стандартная точка отсечения; $P_{\text{опт}}=0,42$ – принятая для данной модели оптимальная точка отсечения.

Критические концентрации маркеров определяли с помощью интерактивного модуля анализа ROC-диаграмм для однофакторных логистических регрессий компьютерной программы MedCalc 18 (MedCalc software ltd, Belgium). Критическим считали такое значение маркера, при котором наблюдали максимально безошибочную вероятность позитивного прогноза – максимальную чувствительность при минимальной ошибке негативного прогноза, то есть максимально возможную специфичность.

РАЗДЕЛ 3. ОЦЕНКА КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ

3.1. Нейропсихологические исследования больных с хроническими субдуральными гематомами

У пациентов с ХСГ, как последствиями ЧМТ легкой и средней степени, нарушения высших мозговых функций отражают в первую очередь расстройства нейродинамического характера [3]. Расстройства процессов нейродинамики проявляются в виде рассеянности внимания, негрубых мнестических нарушений, незначительного замедления психической деятельности [35, 161]. Выраженность нарушений высших мозговых функций зависит от локализации ХСГ, длительности сдавления структур мозга с развитием перифокального отека и степени дислокационных нарушений [7, 30, 34]. Наряду с нарушением структурно-функциональных взаимоотношений сосудисто-ликворной системы мозга, в патогенезе нейропсихологических расстройств большая роль принадлежит нейротрансмиттерному дисбалансу мозга [1, 6].

Детальное изучение особенностей изменения высших мозговых функций, оценки их выраженности у пациентов с ХСГ и при осложненных вариантах лечения позволит выявить специфические нарушения для определения прогностических критериев и путей эффективной коррекции расстройств у этой категории больных.

В исследуемых группах больных с помощью шкалы МоСА были выявлены следующие категории когнитивной дисфункции, оцененные в балльных интервалах: отсутствие КН – 26-30 баллов, умеренные (преддементные) когнитивные нарушения (УКН) – 22-25 баллов и деменция легкой степени выраженности (ДЛСВ) (19-21 балл) (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение больных с ХСГ в зависимости от степени когнитивных нарушений, оцененных в баллах по шкале МоСА

Показатель	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA - IIА	IB - IIB
ДЛСВ (19-21 баллов)	50 27,17 %	7 3,80 %	17 27,42 %	30 48,39 %	$\chi^2=0,001$; p=0,970	$\chi^2=71,84$; p<0,001
УКН (22-25 баллов)	121 65,76 %	86 46,74 %	41 66,13 %	31 50,00 %	$\chi^2=0,003$; p=0,958	$\chi^2=0,197$; p=0,657
Отсутствие КН (26-30 баллов)	13 7,07 %	91 49,46 %	4 6,45 %	1 1,61 %	$\chi^2=0,027$; p=0,869	$\chi^2=45,26$; p<0,001
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=96,86$; p<0,001		$\chi^2=6,78$; p=0,034			

Анализ распределения больных с ХСГ в зависимости от степени КН показал, что у большей части больных – 65,76 % I группы до операции (период А) обнаружены УКН, соответствующие 22-25 баллам, у 27,17 % обнаружена ДЛСВ и у 7,07 % КН отсутствовали. По окончании периода наблюдения за больными I группы (период Б) позволило установить достоверное уменьшение числа пациентов с ДЛСВ в 7 раз и УКН в 1,4 раза, при этом количество больных с отсутствием КН увеличивалось в 7 раз ($\chi^2=96,86$; p<0,001). Во II группе сравнение количества больных перед операцией (период А) и при обращении по поводу рецидива гематомы (период Б) по категориям КН характеризовалось увеличением пациентов с ДЛСВ в 1,76, уменьшением числа пациентов с УКН в 1,3 раза и с отсутствием КН в 4 раза ($\chi^2=6,78$; p=0,034), свидетельствуя о более выраженных когнитивных расстройствах, связанных с рецидивированием ХСГ. При межгрупповых сравнениях по периодам наблюдения выявили увеличение в 12,7 раза количества больных с ДЛСВ в периоде Б ($\chi^2=71,84$; p<0,001) и, вместе с тем, установили значительное уменьшение в числа больных, у которых отсутствовали КН ($\chi^2=45,26$; p<0,001). Сравнительный анализ количества пациентов с КН между I и II группами в периоде А не

выявил достоверных различий, что, вероятно связано со статистической однородностью групп в этом периоде наблюдения ($p > 0,05$).

Результаты тестирования пациентов по сумме баллов шкалы MoCA по группам приведены на рисунке 3.1. Анализ внутригрупповых различий результатов теста между периодами наблюдения показал значимое улучшение когнитивных функций у пациентов I группы между периодами А и Б с 23 (21-24) баллов до 25 (24-26) баллов ($Z = -9,85$; $p < 0,001$) в то время когда во II группе КН прогрессировали – суммарный балл MoCA-теста снижался с 23 (21-24) баллов в периоде А до 22 (20-22) баллов в периоде Б ($Z = 3,20$; $p = 0,001$), что было связано с рецидивирующим течением ХСГ.

При межгрупповом сравнении результатов тестирования значимые различия были обнаружены у пациентов I и II групп в периоде наблюдения Б ($Z = 10,0$; $p < 0,001$), подтверждая более выраженный когнитивный дефицит у больных с рецидивами ХСГ.

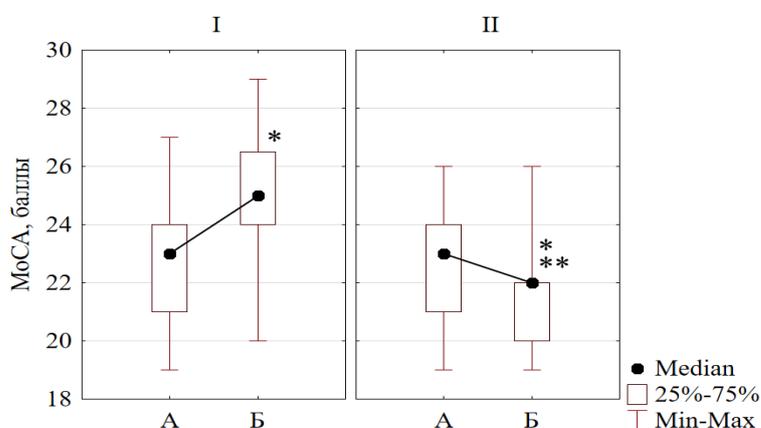


Рисунок 3.1 – Результаты MoCA-теста (баллы) у пациентов с ХСГ.

Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,01$); ** – достоверность межгрупповых различий ($p < 0,001$).

Результаты исследования когнитивных функций по субтестам шкалы MoCA представлены в таблице 3.2. Анализ оценки зрительно-конструктивных навыков больных с ХСГ показал достоверное увеличение количества баллов в I группе при сравнении А и Б периодов ($Z = -5,64$;

$p < 0,001$). Во II группе регистрировали снижение зрительно-конструктивных навыков с 4 (3-4) баллов до 3 (3-4) баллов ($Z=3,10$; $p=0,002$).

Таблица 3.2 – Показатели когнитивных функций по субтестам шкалы МоСА у больных с ХСГ

Показатель	I группа n=184		II группа n=62		Критерий U	
	А	Б	А	Б	IA - ПА	IB - ПБ
Зрительно-конструктивные навыки	3 (3-4)	4 (4-5)	4 (3-4)	3 (3-4)	$Z= -1,01$ $p=0,308$	$Z= 6,36$ $p < 0,001$
Критерий T	$Z= -5,64$; $p < 0,001$		$Z=3,10$; $p=0,002$			
Умение называть предметы	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	$Z= -0,91$ $p=0,361$	$Z= 1,38$ $p=0,168$
Критерий T	$Z= -2,61$; $p=0,009$		$Z=1,01$; $p=0,314$			
Долговременная (отсроченная) память	3 (3-4)	4 (3-5)	3 (3-4)	3 (3-4)	$Z= 0,50$ $p=0,614$	$Z= 5,33$ $p < 0,001$
Критерий T	$Z= -4,82$; $p < 0,001$		$Z=1,33$; $p=0,183$			
Внимание	3 (3-4)	4 (4-5)	3 (3-4)	3 (3-4)	$Z= -0,44$ $p=0,662$	$Z= 6,30$ $p < 0,001$
Критерий T	$Z= -8,59$; $p < 0,001$		$Z= -0,90$; $p=0,369$			
Речь	2 (1-2)	2 (2-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	$Z= 0,52$ $p=0,605$	$Z= 7,57$ $p < 0,001$
Критерий T	$Z= -6,98$; $p < 0,001$		$Z=1,42$; $p=0,154$			
Способность к абстрагированию	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	$Z= 0,92$ $p=0,354$	$Z= 3,65$ $p < 0,001$
Критерий T	$Z= -1,58$; $p=0,113$		$Z=1,65$; $p=0,099$			
Ориентация	6 (5-6)	6 (6-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	$Z= 0,38$ $p=0,699$	$Z= 1,45$ $p=0,147$
Критерий T	$Z= -3,00$; $p=0,003$		$Z=0,24$; $p=0,813$			
Сумма баллов	23 (21-24)	25 (24-26)	23 (21-24)	22 (20-22)	$Z= -0,25$ $p=0,799$	$Z= 10,0$ $p < 0,001$
Критерий T	$Z= -9,85$; $p < 0,001$		$Z=3,20$; $p=0,001$			

Достоверность различий между I и II группами в периодах Б ($Z= 6,36$; $p < 0,001$) свидетельствовала о более выраженных когнитивных расстройствах

при рецидивирующем течении, которые проявлялись у части больных нарушениями при нанесении границ куба, нечеткой расстановкой цифр на циферблате и стрелок при выполнении теста рисования часов.

Определили достоверное снижение когнитивных функций, связанных со способностью называть предметы ($Z = -2,61$; $p = 0,009$) и долговременной памятью ($Z = -4,82$; $p < 0,001$) в периоде А с последующим восстановлением функций после операции в периоде Б в I группе.

Сравнение медианных значений балльной оценки долговременной памяти у больных I и II группами в Б периодах сопровождалось значимыми различиями ($Z = 5,33$; $p < 0,001$), что указывало на существенное снижение свойства памяти при рецидивировании ХСГ. Аналогичным образом со статистической достоверностью различались результаты оценивания внимания ($Z = -8,59$; $p < 0,001$) и речи ($Z = -6,98$; $p < 0,001$) между периодами А и Б в I группе, а также между I и II группами в периодах Б ($Z = 6,3$; $p < 0,001$ и $Z = 7,57$; $p < 0,001$, соответственно). При оценке способности к абстрагированию значимыми являлись различия между I и II группами в периодах Б ($Z = 3,65$; $p < 0,001$). Способность к ориентации выражалась в достоверном различии только у пациентов I группы между периодами А и Б ($Z = -3,00$; $p = 0,003$). С учетом всех исследованных показателей тестирования по шкале MoCA показало улучшение балльной оценки когнитивных функций для лиц I группы в конце периода наблюдения и их ухудшение у пациентов II группы при развитии рецидива ХСГ.

Исследование психоэмоциональных особенностей больных с ХСГ с помощью шкалы HADS продемонстрировало наличие следующих категорий тревожно-депрессивных нарушений (ТДН): отсутствие (ТДН-) – 0-7 баллов, субклинические проявления тревоги/депрессии (СПТД) – 8-10 баллов и клинически выраженные тревога/депрессия (КВТД) – 11-28 баллов. Распределение пациентов с ХСГ в зависимости от степени ТДН приведено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение пациентов с ХСГ в зависимости от степени тревожно-депрессивных нарушений

Тревожно-депрессивные нарушения	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA-IIA	IB-IIB
ТДН– (0-7 баллов)	101 (54,89 %)	141 (76,63 %)	34 (54,83 %)	7 (10,11 %)	$\chi^2 < 0,001$; p=0,994	$\chi^2 = 82,27$; p < 0,001
СПТД (8-10 баллов)	59 (32,06 %)	36 (19,56 %)	20 (32,26 %)	36 (58,06 %)	$\chi^2 < 0,001$; p=0,978	$\chi^2 = 33,07$; p < 0,001
КВТД (11-28 баллов)	24 (13,04 %)	7 (3,80 %)	8 (12,9 %)	19 (30,64 %)	$\chi^2 < 0,001$; p=0,977	$\chi^2 = 35,20$; p < 0,001
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2 = 21,50$; p < 0,001		$\chi^2 = 26,83$; p < 0,001			

Анализ распределения больных I группы по категориям ТДН выявил следующие статистически значимые различия между периодами наблюдения, а именно в конце наблюдения по сравнению с периодом до операции число пациентов без проявлений тревоги/депрессии увеличилось в 1,4 раза, вместе с тем, количество больных с СПТД снизилось в 1,64 раза, а с КВТД – в 3,43 раза ($\chi^2 = 21,50$; p < 0,001). Аналогичный анализ проведенный во II группе установил наличие различий в распределении пациентов протестированных при развитии рецидивов гематомы в сравнении с дооперационным периодом: количество больных, у которых ТДН не выявлены уменьшилось в 5,42 раза, а с СПТД и КВТД, напротив, увеличилось 1,8 раза и 2,4 раза, соответственно ($\chi^2 = 26,83$; p < 0,001).

Межгрупповые сравнения распределения больных по периодам наблюдения не установили различий между уровнями ТДН до операции (период А). Такие же сравнения, проведенные для пациентов, протестированных в конце периода наблюдения в I группе и при развитии рецидива гематомы во II группе (период Б) обнаружили снижение количество больных без ТДН в 7,58 раза ($\chi^2 = 82,27$; p < 0,001), и увеличение в 2,97 раза ($\chi^2 = 33,07$; p < 0,001) и в 8,1 раза ($\chi^2 = 35,20$; p < 0,001) числа больных с

СПТД и КВТД, соответственно.

Полученные данные свидетельствовали об увеличении степени психоэмоциональных расстройств при рецидивирующем течении ХСГ. Результаты проведения теста оценки ТДН у пациентов с ХСГ по суммарным баллам шкалы HADS приведены на рисунке 3.2.

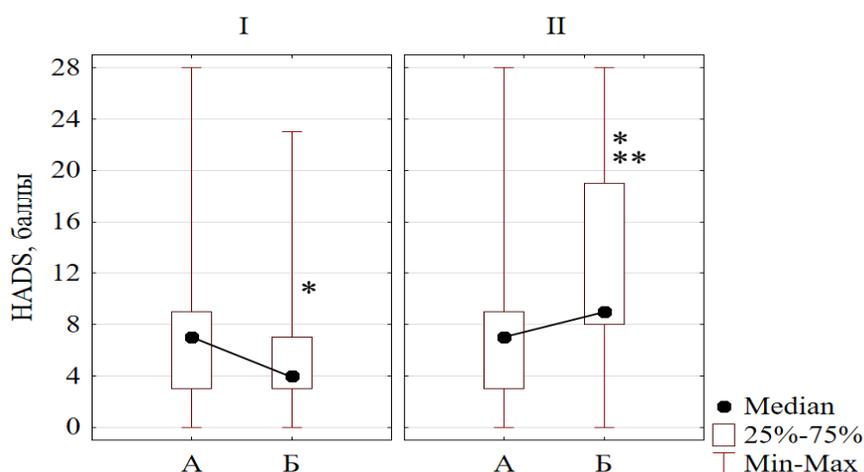


Рисунок 3.2 – Результаты проведения теста HADS у пациентов с ХСГ.

Примечание: * – достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,001$); ** – достоверность межгрупповых различий ($p < 0,001$)

Анализ представленных результатов показал достоверное снижение суммы баллов по тесту HADS у пациентов после оперативного лечения в I группе к концу периода наблюдения по сравнению с дооперационным периодом с 7 (3-9) баллов до 4 (3-7) баллов ($Z=10,30$; $p < 0,001$). II группа больных характеризовалась значимым увеличением величины балльной оценки по тесту HADS при развитии рецидивов гематомы по сравнению с дооперационным периодом с 7 (3-9) до 9 (8-19) баллов ($Z=-6,73$; $p < 0,001$). Межгрупповое сопоставление результатов тестирования пациентов по HADS до операции (период A) не обнаружило достоверных различий между показателями, тогда как у больных в периоде B значимые различия были обнаружены и подтверждены: $Z=8,08$; $p < 0,001$. Полученные результаты подтвердили прогрессирование ТДН, связанное с рецидивированием ХСГ.

Результаты исследования соотношения между категориями результатов

тестов MoCA и HADS в каждой из исследованных групп с помощью корреляционного анализа приведено в таблице 3.4. и на рисунке 3.3.

Таблица 3.4 – Корреляция между категориями оценки результатов тестов HADS и MoCA у пациентов с ХСГ

Показатель	I группа n=184		II группа n=62		p**	
	А	Б	А	Б	IA-IIA	IB-IB
ρ	-0,739	-0,090	-0,740	-0,001	0,988	0,552
t	-14,79	-1,23	-8,53	-0,002		
p	<0,001	0,222	<0,001	0,998		
p*	<0,001		<0,001			

Примечания: ρ – достоверность различий с нулевой гипотезой; p^* – достоверность внутригрупповых различий по Z статистике; p^{**} – достоверность межгрупповых различий по Z статистике;

При анализе тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств по результатам тестов HADS и MoCA установлена существенная статистически значимая взаимосвязь между КН и ТДН с высокой обратной степенью корреляции как в I группе в периоде А ($\rho = -0,739$; $p < 0,001$), так и во II группе в том же периоде наблюдения ($\rho = -0,740$; $p < 0,001$), за счет снижения зрительно-конструктивных навыков (тест рисования часов), внимания, памяти (отсроченного воспроизведения), речевых функций, с появлением признаков тревоги/депрессии, что объяснимо относительной однородностью клинического течения заболевания в предоперационном периоде в обеих исследованных группах (таблица 3.4).

У пациентов обеих групп в периодах Б не было выявлено значимой сопряженности между тревогой/депрессией и когнитивными функциями: $\rho = -0,090$; $p = 0,222$ и $\rho = -0,001$; $p = 0,998$, соответственно, что связано с отсутствием взаимосвязанных проявлений ТДН и КН в этом периоде.

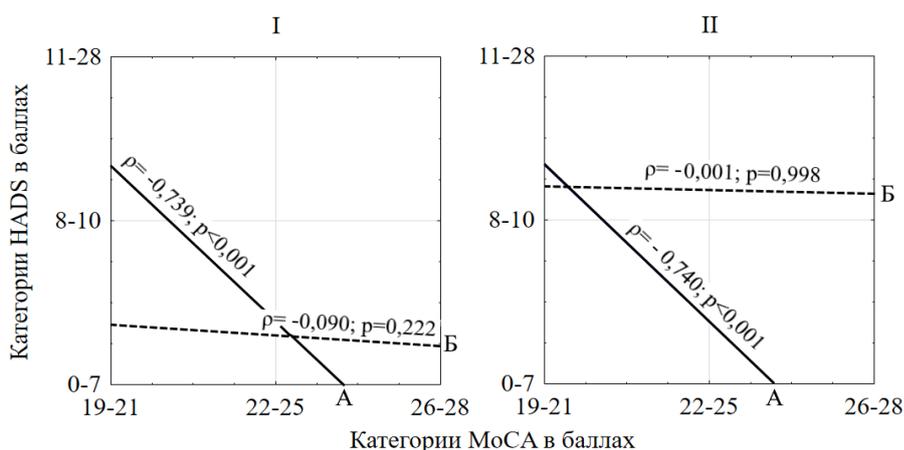


Рисунок 3.3 – Корреляция между категориями оценки результатов тестов HADS и MoCA у пациентов с ХСГ

Полученные результаты свидетельствовали, что симптомы депрессии и тревоги наряду с когнитивными нарушениями имеют достаточно выраженные проявления у больных с ХСГ до операции, которые были взаимосвязаны между собой с высокой обратной степенью корреляции. При дальнейшем наблюдении при стабильном течении заболевания выраженность ТДН и КН снижалась, что отражало тенденцию у пациентов I группы к выздоровлению. Рецидив гематомы приводил к прогрессированию степени проявления ТДН и КН без значимой сопряженности между ними.

3.2. Оценка неврологического состояния больных с хроническими субдуральными гематомами

При исследовании неврологического статуса пациентов с ХСГ с помощью шкалы MGS было обнаружено как отсутствие признаков неврологических нарушений, соответствующее 0 баллов, так и наличие неврологической симптоматики от 1 до 3 баллов (таблица 3.5).

При внутригрупповых сравнениях показателей балльной оценки неврологических симптомов по шкале MGS статистически значимые различия между периодами наблюдения А и Б. При этом в I группе

практически 5-ти кратное увеличение числа пациентов с отсутствием неврологического дефицита и 10-ти кратное снижение числа больных с 2 баллами ($\chi^2=164,86$; $p<0,001$) свидетельствовали о положительной динамике послеоперационного периода с восстановлением более тяжелых неврологических расстройств и сохранением легких остаточных проявлений ХСГ. Во II группе количество больных с отсутствием неврологических расстройств уменьшилось в 3,5 раза, с нарушениями, соответствующими 1 баллу снижалось в 2 раза, а с 2 и 3 баллами увеличивалось ($\chi^2=10,89$; $p=0,012$), что свидетельствовало о прогрессировании более тяжелых неврологических нарушениях при развитии рецидивов ХСГ.

Таблица 3.5 – Распределение пациентов с ХСГ по результатам тестирования по шкале MGS в зависимости от групп и периодов наблюдения

Баллы MGS	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA- ПА	IB- ПБ
0	25 13,59 %	122 66,30 %	7 11,29 %	2 3,23 %	$\chi^2=0,98$; $p=0,612$	$\chi^2=152,70$; $p<0,001$
1	29 15,76 %	49 26,63 %	13 20,97 %	6 9,68 %		
2	130 70,65 %	13 7,07 %	42 67,74 %	49 79,03 %		
3	0 0 %	0 0 %	0 0 %	5 8,06 %		
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=164,86$; $p<0,001$		$\chi^2=10,89$; $p=0,012$			

Межгрупповые сравнения показателей по периодам не выявило различий в неврологическом статусе больных в дооперационном периоде наблюдения ($\chi^2=0,98$; $p=0,612$). Результаты полученные при сравнении распределения пациентов по тяжести неврологических нарушений в периоде Б выявили существенные межгрупповые различия ($\chi^2=152,70$; $p<0,001$), что

характеризовалось уменьшением числа обследованных у которых отсутствовали неврологические нарушения и с легким нейродефицитом, а также увеличением числа больных с нарушением сознания, гемипарезом, гемиплегией.

Результаты оценивания неврологического статуса больных с ХСГ с помощью шкалы MSG приведены на рисунке 3.4.

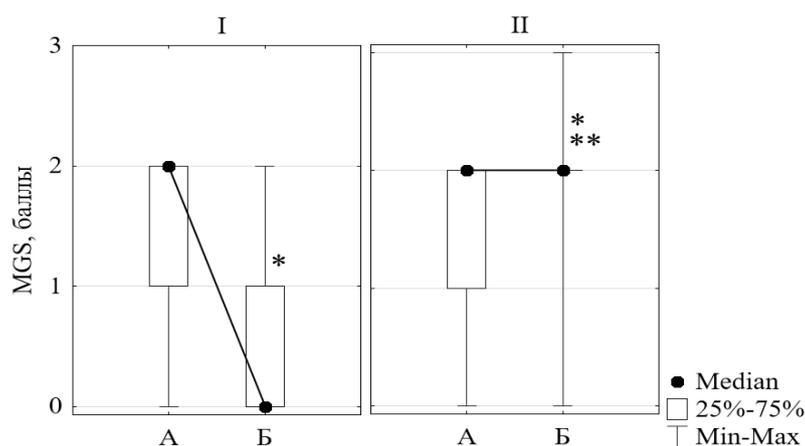


Рисунок 3.4 – Результаты оценивания по шкале MSG у пациентов ХСГ.

Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,001$); ** – достоверность межгрупповых различий ($p < 0,001$).

Перед операцией неврологическое состояние больных по шкале MSG было однородным и оценивалось в 2(1-2) балла ($Z=0,21$; $p=0,829$). У пациентов I группы при дальнейшем наблюдении отмечали положительную динамику, выражавшуюся в снижении значений балльной оценки до 0(0-1) баллов ($Z=10,04$; $p < 0,001$). II группе больных, напротив, неврологический дефицит при развитии рецидива гематомы усугублялся до 2(2-2) балла ($Z=3,38$; $p < 0,001$), что было обусловлено неадекватной реакцией на внешние раздражители,

Сравнение результатов оценивания больных по шкале MSG между группами до операции ожидаемо показало отсутствие значимой разницы в балльной оценке ($Z=0,21$; $p=0,829$). Сравнение же данных полученных при аналогичном обследовании пациентов I группы в конце периода наблюдения

и II группы во время повторного обращения выявило достоверные различия ($Z = -10,14$; $p < 0,001$).

Применение шкалы NOS-TBI было продиктовано особенностями течения ХСГ, которое характеризуется значительной вариабельностью клинической манифестации заболевания [2, 9]. Шкала NOS-TBI позволяет стандартизировать неврологические изменения. Данные, характеризующие распределение пациентов с ХСГ по результатам их оценивания по шкале NOS-TBI по группам и периодам наблюдения приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Распределение пациентов с ХСГ по результатам тестирования по шкале NOS-TBI

Сумма баллов	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA- IIA	IB- IIB
0	7 3,08 %	102 55,43 %	0 0 %	0 0 %	$\chi^2=7,66$; $p=0,264$	$\chi^2=94,08$; $p<0,001$
1	22 11,96 %	23 12,50 %	7 11,29 %	1 1,61 %		
2	31 16,85 %	20 10,87 %	15 24,19 %	10 16,13 %		
3	50 27,17 %	10 5,43 %	12 19,35 %	12 19,35 %		
4	38 20,65 %	14 7,61 %	19 30,65 %	14 22,58 %		
5	21 11,41 %	10 5,43 %	6 9,68 %	14 22,58 %		
6	15 8,15 %	5 2,72 %	3 4,84 %	6 9,68 %		
7	0 0 %	0 0 %	0 0 %	3 4,84 %		
8	0 0 %	0 0 %	0 0 %	2 3,23 %		
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=131,84$; $p<0,001$		$\chi^2=15,46$; $p=0,031$			

Неврологическое состояние пациентов было оценено в диапазоне от 0

до 8 баллов. В I группе больных количество баллов составило от 0 до 6, во II группе период развития рецидива гематомы сумма баллов увеличивалась до 8. Наиболее часто у пациентов в дооперационном периоде встречались следующие неврологические нарушения: заторможенность при ответе на вопросы, нарушение слуха (28,26 %), обоняния (3,63 %), парез мимической мускулатуры (24,46-27,72 %), нарушение двигательной (20,65-27,72 %) и чувствительной функции в нижних конечностях (15,76-21,74 %), гемипарезы (16,86-23,91 %), атаксия, афазия, дизартрия.

Сравнение распределения пациентов между периодами в I группе позволило установить статистически значимые различия, которые свидетельствовали о положительной динамике неврологического статуса после оперативного лечения гематомы ($\chi^2=131,84$; $p<0,001$). Это выражалось в увеличении в 18 раз числа пациентов без неврологических нарушений и уменьшении в 1,5-5 раз количества пациентов, набирающих при тестировании от 2 до 6 баллов, что указывало на эффективность лечения и нивелирование осложнений. Во II группе наблюдали негативную тенденцию ($\chi^2=15,46$; $p=0,031$). Так не были выявлены пациенты с отсутствием неврологических нарушений, резко уменьшилось число больных с незначительными нарушениями, оцениваемыми в 1-4 балла, количество больных с 5-6 балльной оценкой увеличилось в 1,5-2 раза. У 4,84 % и 3,23 % больных были отнесены к категориям оценок 7 и 8 баллов, которые не были выявлены до операции ни в одной из групп, что указывало на более тяжелое состояние больных обусловившее нарастание неврологического дефицита у больных при развитии рецидива заболевания. Межгрупповые сравнения по периодам наблюдения выявило различия в неврологическом состоянии у больных в периоде Б ($\chi^2=94,08$; $p<0,001$) и отсутствие такового для пациентов обследованных в периоде А ($\chi^2=7,66$; $p=0,264$). Результаты оценивания по шкале NOS-TBI у пациентов с ХСГ приведены на рисунке 3.5.

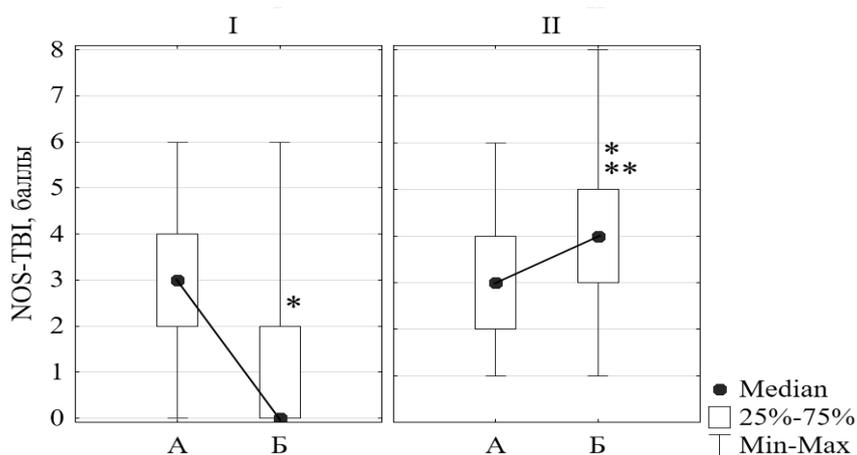


Рисунок 3.5 – Результаты оценивания по шкале NOS-TBI у пациентов с ХСГ. Примечания: * – достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,001$); ** – достоверность межгрупповых различий ($p < 0,001$).

В I и II группах больных медианные значения суммарной балльной оценки по шкале NOS-TBI в периоде А составили 3 (2-4) балла и статистически не различались ($Z = -0,08$; $p = 0,933$). После операции в I группе отмечали положительную динамику выраженности неврологических расстройств с достоверным уменьшением балльной оценки до 0 (0-2) баллов ($Z = 11,24$; $p < 0,001$). II группе больных при развитии рецидивов ХСГ наблюдали значимое ухудшение неврологического статуса до 4 (3-5) баллов ($Z = 4,57$; $p < 0,001$). Сравнение результатов оценивания неврологического статуса между исследуемыми группами пациентов в конце периода наблюдения в I группе и при повторном обращении во II группе выявило значимые отличия между ними ($Z = -8,81$; $p < 0,001$).

Данные, полученные на основании используемых шкал MSG (краткая шкала оценивания) и NOS-TBI (развернутая шкала исследования), изучающих неврологический статус с помощью количественных характеристик, наглядно демонстрируют диагностическую значимость применяемых методов в изучении клинко-патогенетических закономерностей ХСГ.

Для выяснения диагностической значимости шкал MSG и NOS-TBI и их сравнения между собой был проведен логистический однофакторный

регрессионный анализ влияния результатов тестирования на рецидивирование ХСГ. Для расчета уравнений регрессии использованы данные пациентов I группы (184 человека), у которых отмечали стабильное течение послеоперационного периода без развития рецидивов при сроках наблюдения до 3 месяцев и II группы (62 человека) с рецидивированием заболевания. Признак наличия или отсутствия рецидива использован в качестве результирующей переменной регрессии. При наличии рецидива переменной присваивали индикаторное значение 1, а при стабильном течении заболевания – 0. Последнее значение принято в качестве опорного. В качестве предикторов регрессионных уравнений взяты результаты балльной оценки неврологического статуса больных по шкалам MSG и NOS-TBI. При расчете коэффициентов для независимых переменных регрессии была установлена их высокая эффективность со статистически значимым отличием от нулевой гипотезы ($p < 0,001$) и соответствием 95 % ДИ.

Оценку операционных характеристик регрессионных уравнений и их сопоставление провели с помощью анализа ROC-диаграмм, которые представлены на рисунке 3.6.

В результате анализа установлены удовлетворительные параметры ROC-диаграмм. Для уравнения влияния результатов теста по шкале MSG на развитие рецидива гематомы: $AUC = 0,875 \pm 0,021$; 95 % ДИ = 0,827-0,913, а для теста по шкале NOS-TBI: $AUC = 0,931 \pm 0,018$; 95 % ДИ = 0,892-0,953. Сравнение ROC-диаграмм выявило значимое превосходство теста с использованием оценочной шкалы NOS-TBI для выявления рецидивирования ХСГ: Разность по $AUC = 0,056 \pm 0,027$; 95 % ДИ 0,004-0,109; $p = 0,035$.

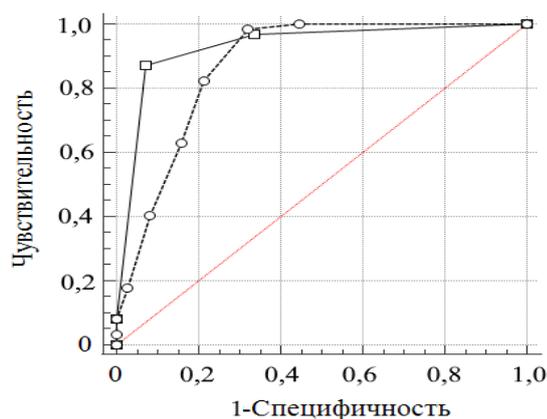


Рисунок 3.6 – ROC-диаграммы для регрессионных уравнений влияния результатов тестирования по шкалам NOS-TBI (непрерывная линия с квадратными маркерами) и MSG (пунктир с круглыми маркерами).

Кроме этого, была оценена диагностическая значимость тестов MSG и NOS-TBI на основе расчета классификационных возможностей регрессионных уравнений. Установлено, что использование критериев краткой шкалы MSG обнаруживало случаи рецидивирующего течения ХСГ с чувствительностью 62,50%, специфичностью 82,03% и точностью 78,86% (ОШ=7,61; 95%ДИ 3,66–15,83), в то время, когда оценка неврологических нарушений на основе расширенной шкалы NOS-TBI, позволяла выявить наличие рецидивов гематомы с чувствительностью 80,60%, специфичностью 95,54% и общей точностью 91,46% (ОШ=88,79; 95% ДИ 34,95–225,57). Сравнительный анализ показал более высокую диагностическую значимость шкалы NOS-TBI, что вероятнее всего связано с большим количеством фиксируемых неврологических расстройств, отражающих нарушения черепно-мозговых нервов, двигательной функции, чувствительности и координаторной системы мозга.

Таким образом, использование шкал MSG и NOS-TBI позволило объективно оценить неврологический дефицит у пациентов с посттравматической ХСГ, изучить динамику неврологической симптоматики в период первичной диагностики и после операции с развитием и отсутствием рецидивов. Применение шкал неврологической оценки как

важного диагностического инструмента для объективной стандартизации с последующей статистической обработкой результатов диагностики и лечения больных, на наш взгляд, позволит разработать клинико-прогностические критерии необходимые для регистрации клинических особенностей последствий ЧМТ и ХСГ для своевременного выявления и предупреждения осложнений и совершенствования методов лечения

3.3. Исследование лабораторных маркеров повреждения нервной ткани головного мозга у больных с хроническими субдуральными гематомами

Травматическое повреждение головного мозга даже легкой степени приводит к структурным, функциональным метаболическим нарушениям нервной ткани и микроциркуляторного русла. Ключевым звеном патогенеза формирования ХСГ как последствия ЧМТ, в первую очередь, является воспалительная реакция в результате действия факторов первичной и вторичной альтерации. Прогрессирование ХСГ с увеличением объема, вызывающего сдавление головного мозга, сопровождается развитием отека, смещением срединных структур головного мозга, что приводит к структурно-функциональным изменениям нервной ткани. Определение белков специфичных для нервной ткани и выполняющих функции, характерные для центральной нервной системы, позволяет оценить степень повреждения гематоэнцефалического барьера и патологических изменений нейронов и нейроглиальных структур. Определение концентрации маркера повреждения структурных элементов нервной ткани S100B и маркера гипоксического повреждения HIF-1 α при ХСГ являлось основной задачей данного подраздела. Содержание в крови биомаркеров повреждения головного мозга при ХСГ приведено в таблице 3.7 и на рисунке 3.7.

Таблица 3.7 – Содержание в крови маркеров повреждения головного мозга в зависимости от групп и периодов наблюдения

Показатель	Здоровые лица n=42	I группа n=184		II группа n=62		U (между группами)	
		A	Б	A	Б	IA-IIA	IB-IIB
S100B, ng/ml							
Me	47,21	112,78	80,11	119,51	116,32	Z=1,64; p=0,101	Z=8,07; p<0,001
Q1	23,37	89,52	60,16	97,96-	89,96		
Q3	75,10	133,87	96,66	138,33	143,60		
T (внутри групп)		Z=11,76; p<0,001		Z=0,63; p=0,526			
U (со здоровыми лицами)		Z=8,76; p<0,001	Z=5,09; p<0,001	Z=7,77; p<0,001	Z=7,65; p<0,001		
HIF-1 α , pg/ml							
Me	197,7	626,6	277,1	728,7	744,0	Z=3,88; p<0,001	Z=11,67; p<0,001
Q1	125,7	472,8	186,8	603,3	554,3		
Q3	241,2	754,7	387,4	887,1	1043,6		
T (внутри групп)		Z=11,76; p<0,001		Z=4,15; p<0,001			
U (со здоровыми лицами)		Z=9,98; p<0,001	Z=4,27; p<0,001	Z=8,62; p<0,001	Z=8,62; p<0,001		

Нейроглиальный маркер S100B в крови у больных с ХСГ перед операцией был значимо выше, чем в крови относительно здоровых лиц: в 2,4 раза у пациентов I группы (Z=8,76; p<0,001) и в 2,5 раза у больных II группы (Z=7,77; p<0,001). При этом в рассматриваемом периоде обследования различий в уровне в крови S100B между группами пациентов обнаружено не было (Z=1,64; p=0,101). У больных I группы в конце периода наблюдения и у II группы при рецидивировании гематомы концентрация в крови S100B превышала таковую у здоровых лиц в 1,7 раза (Z=5,09; p<0,001) и 2,5 раза (Z=7,65; p<0,001), соответственно. Межгрупповые различия в содержании S100B в крови в этот период были статистически значимыми, свидетельствуя о существенном повреждении астроглии и сопряженных с ним структурно-функциональных нарушениях головного мозга (Z=8,07; p<0,001). Сравнение уровней S100B между периодами наблюдения в I группе больных выявило

снижение в крови уровня белка в 1,4 раза ($Z=11,76$; $p<0,001$), что расценивали, как тенденцию к восстановлению повреждений головного мозга. Во II группе статистический анализ динамики S100B не подтвердил наличие изменений ($Z=0,63$; $p=0,526$).

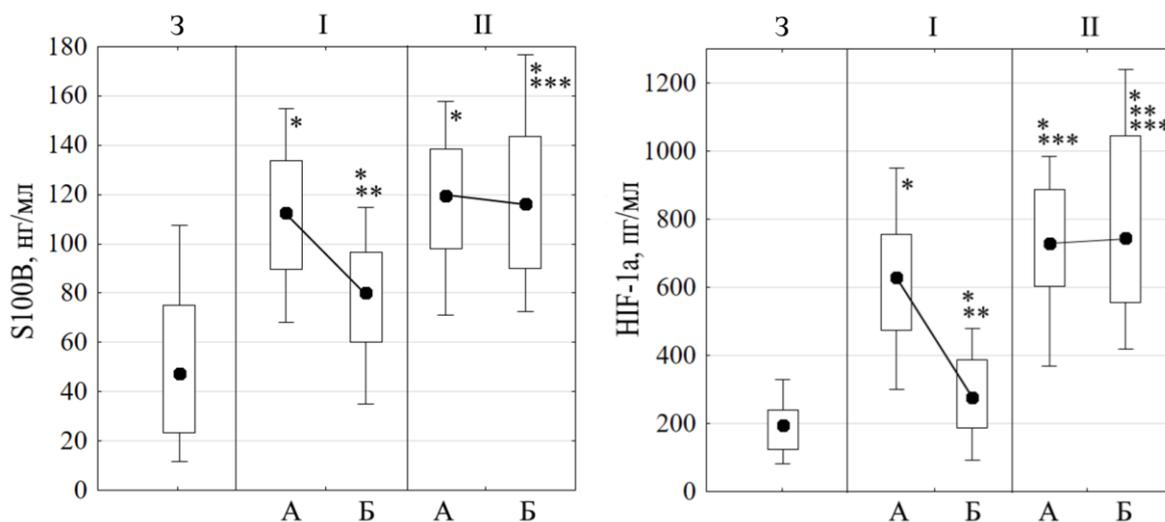


Рисунок 3.7 – Содержание в крови S100B и HIF-1α в группе здоровых лиц (З) и у пациентов с ХСГ.

Примечания: * – достоверность различий с контрольной группой ($p<0,001$); ** – достоверность внутригрупповых различий по группам: IA-IB и IIА-IIБ ($p<0,001$); *** – достоверность межгрупповых различий по периодам: IA-IIА и IB-IIБ ($p<0,001$).

При исследовании содержания диагностического маркера гипоксического повреждения HIF-1α в крови больных с ХСГ было установлено его увеличение в дооперационном периоде у пациентов I группы в 3,2 раза ($Z=9,98$; $p<0,001$) и у больных II группы в 3,7 раза ($Z=8,62$; $p<0,001$), при этом обнаружено значимое различие показателя между группами пациентов с ХСГ ($Z=3,88$; $p<0,001$). В I группе наблюдений уровень HIF-1α имел тенденцию к снижению – к концу периода наблюдения он снижался в 2,3 раза по сравнению с исходным ($Z=11,76$; $p<0,001$), однако не достигал величины концентрации у здоровых лиц ($Z=4,27$; $p<0,001$). Во II группе – содержание HIF-1α при развитии рецидива гематомы увеличивалось выше дооперационного значения ($Z=4,15$; $p<0,001$) и превышало уровень у

здоровых лиц в 3,8 раза ($Z=8,62$; $p<0,001$). Наличие статистически достоверных изменений уровня HIF-1 α совпадающей с динамикой изменения состояния пациентов I группы при выздоровлении и II группы – при ухудшении на фоне развития рецидива гематомы указывала на его диагностическую значимость, как маркера нейрохимических реакций, так и функциональных неврологических нарушений.

Исследование маркеров повреждения головного мозга при развитии ХСГ, на наш взгляд, должно содержать результаты, которые устанавливают критические или сигнальные значения содержания их в крови, при которых можно было бы подтвердить или опровергнуть развитие такого осложнения, как рецидив гематомы.

Как было показано выше увеличенное содержание в крови HIF1 α и S100B ассоциировано с развитием рецидивов ХСГ. Нами была предпринята попытка установить критические значения этих показателей, которые были связаны с риском рецидивирования заболевания. С этой целью был проведен логистический регрессионный анализ на основе построения однофакторных уравнений для каждого маркера. Для анализа использованы данные пациентов I группы и II группы. Признак наличия или отсутствия рецидива ХСГ использован в качестве результирующей переменной регрессионных уравнений для всех маркеров. При наличии рецидива переменной присваивали индикаторное значение 1, а при безрецидивном течении заболевания – 0. Последнее значение принято в качестве опорного. В качестве зависимых переменных использовали количественные значения содержания в крови HIF1 α и S100B у больных I группы спустя 120 дней после оперативного лечения и у пациентов II группы при их обращении за медицинской помощью по поводу рецидива гематомы.

Результат расчетов β -коэффициентов для предикторов однофакторных логистических уравнений, которые моделируют влияние каждого маркера на наличие или отсутствие рецидивирования ХСГ и их статистическая

значимость приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Коэффициенты предикторов однофакторных регрессионных уравнений и их статистическая значимость

Показатели	$\beta \pm SE$	Wald	95% ДИ	p
«HIF1 α »				
Постоянная	-32,810 \pm 8,699	14,22	-(49,861-15,760)	<0,001
HIF1 α	0,069 \pm 0,019	13,66	0,032-0,106	<0,001
«S100B»				
Постоянная	-7,135 \pm 0,938	57,85	-(8,974-5,300)	<0,001
S100B	0,062 \pm 0,009	46,95	0,044-0,079	<0,001

Примечание: p – вероятность отличий от нулевой гипотезы.

Анализ приведенных в таблице 3.8 данных свидетельствует о статистически значимых отличиях рассчитанных β -коэффициентов от нулевой гипотезы ($p < 0,001$, во всех случаях). Их знаки указывали на прямую зависимость итоговой переменной от содержания в крови HIF1 α и S100B.

В таблице 3.9 приведены данные общей характеристики эффективности разработанных регрессионных уравнений.

Таблица 3.9 – Статистические характеристики однофакторных регрессионных уравнений влияния маркеров на риск рецидивирования ХСГ

$-2 * \log$	χ^2	AUC \pm SE	95 % ДИ	p
«HIF1 α »				
30,70	247,06	0,996 \pm 0,003	0,978-1,000	<0,001
«S100B»				
185,80	91,96	0,843 \pm 0,029	0,791-0,886	<0,001

Примечание: p – вероятность отличий от нулевой гипотезы.

Анализ показателей, которые ображали соответствие прогнозируемых данных фактическим ($-2 * \log$ и χ^2), а также операционных характеристик

регрессионных уравнений (AUC) указывали на их математическую адекватность, при чем наибольшее соответствие между маркером и вероятностью риска рецидивирования ХСГ была обнаружена для HIF1 α : – $2 \cdot \log=30,70$; $\chi^2=247,06$; AUC=0,996, тогда как для S100B эта связь была менее выраженной: $2 \cdot \log=185,80$; $\chi^2=91,96$; AUC=0,843.

Нахождение критических концентраций маркеров проводили с помощью диаграмм зависимости чувствительности и специфичности от значения показателей соответствующих предикторов в интерактивной среде анализа ROC-диаграмм компьютерной программы MedCalc 18 (MedCalc software ltd, Belgium). Диаграммы представлены на рисунке 3.8.

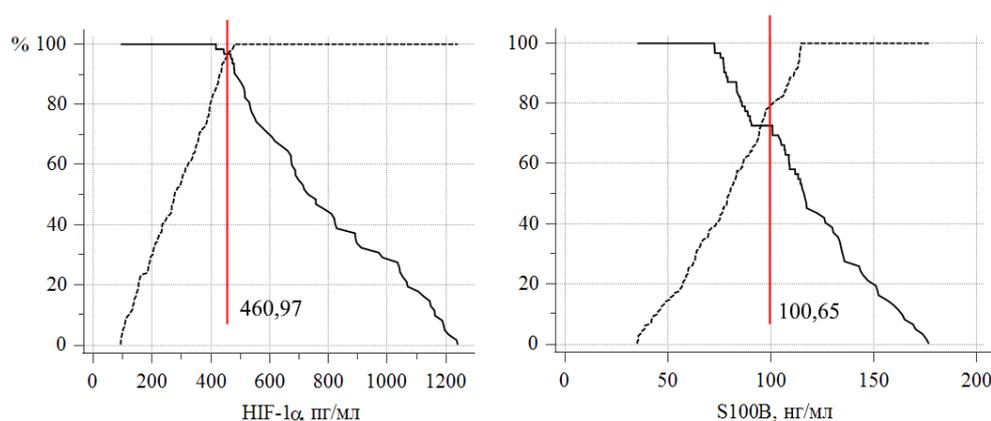


Рисунок 3.8 – Зависимость операционных характеристик регрессионных уравнений от концентрации в крови больных ХСГ биомаркеров HIF1 α и S100B.

Примечание: По горизонтальной оси отложены значения чувствительности (непрерывная линия), специфичности (пунктир); по горизонтальной – концентрации в крови HIF1 α (пг/мл) и S100B (нг/мл). Вертикальные линии с цифровыми обозначениями соответствуют критическим значениям концентрации маркеров.

При анализе диаграмм установлены граничные значения маркеров, при которых достигнут максимально возможный безошибочный позитивный прогноз – наличия риска рецидивирования ХСГ (максимальная чувствительность) при минимальной ошибке негативного прогноза –

стабильного течения послеоперационного периода, то есть максимально возможная специфичность. Такими значениями для HIF-1 α определено 460,97 пг/мл, а для S100B – 100,65 нг/мл.

Учитывая прямую зависимость итоговой переменной от указанных предикторов (табл. 3.8), можно констатировать следующее: риск развития рецидивов ХСГ становится вероятным при значениях содержания в крови пациентов HIF-1 α более 460,97 пг/мл, а для S100B более 100,65 нг/мл. Результаты, позволяющие рассчитать показатели чувствительности, специфичности и общей точности прогноза рецидивирования ХСГ для установленных критических значений маркеров приведены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Классификационные характеристики однофакторных регрессионных моделей прогнозирования риска рецидивирования ХСГ в зависимости от граничных значений содержания в крови HIF1 α и S100B

Маркер	Значение маркера и прогноз	Фактически n	Прогноз n	Правильность прогноза %	Точность %
HIF1 α	>460,97: РЕЦ+	65	60	92,31 %	97,15 %
	≤460,97: РЕЦ–	184	179	97,28 %	
S100B	>100,65: РЕЦ+	65	45	69,23 %	77,64 %
	≤100,65: РЕЦ–	184	146	79,34 %	

Примечание: РЕЦ+ и РЕЦ– наличие или отсутствие риска рецидивирования.

Демонстрация дискриминирующих свойств технологии использования критических значений содержания в крови маркеров HIF1 α и S100B для прогнозирования течения ХСГ приведена на рисунке 3.9.

В результате проведенного регрессионного анализа были определены значения критических концентраций в крови пациентов маркеров HIF1 α и S100B для прогноза риска развития рецидивов ХСГ.

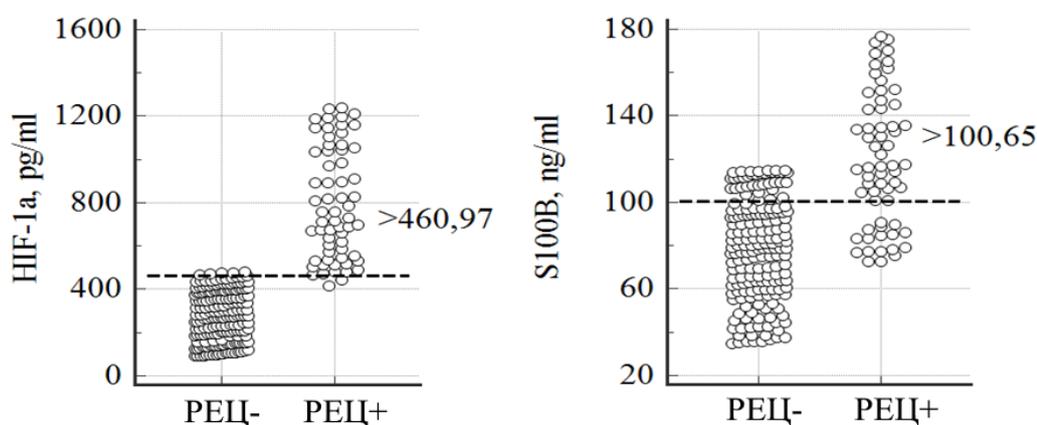


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов с наличием и отсутствием риска рецидивирования ХСГ в зависимости от граничного значения содержания в крови HIF1 α и S100B.

Примечания: REC+ и REC- наличие или отсутствие риска рецидивирования ХСГ, соответственно; пунктирной линией – границы критических концентраций маркеров; кружками – содержание маркеров у пациентов.

Установлено, что рецидивирование ХСГ возможно при содержании в крови HIF-1 α более 460,97 пг/мл с точностью прогноза 97,15 % (ОШ=1074,0; 95 % ДИ 203,0-5680,9, а также при концентрации S100B более 100,65 нг/мл с точностью прогноза 77,64 % (ОШ=10,2; 95 % ДИ 5,2-19,7).

3.4. Нейровизуализационные исследование головного мозга у больных с хроническими субдуральными гематомами

Патогенное воздействие ХСГ, как объёмного образования, вызывает сдавление и смещение нейрональных, глиальных и васкулярных церебральных структур с развитием дислокационного синдрома, внутричерепной гипертензии и гипоксии головного мозга с нарушением его функции [7, 9]. Результаты КТ и МРТ дают точную информацию о локализации и давности гематомы, наличии повторного кровотечения и влиянии гематомы на прилежащие структуры мозга [10, 16].

Анализ результатов КТ-исследований показал, что у больных I и II

групп были выявлены гипо-, изо-, гетеро- и гиперденсивные гематомы. Данные распределения пациентов по категориям плотности ХСГ представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Распределение пациентов с ХСГ по результатам оценки плотности участков головного мозга при КТ-исследовании в зависимости от групп и периодов наблюдения

Категория плотности	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA- IIA	IB- IIB
Гиподенсивные	159 86,41 %	23 12,50 %	52 83,87 %	51 82,26 %	$\chi^2=0,78$; p=0,853	$\chi^2=153,9$; p<0,001
Изоденсивные	18 9,78 %	0 0 %	6 9,68 %	7 11,29 %		
Гетероденсивные	5 2,72 %	3 1,63 %	3 4,84 %	3 4,84 %		
Гиперденсивные	2 1,09 %	0 0 %	1 1,61 %	1 1,61 %		
Нет	0 0 %	158 85,87 %	0 0 %	0 0 %		
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=280,13$; p<0,001		$\chi^2=0,09$; p=0,993			

Сравнением результатов исследования в I группе до операции и в конце периода наблюдения установлены достоверные различия в распределении пациентов ($\chi^2=280,13$; p<0,001). В периоде Б у 85,87 % больных II группы КТ-признаки ХСГ отсутствовали, количество больных с гиподенсивными гематомами уменьшилось почти в 7 раз, выявлялись единичные случаи гетероденсивных гематом. Изо- и гиперденсивные ХСГ не обнаружены.

Во II группе значимая разница в распределении пациентов по степени плотности гематом между периодами наблюдения отсутствовала ($\chi^2=0,09$; p=0,993). Это выразилось в практически одинаковом распределении пациентов с различной рентгенологической плотностью гематом в обоих

периодах наблюдения.

Межгрупповые различия в распределении пациентов до операции в периоде А не имели статистической значимости ($\chi^2=0,78$; $p=0,853$), между тем, различия при вторичном обследовании в периоде Б были достоверными ($\chi^2=153,9$; $p<0,001$), при этом во II группе по сравнению с I более чем в 6,5 раз преобладали гиподенсивные ХСГ (82,26 % по сравнению с 12,50 %).

При нейровизуализационном исследовании также обнаруживали признаки оказываемого гематомой на мозг «масс-эффекта», такие как дислокация срединных структур мозга, сдавление желудочков мозга, изменение состояния субарахноидальных пространств и перифокальный отек. Распределение пациентов с ХСГ по данным оценки смещения срединных структур головного мозга, обнаруженным с помощью КТ-диагностики, приведено в таблице 3.12.

Смещение срединных структур мозга регистрировали в диапазоне до 22 мм. В I группе до операции почти у половины больных (47,83 %) смещение составило 3-4 мм, у 16,85 % – 5-6 мм, у 11,96 % – 7-9 мм, у 10,33 % – от 10 до 22 мм, у 13,04 % пациентов смещение срединных структур мозга не было выявлено. В I группе в периоде Б у 96,74 % больных дислокационные изменения не обнаруживали, у 3,26 % они составили 3-4 мм. При этом различия в распределении больных по значению величины смещения срединных структур мозга между периодами наблюдения были статистически значимыми ($\chi^2=260,94$; $p<0,001$). Во II группе больных, напротив, различия в распределении пациентов по степени смещения срединных структур между периодами не обнаружены ($\chi^2=0,51$; $p=0,972$). Это связано с рецидивами гематом и появлением признаков дислокационных нарушений мозга, которые количественно и качественно сходны с периодом до операции. При сопоставлении распределения больных с безрецидивным и рецидивирующим течением ХСГ по степени дислокации срединных структур мозга установили отсутствие достоверных различий до операции ($\chi^2=0,49$;

$p=0,975$) и наличие таковых после операции ($\chi^2=189,35$; $p<0,001$).

Таблица 3.12 – Распределение пациентов с ХСГ по результатам оценки смещения срединных структур головного мозга при КТ-исследовании в зависимости от групп и периодов наблюдения

Смещение, мм	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA- IIA	IB- IIB
0	24 13,04 %	178 96,74 %	7 11,29 %	6 9,68 %	$\chi^2=0,49$; $p=0,975$	$\chi^2=189,35$; $p<0,001$
3-4	88 47,83 %	6 3,26 %	28 45,16 %	26 41,94 %		
5-6	31 16,85 %	0 0 %	11 17,74 %	14 22,58 %		
7-9	22 11,96 %	0 0 %	9 14,52 %	9 14,52 %		
10-22	19 10,33 %	0 0 %	7 11,29 %	7 11,29 %		
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=260,94$; $p<0,001$		$\chi^2=0,51$; $p=0,972$			

Распределение больных с ХСГ с КТ-признаками отсутствия субарахноидальных щелей и появления перифокального отека мозга представлено в таблице 3.13.

В периоде А признак отсутствия субарахноидальных щелей выявлен в I группе у 85,33 %, а во II группе у 87,10 % пациентов ($\chi^2=0,12$; $p=0,730$). В периоде Б у пациентов I группы этот признак не был обнаружен ($\chi^2=273,1$; $p<0,001$), а во II группе число больных с отсутствием субарахноидальных щелей увеличилось до 90,32 % ($\chi^2=0,32$; $p=0,572$), что свидетельствовало о патологическом изменении соотношения вещества головного мозга, ликвора и циркулирующей крови. В I и II группе пациентов до операции количество больных с перифокальным отеком было практически одинаковым и составило 95,11 % и 93,55 %, соответственно ($\chi^2=0,22$; $p=0,635$). При

рецидивировании гематом во II группе перифокальный отек обнаруживали у 96,77 % ($\chi^2=0,69$; $p=0,404$), в то время как в I группе у больных без рецидивов этот признак отсутствовал.

Таблица 3.13 – Распределение пациентов с ХСГ по отдельным критериям КТ-исследования в зависимости от групп и периодов наблюдения

Смещение, мм	I группа n=184		II группа n=62		χ^2 (между группами)	
	А	Б	А	Б	IA- IIA	IB- IIB
Отсутствие субарахноидальных щелей	157 85,33 %	0 0 %	54 87,10 %	56 90,32 %	$\chi^2=0,12$; $p=0,730$	$\chi^2=215,2$; $p<0,001$
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=273,1$; $p<0,001$		$\chi^2=0,32$; $p=0,572$			
Перифокальный отек	175 95,11 %	0 0 %	58 93,55 %	60 96,77 %	$\chi^2=0,22$; $p=0,635$	$\chi^2=215,2$; $p<0,001$
χ^2 (внутри групп)	$\chi^2=332,8$; $p<0,001$		$\chi^2=0,69$; $p=0,404$			

Для выяснения диагностической значимости результатов нейровизуализационных тестов в определении вероятности рецидивирования ХСГ была проведена серия однофакторных регрессионных анализов. Для анализа использованы данные пациентов I группы и II группы. Признак наличия или отсутствия рецидива ХСГ использован в качестве результирующей переменной регрессионных уравнений для всех маркеров. При наличии рецидива переменной присваивали индикаторное значение 1, а при безрецидивном течении заболевания – 0. Последнее значение принято в качестве ведущего. В качестве предикторов регрессионных моделей использовали категории результатов нейровизуализационных исследований: номинальные переменные, описывающие рентгенологическую плотности ХСГ и интервалы величины смещения срединных структур мозга, а также признаки наличия или отсутствия субарахноидальных щелей и перифокального отека.

Анализ операционных характеристик регрессионных моделей позволил оценить их качество и классификационные возможности в плане прогнозирования вероятности развития рецидивов ХСГ следующим образом: наибольшую диагностическую значимость демонстрировал признак наличия перифокального отека с чувствительностью 91,93 %, специфичностью 92,93 % и точностью 92,68 % (AUC=0,921; ОШ=149,95; 95 % ДИ 51,22-428,97). Для показателя смещения срединных структур мозга чувствительность составила 90,32 %, специфичность – 95,11 %, точность – 93,90 % (AUC=0,906, ОШ=181,48; 95 % ДИ 61,88-532,24). Категориям рентгенологической плотности ХСГ были присущи чувствительность 87,10 %, специфичность 85,70 % и точность 86,18 % (AUC=0,865; ОШ=41,02; 95 % ДИ 17,52-96,02). Наличие нечеткости, уменьшение или отсутствие субарахноидальных щелей обладали наименьшими прогностическими возможностями - чувствительностью в 83,87 %, специфичностью и точностью в 92,39 % и 85,77 %, соответственно (AUC=0,881; ОШ=68,00; 95 % ДИ 28,60-161,64).

Для выяснения характера и силы взаимного влияния результатов нейровизуализационных исследований ХСГ и величиной концентрации в крови пациентов HIF-1 α проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены на рисунке 3.10.

Установлена положительная корреляционная связь высокой степени силы между содержанием в крови HIF-1 α и признаком наличия или отсутствия перифокального отека ($\rho=0,731$), умеренная положительная связь была обнаружена с признаком наличия или отсутствия субарахноидальных щелей ($\rho=0,694$), интервальными величинами смещения срединных структур мозга ($\rho=0,678$) и категориями рентгенологической плотности ХСГ ($\rho=0,573$). Во всех случаях коэффициенты ранговой корреляции демонстрировали высокую статистическую значимость по сравнению с нулевой гипотезой ($p<0,001$).

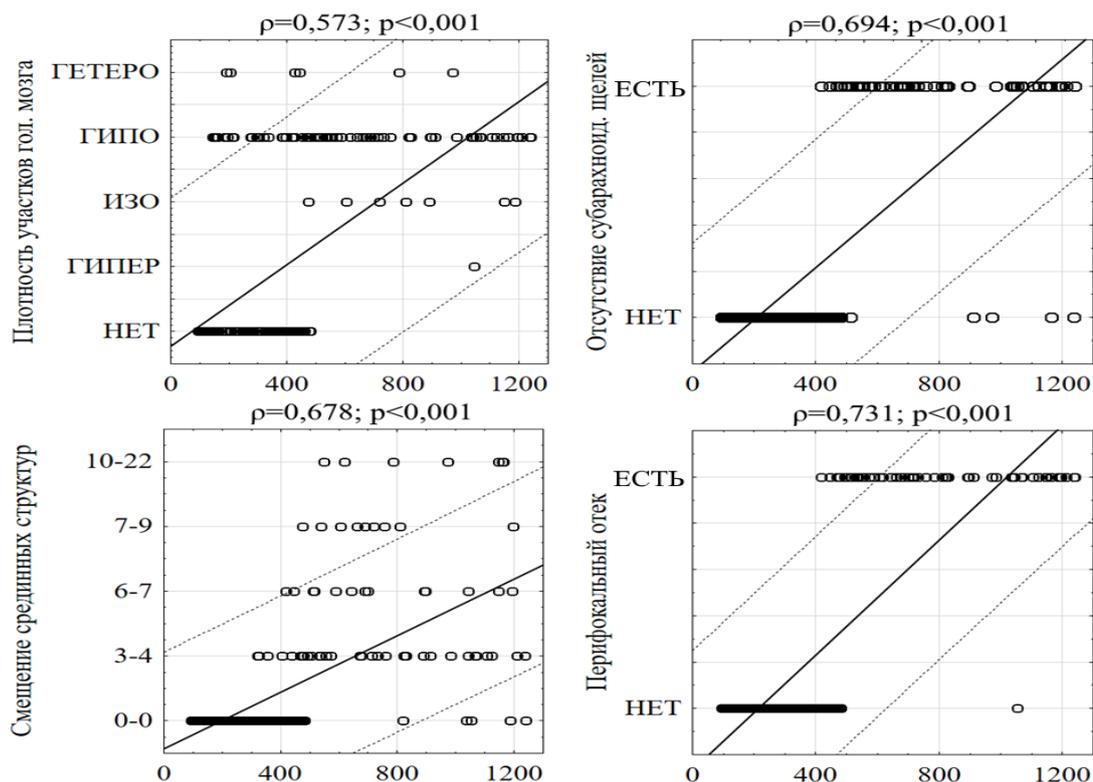


Рисунок 3.10 – Корреляции между результатами нейровизуализации ХСГ (по вертикальным осям) и содержанием в крови пациентов HIF-1 α , pg/ml (по горизонтальным осям).

Примечания: непрерывными линиями изображены диаграммы корреляции, пунктирными – границы 95 %. ДИ; p – достоверность различий с нулевой гипотезой.

Полученные данные свидетельствовали о прогрессировании выраженности нарушений церебральных структур, которые сопровождались нарастанием гипоксии головного мозга при рецидивирующем течении ХСГ. При этом развитие перифокального отека имело высокую корреляционную связь с увеличением уровня HIF-1 α в крови больных. В свою очередь, прогрессирование гипоксии мозга являлось предиктором каскада патологических реакций в ХСГ, таких как неоангиогенез и воспаление, которые приводят к повторным кровотечениям и повышенной трансудации жидкости, ведущих к увеличению объема гематомы.

Таким образом, исследование когнитивных, тревожно-депрессивных расстройств, клинических проявлений неврологических нарушений и КТ-

признаков ХСГ и повреждения головного мозга показало значительное ухудшение структурных и функциональных показателей указанных систем мозга. Развитие рецидивов сопровождалось сходными с дооперационными нарушениями при формировании ХСГ, что требовало дальнейшего изучения патогенетических механизмов, вызывающих как развитие ХСГ, так и появление рецидивов в качестве продолжения заболевания.

РАЗДЕЛ 4. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА РАЗВИТИЕ И РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

В развитии ХСГ пусковым механизмом может явиться умеренная и даже незначительная ЧМТ, в результате которой слой пограничных клеток твердой мозговой оболочки повреждается, приводя к экстравазации спинномозговой жидкости и крови в субдуральное пространство. На этом фоне запускается каскад патологических реакций, таких как воспаление, нарушение коагуляции, фибринолиз и ангиогенез, являющиеся ключевыми при развитии ХСГ [168, 169, 283].

4.1. Влияние полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* на развитие и особенности клинического течения хронических субдуральных гематом

Процесс ангиогенеза обусловлен участием сосудистых факторов роста, основным из которых является фактор VEGF. Синтез последнего регулируется одноименным геном [118, 201, 231, 270], на экспрессию которого влияет HIF-1 α . Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена *VEGFA* способно влиять на уровень экспрессии мРНК этих генов и изменять тем самым интенсивность синтеза VEGF [19, 212, 270]. Исходя из предположения о возможном наличии у пациентов с ХСГ различных комбинаций генотипов гена *VEGFA*, можно ожидать существенных воздействий на уровень продукции VEGF в зависимости от аллельной структуры, которая в значительной мере может влиять на течение и активность ангиогенеза, а значит и клинических проявлений ХСГ.

Распределение частот генотипов полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* и оценку соответствия популяционного равновесия Харди–Вайнберга проводили в контрольной группе и группе больных с ХСГ, представленное в

таблице 4.1. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга не было выявлено ни для одной из изученных выборок.

Таблица 4.1 – Распределение генотипов полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга в группах больных с ХСГ и лиц контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа		I + II группы	
	HWE, f	Группа, n (f)	HWE, f	Группа, n (f)
<i>GG</i>	0,469	31 (0,477)	0,329	79 (0,321)
<i>GC</i>	0,432	27 (0,415)	0,489	124 (0,504)
<i>CC</i>	0,099	7 (0,108)	0,182	43 (0,175)
$\chi^2=0,09; p=0,956$		$\chi^2=0,22; p=0,896$		
	I группа		II группа	
<i>GG</i>	0,338	61 (0,332)	0,301	18 (0,290)
<i>GC</i>	0,487	92 (0,500)	0,495	32 (0,516)
<i>CC</i>	0,175	31 (0,168)	0,204	12 (0,194)
$\chi^2=0,14; p=0,932$		$\chi^2=0,11; p=0,946$		

Анализ распределения генотипов и аллелей *rs2010963* гена *VEGFA* между больными с ХСГ и лицами контрольной группы (таблица 4.2) показал отсутствие ассоциации генотипов с заболеванием ($\chi^2=5,80; p=0,055$) и, в тоже время, выявил статистически значимую связь заболевания с аллелями ($\chi^2=5,30; p=0,021$).

Оценка генетического риска для *rs2010963* гена *VEGFA* проведена путем парных сравнений распределения генотипов *GG*, *GC*, *CC* и аллелей *G* и *C* у больных с ХСГ и в контрольной группе. Обнаружены достоверные различия в разнице частот для генотипа *GG* ($\chi^2=5,44; p=0,02$) Снижение частоты генотипа *GG* повышало шансы развития ХСГ почти в 2 раза (ОШ=0,52; 95 % ДИ 0,30-0,90). При этом для генотипов *GC* и *CC* значимых различий в распределении частот обнаружено не было ($\chi^2=1,61; p=0,204$ и $\chi^2=1,71; p=0,191$, соответственно). Анализ различий по частотам аллелей *G* и

С выявил повышение шансов развития ХСГ, связанного с минорной аллелью С (ОШ=1,62; 95 % ДИ 1,07-2,44) и сопряженную с ним потерю протективных свойств предковой аллели G (ОШ=0,62; 95 % ДИ 0,41-0,93). Таким образом, к генетическому риску развития ХСГ следует относить увеличение частоты аллели С, а также снижение частот аллели G и генотипа GG rs2010963 гена VEGFA.

Таблица 4.2 – Распределения частот генотипов и аллелей rs2010963 гена VEGFA их влияние на развитие ХСГ и степень ассоциации с заболеванием

Генотипы/аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
	I+II	Контроль				
GG	79 (0,321)	31 (0,477)	5,80	0,055	0,519	0,298 - 0,904
GC	124 (0,504)	27 (0,415)			1,430	0,823 - 2,487
CC	43 (0,175)	7 (0,108)			1,755	0,750 - 4,108
G	282 (0,573)	89 (0,685)	5,30	0,021	0,619	0,410 - 0,933
C	210 (0,427)	41 (0,315)			1,617	1,072 - 2,438
	II		I			
GG	18 (0,290)	61 (0,332)	0,44	0,804	0,825	0,440 - 1,546
GC	32 (0,516)	92 (0,500)			1,067	0,600 - 1,897
CC	12 (0,194)	31 (0,168)			1,185	0,566 - 2,480
G	68 (0,548)	214 (0,582)	0,415	0,519	0,874	0,580 - 1,317
C	56 (0,452)	154 (0,418)			1,144	0,760 - 1,724

Далее была предпринята попытка установить влияние генотипов и аллелей rs2010963 гена VEGFA на развитие рецидивов ХСГ. При сравнительном анализе пациентов I и II групп не было обнаружено значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей ($\chi^2=0,44$; p=0,804 и $\chi^2=0,415$; p=0,519), что указывало на отсутствие их влияния на рецидивирование ХСГ.

Повышенная продукция VEGF, вызывающая рост новых сосудов в мембране гематомы может быть связана с полиморфным вариантом

rs2010963 гена *VEGFA*, ассоциация которого с ХСГ была установлена в настоящем исследовании. При этом генетический риск развития ХСГ обусловлен снижением частоты распространенности предковой аллели *G* и генотипа *GG*, а также увеличением числа пациентов с минорной аллелью *C*.

Таким образом, генетический риск развития ХСГ ассоциирован с *C*-аллельным полиморфизмом *rs2010963* гена *VEGFA*. Отсутствие ассоциации *rs2010963* гена *VEGFA* с развитием рецидивов ХСГ скорее всего подчеркивало общность патогенетических механизмов, обеспечивающих неоваскулогенез при всех клинических вариантах течения ХСГ.

Далее было проанализировано влияние генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* на распределение показателей клинико-неврологического состояния у пациентов с ХСГ, представленное в таблице 4.3.

Было отмечено, что в I группе формирование ХСГ от момента ЧМТ до появления признаков клинической манифестации проходило в наименьшие сроки – 31 (24-37) суток у лиц с минорным генотипом *CC* и в наибольшие – у пациентов с предковым генотипом *GG* – 55 (33-87) суток. У больных с гетерозиготным генотипом *GC* срок до развития клиники ХСГ был 53 (39-70) суток. При сравнении временных периодов развития ХСГ установлены значимые различия между ними, указывающие на наличие влияния генотипа пациентов на этот показатель ($H=36,32$; $p<0,001$). Во II группе в периоде А у больных с минорным генотипом *CC* развитие ХСГ происходило с более высокой скоростью – 31 (27-37) суток в сравнении с лицами, имеющими *GG* – 54 (35-68) и *GC* – 55 (35-68) генотипы ($H=9,65$; $p=0,008$). Та же тенденция прослеживалась и в периоде Б: при наличии минорного генотипа *CC* обращение больных по поводу рецидива ХСГ происходило на 43 (28-45) сутки, а при генотипах *GG* на 75 (71-84) и *GC* 55 (45-61) ($H=43,48$; $p<0,008$). Полученные результаты указывали на влияние минорного генотипа *CC* на более быстрое развитие ХСГ и ускоренное развитие рецидивов гематомы, что связано с экспрессией гена *VEGFA* и усилением неоваскулогенеза [231].

Таблица 4.3 – Клинико-неврологические данные больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

Показатель	Гено-тип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
Период времени, сут.	<i>GG</i>	55 (33-87)	+120	54 (35-68)	75 (71-84)
	<i>GC</i>	54 (39-70)	+120	55 (35-68)	55 (45-61)
	<i>CC</i>	31 (24-37)	+120	31 (27-37)	43 (28-45)
		$H=36,32;$ $p<0,001$	-	$H=9,65;$ $p=0,008$	$H=43,48;$ $p<0,001$
Объем гематомы, мл	<i>GG</i>	66 (55-83)	-	80 (75-87)	101 (93-129)
	<i>GC</i>	138 (111-162)	-	145 (115-168)	176 (149-215)
	<i>CC</i>	162 (136-183)	-	178 (211-240)	232 (211-240)
		$H=111,52;$ $p<0,001$	-	$H=44,06;$ $p<0,001$	$H=43,82;$ $p<0,001$
MGS, баллы	<i>GG</i>	2 (0-2)	0 (0-0)	1 (0-2)	2 (1-2)
	<i>GC</i>	2 (2-2)	0 (0-0)	2 (1-2)	2 (2-2)
	<i>CC</i>	2 (2-2)	0 (0-1)	2 (2-2)	2 (2-2)
		$H=16,04;$ $p<0,001$	$H=8,67;$ $p=0,013$	$H=11,65;$ $p=0,003$	$H=6,42;$ $p=0,040$
NOS-TBI, баллы	<i>GG</i>	3 (1-4)	0 (0-0)	2 (1-3)	3 (3-3)
	<i>GC</i>	3 (2-4)	0 (0-0)	3 (2-4)	4 (3-5)
	<i>CC</i>	4 (3-4)	2 (0-3)	4 (2-5)	5 (4-6)
		$H=13,98;$ $p<0,001$	$H=14,76;$ $p<0,001$	$H=8,97;$ $p=0,011$	$H=6,46;$ $p=0,032$

Объем гематомы перед операцией в обеих группах зависел от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*. Обнаружено, что в I группе пациентов максимальный объем гематомы выявлен у пациентов с *CC* генотипом и составил 162 (136-183) мл. У больных с генотипами *GG* и *GC* объем гематомы характеризовался меньшими значениями и составлял 66 (55-83) мл и 138 (111-162) мл, соответственно ($H=111,52$; $p<0,001$). Во II группе больных с *CC* генотипом объем гематомы также был выше (178 (211-240) мл), чем у больных с генотипами *GG* (80 (75-87) мл) и *GC* (145 (115-168) мл) ($H=44,06$; $p<0,001$). При рецидивировании объем гематомы был наименьшим у носителей генотипов *GG* (101 (93-129) мл) и *GC* (176 (149-132) мл) и

наибольшим – у больных с *CC* генотипом – 232 (211-240) мл ($N=43,79$; $p<0,001$). Таким образом, носители *CC* генотипа *rs2010963* гена *VEGFA* имели бóльшие объемы гематомы как до операции, так и на фоне развития рецидивов, что было обусловлено усилением пролиферации сосудистого компонента неомембран ХСГ.

Изучение влияния генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* на неврологический статус, оцененный по шкале MGS, позволило установить, что у носителей генотипа *CC* степень неврологических нарушений была более выраженной. Высокие значения MGS в I группе в дооперационном периоде, такие как 2(2-2) балла свидетельствовали о неврологических нарушениях развивающихся при формировании гематомы у пациентов с генотипами *GC* и *CC*, что подтверждало их связь с наличием минорной аллели *C* ($N=16,04$; $p<0,001$). Характерным для неврологического состояния больных I группы в восстановительном периоде было отсутствие нарушений, оцененное в 0 (0-0) баллов у носителей *GG* и *GC* генотипов с наличием признаков нейродефицита у лиц с *CC* генотипом с оценкой в 0(0-1) баллов ($N=8,67$; $p=0,013$). Во II группе больных в обоих периодах наблюдения результаты оценивания неврологического состояния больных по генотипам *rs2010963* гена *VEGFA* обнаружили наибольшие значения по шкале баллов MGS в 2 (2-2) балла связанные с носительством аллели *C* ($N=11,65$; $p=0,003$ и $N=6,42$; $p=0,049$, соответственно периодам наблюдения А и Б).

Исследование неврологических нарушений с помощью расширенной шкалы NOS-TBI показало, что наличие генотипа *CC rs2010963* гена *VEGFA* имело значимое влияние на увеличение оценочных показателей в I группе для периода А до 4(3-4) баллов ($N=13,98$; $p<0,001$) и для периода Б – до 2(0-3) баллов ($N=14,76$; $p<0,001$), а также во II группе для периода А – до 4(2-5) баллов ($N=9,97$; $p=0,011$). Во II группе в период рецидивирования гематомы показатели шкалы NOS-TBI у лиц с генотипом *CC rs2010963* гена *VEGFA* были значимо повышены до 5(4-6) баллов ($N=6,46$; $p=0,032$).

Таким образом, наличие минорного генотипа *CC* полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* сопровождалось более выраженными неврологическими нарушениями у пациентов с ХСГ, что подтверждало значимость функциональной активности реакции неоваскулогенеза в патогенезе ХСГ и возникновении рецидивов.

Далее было исследовано влияние генотипов полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* на наличие когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Показатели нейропсихологического обследования больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

Показатель	Гено-тип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
MoCA, баллы	<i>GG</i>	23 (22-24)	26 (25-27)	24 (23-25)	22 (21-23)
	<i>GC</i>	22 (21-23)	25 (24-26)	22 (21-23)	22 (20-22)
	<i>CC</i>	22 (20-24)	25 (24-26)	22 (21-23)	20 (19-21)
		<i>H</i> =7,77; <i>p</i> =0,021	<i>H</i> =13,86; <i>p</i> =0,001	<i>H</i> =8,61; <i>p</i> =0,013	<i>H</i> =7,07; <i>p</i> =0,029
HADS, баллы	<i>GG</i>	4 (1-8)	3 (1-6)	3 (1-8)	8 (6-10)
	<i>GC</i>	7 (4-10)	5 (3-8)	7 (4-9)	9 (8-19)
	<i>CC</i>	9 (5-10)	7 (4-8)	8 (7-9)	12 (9-21)
		<i>H</i> =18,77; <i>p</i> <0,001	<i>H</i> =17,68; <i>p</i> <0,001	<i>H</i> =9,14; <i>p</i> =0,010	<i>H</i> =9,03; <i>p</i> =0,011

Изучение зависимости показателей MoCA–теста от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* в показало статистически значимые различия в I и II группах больных для периодов А и Б (*H*=7,77; *p*=0,021 и *H*=13,86; *p*=0,001, соответственно периодам I группы, а так же *H*=8,61; *p*=0,013 и *H*=7,07; *p*=0,029, соответственно периодам II группы). В каждой из исследованных подгрупп выявлено существенное снижение суммарного показателя MoCA–теста у носителей генотипов с минорной алелью *C*, представленной в

генотипах *GC* и *CC*, и в большей степени у лиц, имеющих гомозиготный вариант генотипа. Так в I группе в периоде А у больных с *CC* генотипом регистрировали 22 (20-24) баллов, что указывало на бóльшую степень когнитивных расстройств в форме преддементных нарушений и деменции легкой степени по сравнению с носителями *GG* и *GC* генотипов. В периоде Б у больных I группы значения МоСА–теста 25 (24-26) баллов, что соответствовало преддементным когнитивным нарушениям, были определены у носителей *GC* и *CC* генотипов.

Во II группе в периоде А у больных с генотипами *GC* и *CC* регистрировали 22 (21-23) балла по шкале МоСА, что указывало на преддементные когнитивные нарушения и деменцию легкой степени выраженности. У лиц с предковым *GG* генотипом когнитивные нарушения были менее выраженными, составляя 24 (23-25) балла. Наличие *CC* генотипа способствовало ухудшению когнитивных способностей пациентов при рецидивирующем течении ХСГ, что на наш взгляд, было связано с патогенным действием фактора VEGF, играющего ключевую роль при развитии и прогрессировании ХСГ.

Исследование влияния генотипов на психо-эмоциональное состояние больных с ХСГ оцененное по шкале HADS показало более высокую степень нарушений в периодах А и Б – 9(5-10) и 7(4-8) баллов, соответственно у носителей *CC* генотипа по сравнению с *GG* и *GC* генотипами (H=18,77; $p<0,001$ и H=17,68; $p<0,001$, соответственно периодам). Во II группе в А и Б периодах максимальные значения тревожно-депрессивных нарушений – 8 (7-9) и 12 (9-21) баллов, также определены у больных с минорным *CC* генотипом в сравнении с другими генотипами *rs2010963* гена *VEGFA* (H=9,14; $p=0,010$ и H=9,03; $p=0,011$, соответственно периодам).

Далее были оценены КТ-признаки у пациентов с ХСГ в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*. В таблице 4.5 представлено распределение больных I группы по результатам КТ головного мозга в зависимости от

генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*. В I группе анализ количественного распределения пациентов по типу рентгенологической плотности гематомы не обнаружил значимых различий в зависимости от генотипов ($\chi^2=5,12$; $p=0,528$ и $\chi^2=8,63$; $p=0,071$). Следует отметить, что в дооперационном периоде большинство пациентов этой группы имели гиподенсивный тип ХСГ.

Таблица 4.5 – Распределение больных I группы по результатам КТ головного мозга в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

КТ-признаки ХСГ	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=61	<i>GC</i> n=92	<i>CC</i> n=31	<i>GG</i> n=61	<i>GC</i> n=92	<i>CC</i> n=31
Отсутствуют	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	58 (95,1 %)	73 (79,35 %)	27 (87,1 %)
Изоденсивные	8 (13,11 %)	7 (7,61 %)	3 (9,68 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гиподенсивные	52 (85,25 %)	80 (86,96 %)	27 (87,1 %)	3 (4,9 %)	16 (17,39 %)	4 (12,9 %)
Гиперденсивные	1 (1,64 %)	4 (4,35 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гетероденсивные	0 (0 %)	1 (1,09 %)	1 (3,23 %)	0 (0 %)	3 (3,26 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=5,12$; $p=0,528$			$\chi^2=8,63$; $p=0,071$		

Во II группе (см. таблицу 4.6), генотипы *rs2010963* гена *VEGFA* не влияли на распределение пациентов по результатам КТ-исследований в предоперационном периоде ($\chi^2=4,75$; $p=0,576$), но оказывали влияние при развитии рецидива гематомы ($\chi^2=13,25$; $p=0,039$).

Распределение пациентов по категориям КТ-признаков в этот период наблюдения, показало, что у 94,44 % пациентов с предковым генотип *GG* был обнаружен гиподенсивный тип гематомы. Наличие минорного генотипа *CC* приводило к снижению количества больных с этим типом гематомы до

58,33 %. Гетероденсивный тип, преобладал у 16,67 % больных с *CC* генотипом, а у лиц с предковым генотипом *GG* встречался лишь у 5,56 % пациентов. Появление гетероденсивных признаков гематомы связано с экспрессией продукции VEGF, ассоциированного с минорным генотипом *rs2010963* гена *VEGFA*. Увеличенный приток крови, при этом, в сочетании с более плотными участками содержимого полости гематомы обуславливал появление КТ-признаков гетероденсивности.

Таблица 4.6 – Распределение больных II группы по результатам КТ головного мозга в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

КТ-признаки ХСГ	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=18	<i>GC</i> n=32	<i>CC</i> n=12	<i>GG</i> n=18	<i>GC</i> n=32	<i>CC</i> n=12
Отсутствуют	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Изоденсивные	3 (16,67 %)	1 (3,13 %)	2 (16,67 %)	0 (0 %)	5 (15,63 %)	2 (16,67 %)
Гиподенсивные	14 (77,78 %)	29 (90,63 %)	9 (75,00 %)	17 (94,44 %)	27 (84,38 %)	7 (58,33 %)
Гиперденсивные	1 (5,56 %)	1 (3,13 %)	1 (8,33 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (8,33 %)
Гетероденсивные	0 (0 %)	1 (3,13 %)	0 (0 %)	1 (5,56 %)	0 (0 %)	2 (16,67 %)
	$\chi^2=4,75; p=0,576$			$\chi^2=13,25; p=0,039$		

Оценка зависимости показателя смещения срединных структур головного мозга от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* у больных I группы (таблица 4.7) показала наличие достоверных различий для предоперационного периода ($\chi^2=95,22; p<0,001$). Важно отметить, что количество пациентов с существенным смещением срединных структур головного мозга (5-6 мм, 7-9 мм и 10-22 мм) значительным образом преобладало у носителей *CC* генотипа и достигало максимального значения у

29,03 %, что свидетельствовало о тяжелом дислокационном повреждении мозговых структур. В конце периода наблюдения различия в распределении пациентов в зависимости от генотипов обнаружено не было ($\chi^2=1,51$; $p=0,470$).

Во II группе (таблица 4.8) анализ влияния распределения генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* на смещении срединных структур мозга показал статистически значимые результаты для обеих периодов ($\chi^2=31,21$; $p<0,001$ и $\chi^2=17,52$; $p=0,024$, соответственно периодам А и Б), что отражало ассоциацию генотипов с тяжестью течения ХСГ и развитием рецидивов.

Таблица 4.7 – Распределение больных I группы по КТ-категориям смещения срединных структур головного мозга в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

Смещение срединных структур, мм	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=61	<i>GC</i> n=92	<i>CC</i> n=31	<i>GG</i> n=61	<i>GC</i> n=92	<i>CC</i> n=31
0	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	60 (98,36 %)	89 (96,74 %)	29 (93,55 %)
3-4	36 (59,02 %)	45 (48,91 %)	7 (22,58 %)	1 (1,64 %)	3 (3,26 %)	2 (6,45 %)
5-6	1 (1,64 %)	22 (23,91 %)	8 (25,81 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
7-9	0 (0 %)	15 (16,30 %)	7 (22,58 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
10-22	0 (0 %)	10 (10,87 %)	9 (29,03 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=95,22$; $p<0,001$			$\chi^2=1,51$; $p=0,470$		

Так, наличие у пациентов предкового генотипа *GG* сопровождалось отсутствием смещения срединной линии у 38,89 % пациентов и смещением на 3-4 мм у 50,0 %.

Вместе с тем, среди больных с гетерозиготным вариантом *GC* у

53,13 % имело место смещение срединной линии 3-4 мм, у 25,00 % – 5-6 мм, у 12,50 % и 9,38 % – 7-9 мм и 10-22 мм, соответственно.

Напротив, у больных с минорным генотипом *CC* определили более тяжелые варианты дислокации срединных структур мозга. При этом у 33,33 % и 41,67 % больных смещение срединной линии достигало 7-9 мм и 10-22 мм, соответственно. Таким образом, наличие у пациентов генотипа *CC* обуславливающее повышенную продукцию васкулоэндотелиального фактора приводило к большей степени смещения мозга, что сопровождалось выраженными неврологическими и нейропсихологическими расстройствами.

Таблица 4.8 – Распределение больных II группы по КТ-категориям смещения срединных структур головного мозга в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

Смещение срединных структур, мм	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=18	<i>GC</i> n=32	<i>CC</i> n=12	<i>GG</i> n=18	<i>GC</i> n=32	<i>CC</i> n=12
0	7 (38,89 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (22,22 %)	2 (6,25 %)	0 (0 %)
3-4	9 (50,00 %)	17 (53,13 %)	2 (16,67 %)	10 (55,56 %)	13 (40,63 %)	3 (25,00 %)
5-6	1 (5,56 %)	8 (25,00 %)	2 (16,67 %)	4 (22,22 %)	8 (25,00 %)	2 (16,67 %)
7-9	1 (1,56 %)	4 (12,50 %)	4 (33,33 %)	0 (0 %)	6 (18,75 %)	3 (25,00 %)
10-22	0 (0 %)	3 (9,38 %)	5 (41,67 %)	0 (0 %)	3 (9,38 %)	4 (33,33 %)
	$\chi^2=31,21; p<0,001$			$\chi^2=17,52; p=0,024$		

Далее проведен анализ распределения пациентов по признаку наличия/отсутствия перифокального отека головного мозга у больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* (таблица 4.9).

Установлено, что формирование либо отсутствие зоны отека головного

мозга вокруг ХСГ в I группе больных связано с влиянием генотипов *rs2010963* гена *VEGFA* в периодах А и Б периодах ($\chi^2=8,73$; $p=0,013$ и $\chi^2=30,34$; $p<0,001$, соответственно). Присутствие минорной аллели С в генотипах *GC* и *CC* у 96,88 % и 100 % больных вызывало развитие перифокального отека с негативным влиянием на функции и структуры мозга. Анализ нейровизуализационных данных, указывающих на наличие или отсутствие перифокального отека вокруг ХСГ во II группе больных, не выявил связь указанных признаков с генотипами полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* для обеих рассматриваемых периодов ($\chi^2=4,52$; $p=0,104$ и $\chi^2=5,02$; $p=0,080$, соответственно для периодов А и Б).

Таблица 4.9 – Распределение пациентов по признаку наличия/отсутствия перифокального отека головного мозга в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

I группа						
Пери- фокальный отек	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=61	<i>GC</i> n=92	<i>CC</i> n=31	<i>GG</i> n=61	<i>GC</i> n=92	<i>CC</i> n=31
Есть	54 (88,52 %)	90 (97,83 %)	31 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нет	7 (11,48 %)	2 (2,17 %)	0 (0 %)	61 (100 %)	92 (100 %)	31 (100 %)
	$\chi^2=8,73$; $p=0,013$			$\chi^2=30,34$; $p<0,001$		
II группа						
Пери- фокальный отек	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=18	<i>GC</i> n=32	<i>CC</i> n=12	<i>GG</i> n=18	<i>GC</i> n=32	<i>CC</i> n=12
Есть	15 (83,33 %)	31 (96,88 %)	12 (100 %)	16 (88,89 %)	32 (100 %)	12 (100 %)
Нет	3 (16,67 %)	1 (3,13 %)	0 (0 %)	2 (11,11 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=4,52$; $p=0,104$			$\chi^2=5,02$; $p=0,080$		

Исследование биомаркеров HIF-1 α и S100B выявило тенденцию к

увеличению содержания данных веществ в крови, обусловленное наличием у пациентов минорного генотипа *CC* (см. таблицу 4.10). Так в I группе, как в дооперационном периоде, так и по окончании периода наблюдения установлено значимое увеличение концентрации белка S100B у лиц с минорным генотипом *CC* в 1,3 и 1,1 раза по сравнению с носителями генотипов *GG* и *GC* ($H=18,95$; $p<0,001$ и $H=18,93$; $p<0,001$, соответственно). Во II группе у больных до операции и при развитии рецидива гематомы отмечена схожая тенденция в отношении лиц с генотипом *CC*. У них обнаружено высокое содержание белка S100B значимо отличающееся от пациентов с генотипами *GG* и *GC* ($H=13,74$; $p=0,001$ для обеих подгрупп).

Таблица 4.10 – Содержание в крови больных с ХСГ биомаркеров в зависимости от генотипов *rs2010963* гена *VEGFA*

Показатель	Гено-тип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
S100B, нг/мл	<i>GG</i>	99,8 (80,0-119,8)	65,7 (48,8-86,5)	91,2 (88,9-104,9)	85,7 (78,4-108,7)
	<i>GC</i>	113,8 (100-136,3)	81,4 (65,6-98,4)	124,0 (101,9-143,1)	119,8 (104,9-147,3)
	<i>CC</i>	129,2 (106,4-139,7)	94,3 (74,4-104,7)	137,0 (119,3-148,5)	139,1 (116,3-155,3)
		$H=18,95$; $p<0,001$	$H=18,93$; $p<0,001$	$H=13,74$; $p=0,001$	$H=13,74$; $p=0,001$
HIF-1 α , пг/мл	<i>GG</i>	529 (377-664)	206 (137-323)	585 (519-649)	532 (492-673)
	<i>GC</i>	635 (529-792)	291 (208-395)	765 (625-885)	783 (629-1073)
	<i>CC</i>	713 (587-813)	358 (244-404)	862 (741-906)	1007 (752-1109)
		$H=18,95$; $p<0,001$	$H=18,97$; $p<0,001$	$H=13,74$; $p=0,001$	$H=13,72$; $p=0,001$

При анализе содержания в крови HIF-1 α у пациентов I группы в

периодах А и Б установлено его значимое преобладание у носителей генотипа *CC* по сравнению с генотипами *GG* и *GC* в 1,35 и 1,12 раза, соответственно для периода А ($H=18,95$; $p<0,001$) и в 1,74 и 1,23 раза, соответственно для периода Б ($H=18,97$; $p<0,001$).

Аналогичная ситуация складывалась и во II группе, однако, содержание HIF-1 α в целом было значительно больше, чем у пациентов I группы. У лиц с генотипа *CC* изучаемый показатель возрастал в периоде А в 1,47 и 1,13 раза, соответственно, по сравнению с *GG* и *GC* генотипами ($H=13,74$; $p=0,001$). В периоде Б установлены более высокие концентрации HIF-1 α с превышением их у пациентов, имеющих *CC* генотип, в 1,89 и 1,29 раза в сравнении с *GG* и *GC* генотипами, соответственно ($H=13,72$; $p=0,001$).

Таким образом, наличие минорного *CC* генотипа *rs2010963* гена *VEGFA* приводило к развитию патологических реакций, сопровождающихся структурно-функциональными нарушениями головного мозга. В свою очередь, это сопровождалось развитием неврологических нарушений, регистрируемых с помощью шкал MGS и NOS-TBI, и, имеющими более высокие значения у больных с генотипом *CC*, который влиял на более выраженные проявления КН и ТДН. Нейровизуализационные характеристики головного мозга у больных с ХСГ обнаружили связь генотипа *CC* с гетероденсивным типом при рецидивировании гематомы. У этих больных регистрировали выраженный масс-эффект со смещением срединных структур мозга до 10-22 мм с развитием перифокального отека. Негативное влияние *CC* генотипа на функции и структуры мозга подтверждалось увеличением уровней HIF-1 α и S100B у больных с ХСГ.

4.2. Влияние полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1* на развитие хронических субдуральных гематом и их рецидивов

Одним из ключевых механизмов развития ХСГ является активация

системы гемостаза с одновременным фибринолизом. Избыточное поступление фибринолитических и антикоагулянтных факторов в неомембране гематомы вызывает разжижение субдуральных тромбов и потенцирует непрерывное кровотечение из неокапилляров [169]. В основе этих нарушений лежит дисбаланс в системе свертывания/фибринолиза и механизмах его поддержания на фоне местной воспалительной реакции. Продолжающееся кровотечение в субдуральное пространство закономерно приводит к развитию ХСГ с увеличением ее объема и прогрессированием компрессионного повреждения мозга.

Установлено, что использование фибринолитической терапии с использованием tPA для улучшения эвакуации гематомы является эффективным способом устранения масс-эффекта, дислокационного синдрома, обусловленного гематомой [95]. Однако, неоднородность результатов такого лечения во многом может быть объяснима различной активностью эндогенных регуляторов системы свертывания/фибринолиза. Концентрация данных регуляторов прямо зависит от полиморфных вариантов генов, отвечающих за высокую или низкую транскрипционную активность и дальнейший синтез белковых продуктов. Исследования, проведенные в этом направлении, выявили функциональное значение полиморфизма SERPINE1 (*PAI-1*) -675 4G/5G в патогенезе заболеваний, связанных с нарушением регуляции системы фибринолиза. Можно предположить, что полиморфные варианты *rs1799768* гена *PAI-1* за счет изменения его транскрипционной активности могут детерминировать развитие и прогрессирование ХСГ. Проведенное нами исследование посвящено изучению роли указанного полиморфизма в патогенезе заболевания.

На первом этапе проведен анализ частот генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* в группах на их соответствие ожидаемым частотам HWE, результаты которого приведены в таблице 4.11. Полученные результаты

свидетельствовали о статистически значимом совпадении частот генотипов исследуемых групп и ожидаемых частот HWE (для контроля: $\chi^2=0,06$; $p=0,970$; для пациентов обеих групп с ХСГ: $\chi^2=0,59$; $p=0,744$; для больных с ХСГ I группы: $\chi^2=0,42$; $p=0,810$ и для пациентов с ХСГ II группы: $\chi^2=0,47$; $p=0,790$), что отражало случайный характер наследования, в связи с чем, последующие результаты могли быть обработаны методами популяционной статистики и использованы для оценки генетического риска во всей популяции.

Таблица 4.11 – Распределение частот генотипов полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1* в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга в контрольной группе и в группах пациентов с ХСГ

Генотипы	Контрольная группа		I + II группы	
	HWE, f	Группа, n (f)	HWE, f	Группа, n (f)
<i>4G/4G</i>	0,315	20 (0,308)	0,256	60 (0,244)
<i>4G/5G</i>	0,492	33 (0,508)	0,500	129 (0,524)
<i>5G/5G</i>	0,192	12 (0,185)	0,244	57 (0,232)
$\chi^2=0,06$; $p=0,970$		$\chi^2=0,59$; $p=0,744$		
	I группа		II группа	
<i>4G/4G</i>	0,284	50 (0,272)	0,183	10 (0,161)
<i>4G/5G</i>	0,498	96 (0,522)	0,489	33 (0,532)
<i>5G/5G</i>	0,218	38 (0,207)	0,328	19 (0,306)
$\chi^2=0,42$; $p=0,810$		$\chi^2=0,47$; $p=0,790$		

Анализ распределения генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* между больными с ХСГ обеих групп и лицами контрольной группы (табл. 4.12.) показал отсутствие статистически значимой ассоциации с заболеванием ($\chi^2=1,35$; $p=0,508$).

Сравнение частот генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* у лиц контрольной группы и пациентов с ХСГ I и II групп не выявило достоверных различий между группами ($\chi^2=0,35$; $p=0,838$ и $\chi^2=4,85$; $p=0,089$, соответственно). При

этом парные сравнения определили достоверные различия в разнице частот по генотипу *4G/4G* ($\chi^2=3,91$; $p=0,048$) со снижением шансов развития ХСГ с рецидивирующим течением в 2,3 раза (ОШ=0,43; 95 % ДИ 0,18-1,02).

Таблица 4.12 – Распределение пациентов по генотипам *rs1799768* гена *PAI-1*, частоты генотипов, ассоциация и степень ассоциации с фактором различия между группами

Генотипы	Группы		χ^2	p	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
		I+II	Контроль					
<i>4G/4G</i>	60 (0,244)	20 (0,308)	1,35	0,508	1,09	0,296	0,726	0,398-1,325
<i>4G/5G</i>	129 (0,524)	33 (0,508)			1,09	0,296	1,069	0,619-1,847
<i>5G/5G</i>	57 (0,232)	12 (0,185)			0,66	0,417	1,332	0,666-2,664
		I	Контроль					
<i>4G/4G</i>	50 (0,272)	20 (0,308)	0,35	0,838	1,94	0,163	0,840	0,452-1,559
<i>4G/5G</i>	96 (0,522)	33 (0,508)			0,04	0,846	1,058	0,601-1,863
<i>5G/5G</i>	38 (0,207)	12 (0,185)			0,14	0,705	1,150	0,559-2,364
		II	Контроль					
<i>4G/4G</i>	10 (0,161)	20 (0,308)	4,85	0,089	3,91	0,048	0,433	0,184-1,02
<i>4G/5G</i>	33 (0,532)	33 (0,508)			0,08	0,783	1,103	0,55-2,215
<i>5G/5G</i>	19 (0,306)	12 (0,185)			2,53	0,111	1,952	0,853-4,463
		II	I					
<i>4G/4G</i>	10 (0,161)	50 (0,272)	4,23	0,115	3,05	0,080	0,515	0,243-1,092
<i>4G/5G</i>	33 (0,532)	96 (0,522)			0,02	0,886	1,043	0,586-1,857
<i>5G/5G</i>	19 (0,306)	38 (0,207)			2,59	0,107	1,698	0,889-3,243

Сравнение частот генотипов между I (без рецидивов) и II (с рецидивами) группами не выявило значимых различий между ними ($\chi^2=4,23$; $p=0,115$). Анализ частот распределения аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* при сравнении контрольной группы с группой больных (I+II), а также с I группой также не выявил статистически значимых различий ($\chi^2=1,26$; $p=0,261$ и $\chi^2=0,32$; $p=0,570$, соответственно) (табл. 4.13).

Таблица 4.13 – Распределение пациентов по аллелям *rs1799768* гена *PAI-1*, частоты аллелей, ассоциация и степень ассоциации с фактором различия между группами

Аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
	I+II Контроль					
4G	249 (0,506)	73 (0,562)	1,26	0,261	0,800	0,542-1,18
5G	243 (0,494)	57 (0,438)			1,250	0,847-1,844
	I Контроль					
4G	196 (0,533)	73 (0,562)	0,32	0,570	0,890	0,595-1,331
5G	172 (0,467)	57 (0,438)			1,124	0,752-1,681
	II Контроль					
4G	53 (0,427)	73 (0,562)	4,55	0,033	0,583	0,355-0,958
5G	71 (0,573)	57 (0,438)			1,716	1,044-2,819
	II I					
4G	53 (0,427)	196 (0,533)	4,10	0,043	0,655	0,435-0,988
5G	71 (0,573)	172 (0,467)			1,527	1,013-2,301

Сравнительный анализ частот распределения аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* в группе контроля и II группе (с рецидивами) позволил установить значимые различия ($\chi^2=4,55$; $p=0,033$) с увеличением риска развития рецидивов в 1,72 раза (ОШ=1,72; 95 % ДИ 1,04-2,82) связанной с увеличением частоты встречаемости аллели 5G, которая сопряжена со снижением активности *PAI-1* и усилением фибринолитической активности.

У больных II группы по сравнению с I группой были отмечены достоверные различия с увеличением частоты предковой 5G-аллели и уменьшением минорной 4G-аллели ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$), подтверждающие влияние 5G-аллельного полиморфизма на развитие рецидивов. Предковая 5G-аллель повышала риск развития рецидивов ХСГ в 1,53 раза (ОШ=1,53; 95 % ДИ 1,01-2,30), а минорная 4G-аллель его снижала (ОШ=0,65; 95 % ДИ 0,43-0,99). Таким образом, генетическим фактором развития рецидивов ХСГ являлась 5G-аллель *rs1799768* гена *PAI-1*, сопряженная с активацией реакции

фибринолиза, а следовательно, повышенным риском кровотечения в полость гематомы.

Таким образом, исследованный генетический полиморфизм *rs1799768* гена *PAI-1* позволил установить ассоциацию 5G-аллели с развитием рецидивов ХСГ и патогенетическую роль данного полиморфизма в реакциях фибринолиза, повышенной кровоточивости на фоне местного воспаления, являющихся ключевыми звеньями заболевания.

Далее было исследовано влияние генотипа *rs1799768* гена *PAI-1* на клиничко-неврологические показатели больных с ХСГ (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Клиничко-неврологических данных больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

Показатель	Генотип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
Период времени, сут	4G/4G	50 (31-67)	+120	55 (45-68)	84 (78-88)
	4G/5G	52 (30-74)	+120	43 (27-61)	61 (55-66)
	5G/5G	49 (42-60)	+120	49 (34-65)	42 (40-45)
		$H=0,30;$ $p=0,86$	-	$H=1,48;$ $p=0,477$	$H=49,63;$ $p<0,001$
Объем гематомы, мл	4G/4G	61 (54-68)	-	75 (72-79)	94 (83-99)
	4G/5G	120 (105-142)	-	117 (101-146)	153 (139-178)
	5G/5G	181 (171-188)	-	178 (171-188)	236 (220-239)
		$H=151,7;$ $p<0,001$	-	$H=49,59;$ $p<0,001$	$H=49,82;$ $p<0,001$
MGS, баллы	4G/4G	1 (0-2)	0 (0-0)	2 (0-2)	2 (2-2)
	4G/5G	2 (2-2)	0 (0-1)	2 (1-2)	2 (2-2)
	5G/5G	2 (2-2)	0 (0-1)	2 (2-2)	2 (2-2)
		$H=30,23;$ $p<0,001$	$H=6,23;$ $p=0,044$	$H=4,06;$ $p=0,131$	$H=3,48;$ $p=0,175$
NOS-TBI, баллы	4G/4G	2 (1-4)	0 (0-1)	3 (2-4)	3 (2-3)
	4G/5G	3 (3-4)	1 (0-3)	3 (2-4)	4 (3-5)
	5G/5G	3 (3-4)	1 (0-2)	4 (3-5)	5 (4-6)
		$H=20,82;$ $p<0,001$	$H=10,9;$ $P=0,004$	$H=5,86;$ $p=0,053$	$H=2,29;$ $p=0,031$

В I группе в периоде А и Б и во II группе в периоде А на скорость развития ХСГ генотипы *rs1799768* гена *PAI-1* не имели влияния ($p > 0,05$). В периоде Б во II группе отмечали двукратное увеличение сроков развития ХСГ у носителей протективного генотипа *5G5G* до 42 (40-45) суток по сравнению с минорным генотипом *4G4G* – 84 (78-88) суток ($N=49,63$; $p < 0,001$), свидетельствуя об интенсификации процесса формирования рецидива ХСГ, вероятнее всего связанное с гиперфибринолизом. Установлено статистически значимое влияние генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на объем гематомы в обеих группах. При этом у носителей *5G/5G* генотипа в I и II группах в периодах А и Б объем ХСГ в 2,5-3 раза превышал таковой у пациентов с *4G/4G* генотипом ($p < 0,001$, для всех наблюдений). При анализе данных неврологического состояния установлены статистически значимое влияния генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на количественные показатели шкалы MGS и NOS-TBI в I группе в периодах А и Б, а также во II группе в периоде Б ($p < 0,05$ для всех случаев) с более выраженным нейродефицитом у больных с генотипами, содержащими *5G*-аллель.

В таблице 4.15 приведены результаты изучения когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений в зависимости от полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1*. Как следует из представленных данных, статистически значимое влияние генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на количество баллов по шкале MoCA имело место в I группе в периодах А и Б ($N=17,33$; $p < 0,001$ и $N=9,79$; $p=0,007$, соответственно) и во II группе в периоде Б ($N=7,19$; $p=0,027$).

Наличие *5G/5G* генотипа сопровождалось более выраженными когнитивными расстройствами с увеличением количества пациентов с деменцией легкой степени в I группе в предоперационном периоде и во II группе при развитии рецидива. Влияние генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств было статистически достоверным у больных I группы в периоде А: более высокий

уровень тревоги и депрессии определялся у лиц с *5G/5G* и *4G/5G* генотипом ($H=23,01$; $p<0,001$). Во II группе влияние исследуемых генотипов на развитие ТДН отсутствовало – для обоих периодов ($p>0,05$).

Таблица 4.15 – Показатели нейропсихологического состояния больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

Показатель	Генотип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
MoCA, баллы	<i>4G/4G</i>	23 (23-25)	26 (25-27)	24 (23-24)	22 (21-23)
	<i>4G/5G</i>	22 (21-23)	25 (24-26)	23 (21-23)	22 (21-23)
	<i>5G/5G</i>	22 (21-24)	25 (24-26)	22 (21-24)	20 (19-22)
		$H=17,33$; $p<0,001$	$H=9,79$; $p=0,007$	$H=3,47$; $p=0,176$	$H=7,19$; $p=0,027$
HADS, баллы	<i>4G/4G</i>	2 (1-8)	2 (1-6)	4 (1-9)	8 (7-10)
	<i>4G/5G</i>	8 (4-10)	5 (3-8)	6 (3-9)	9 (8-15)
	<i>5G/5G</i>	8 (4-10)	5 (3-8)	8 (6-10)	10 (9-22)
		$H=23,01$; $p<0,001$	$H=21,64$; $p<0,001$	$H=4,53$; $p=0,104$	$H=4,61$; $p=0,1$

Результаты исследования зависимость данных КТ-исследований головного мозга от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* представлены в таблицах 4.16 и 4.17 для I и II групп.

Для всех рассматриваемых выборок больных не были установлены статистически значимые различия между результатами КТ-исследований в зависимости от генотипов, что указывало на генетическую однородность пациентов с различными КТ-типами ХСГ ($p>0,05$).

Напротив, при исследовании влияния полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1* на показатель смещения срединных структур головного мозга при ХСГ и развитии ее рецидивов обнаружены значимые различия, которые следуют из таблиц 4.18 и 4.19.

Таблица 4.16 – Распределение больных I группы по данным в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

КТ-признаки ХСГ	Период А			Период Б		
	<i>4G/4G</i> n=50	<i>4G/5G</i> n=96	<i>5G/5G</i> n=38	<i>4G/4G</i> n=50	<i>4G/5G</i> n=96	<i>5G/5G</i> n=38
Отсутствие гематомы	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	46 (92,00 %)	80 (83,33 %)	32 (84,21 %)
Изоденсивные	6 (12,00 %)	10 (10,42 %)	2 (5,26 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гиподенсивные	43 (86,00 %)	82 (85,42 %)	34 (89,47 %)	4 (8,00 %)	13 (13,54 %)	6 (15,79 %)
Гиперденсивные	0 (0 %)	1 (1,04 %)	1 (2,63 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гетероденсивные	1 (2,00 %)	3 (3,13 %)	1 (2,63 %)	0 (0 %)	3 (3,13 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=2,67; p=0,849$			$\chi^2=4,25; p=0,37$		

Таблица 4.17 – Распределение больных II группы по результатам КТ-исследований в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

КТ-признаки ХСГ	Период А			Период Б		
	<i>4G/4G</i> n=10	<i>4G/5G</i> n=33	<i>5G/5G</i> n=19	<i>4G/4G</i> n=10	<i>4G/5G</i> n=33	<i>5G/5G</i> n=19
Отсутствие гематомы	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Изоденсивные	0 (0 %)	5 (15,15 %)	1 (5,26 %)	0 (0 %)	4 (12,12 %)	3 (15,79 %)
Гиподенсивные	9 (90,00%)	26 (78,79 %)	17 (89,47 %)	10 (100 %)	28 (84,85 %)	13 (68,42 %)
Гиперденсивные	0 (0 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,26 %)
Гетероденсивные	1 (10,00 %)	1 (3,03 %)	1 (5,26 %)	0 (0 %)	1 (3,03 %)	2 (10,53 %)
	$\chi^2=4,24; p=0,643$			$\chi^2=5,19; p=0,519$		

Такие различия были установлены для пациентов I группы в обоих периодах наблюдения ($\chi^2=247,99$; $p<0,001$ и $\chi^2=8,1$; $p=0,017$, соответственно). При этом у больных с генотипом *4G/4G* смещение срединных структур мозга

либо отсутствовало (48,00 %), либо характеризовалось небольшими значениями до 3-4 мм (52,0 %). Наличие 5G/5G генотипа имело негативные последствия, у половины больных смещение составило 7-9 мм, а у другой половины – 10-22 мм. В I группе в периоде Б, несмотря на удаление ХСГ и устранение дислокационных нарушений мозга, у части больных (10,53 %), с 5G/5G генотипом, смещение срединных структур мозга сохранялось на уровне 3-4 мм.

Таблица 4.18 – Распределение больных I группы по КТ-категориям головного мозга в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

Смещение срединных структур головного мозга, мм	Период А			Период Б		
	4G/4G n=50	4G/5G n=96	5G/5G n=38	4G/4G n=50	4G/5G n=96	5G/5G n=38
0	24 (48,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	49 (98,00 %)	95 (98,96 %)	34 (89,47 %)
3-4	26 (52,00 %)	62 (64,58 %)	0 (0 %)	1 (2,00%)	1 (1,04 %)	4 (10,53 %)
5-6	0 (0 %)	31 (32,29 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
7-9	0 (0 %)	3 (3,13 %)	19 (50,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
10-22	0 (0 %)	0 (0 %)	19 (50,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=247,99; p<0,001$			$\chi^2=8,1; p=0,017$		

Во II группе была установлена влияние генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на величины смещения срединных структур мозга в обих периодах наблюдения ($\chi^2=66,59; p<0,001$ и $\chi^2=22,97; p<0,024$, соответственно).

До операции смещение срединных структур мозга свыше 7-9 мм, и достигающее 10-22 мм выявлялось у большей части пациентов (63,2 %) с 5G/5G генотипом. У носителей 4G/4G генотипа смещение срединных

структур мозга у 90 % характеризовалось невысокими значениями – до 5-6 мм. При рецидиве гематомы максимальное смещение срединных структур мозга 7-9 мм и 10-22 мм обнаружено у 21,05 % и 36,84 % пациентов с 5G/5G генотипами, соответственно. У лиц с 4G/4G генотипом смещение срединных структур мозга у 30,00 % отсутствовало, а у 10,00 % составляло 5-6 мм, что демонстрировало протективное влияние 4G/4G генотипа на развитие рецидива ХСГ.

Таблица 4.19 – Распределение больных II группы по КТ-категориям смещения срединных структур головного мозга в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

Смещение срединных структур головного мозга, мм	Период А			Период Б		
	4G/4G n=10	4G/5G n=33	5G/5G n=19	4G/4G n=10	4G/5G n=33	5G/5G n=19
0	7 (70,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (30,00 %)	3 (9,09 %)	0 (0 %)
3-4	2 (20,00 %)	24 (72,73 %)	2 (10,53 %)	6 (60,00 %)	15 (45,45 %)	5 (26,32 %)
5-6	0 (0 %)	6 (18,18 %)	5 (26,32 %)	1 (10,00 %)	10 (30,30 %)	3 (15,79 %)
7-9	1 (10,00 %)	2 (6,06 %)	6 (31,58 %)	0 (0 %)	5 (15,15 %)	4 (21,05 %)
10-22	0 (0 %)	1 (3,03 %)	6 (31,58 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (36,84 %)
	$\chi^2=66,59; p<0,001$			$\chi^2=22,97; p=0,024$		

Результаты исследования влияния генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на развитие перифокального отека головного мозга вокруг ХСГ в обеих группах больных представлено в таблице 4.20.

В I группе до операции наличие перифокального отека преобладало у пациентов с 5G/5G генотипом ($\chi^2=8,02; p=0,018$). Безрецидивное течение

послеоперационного периода характеризовалось значимым отсутствием признака перифокального отека ($\chi^2=30,56$; $p<0,001$).

Таблица 4.20 – Распределение пациентов по признаку наличия/отсутствия перифокального отека головного мозга в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

I группа						
Пери- фокальный отек	Период А			Период Б		
	<i>4G/4G</i> n=50	<i>4G/5G</i> n=96	<i>5G/5G</i> n=38	<i>4G/4G</i> n=50	<i>4G/5G</i> n=96	<i>5G/5G</i> n=38
Есть	44 (88,00 %)	93 (96,88 %)	38 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нет	6 (12,00 %)	3 (3,13 %)	0 (0 %)	50 (100 %)	96 (100 %)	38 (100 %)
	$\chi^2=8,02$; $p=0,018$			$\chi^2=30,56$; $p<0,001$		
II группа						
Пери- фокальный отек	Период А			Период Б		
	<i>4G/4G</i> n=10	<i>4G/5G</i> n=33	<i>5G/5G</i> n=19	<i>4G/4G</i> n=10	<i>4G/5G</i> n=33	<i>5G/5G</i> n=19
Есть	7 (70,00 %)	32 (96,97 %)	19 (100 %)	8 (80,00 %)	33 (100 %)	19 (100 %)
Нет	3 (30,00 %)	1 (3,03 %)	0 (0 %)	2 (20,00 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=11,13$; $p=0,004$			$\chi^2=10,74$; $p=0,005$		

Во II группе в периоде А перифокальный отек развивался у 100 % больных с *5G/5G* генотипом и у 70,00 % - с генотипом *4G/4G* ($\chi^2=11,13$; $p=0,004$). В периоде Б при рецидивировании гематомы перифокальный отек выявлялся у 100 % больных, имеющих в генотипе *5G*-аллель в гомозиготной или гетерозиготной формах. У пациентов с *4G/4G* генотипом перифокальный отек мозга обнаруживали в 80,0 % обследованных ($\chi^2=10,74$; $p=0,005$). Полученные данные свидетельствовали о генетическом риске более тяжелого варианта течения ХСГ, ассоциированного с *5G*-аллельным полиморфизмом *rs1799768* гена *PAI-1*.

Результаты исследования влияния полиморфных генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на содержание в крови биомаркеров S100B и HIF-1 α представлены в таблице 4.21).

Таблица 4.21 – Содержания биомаркеров в крови у больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs1799768* гена *PAI-1*

Показатель	Гено-тип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
S100B, нг/мл	4G/4G	57,6 (42,5-109,4)	44,4 (30,9-106,5)	75,9 (65,9-116,8)	121,7 (85,4-164,6)
	4G/5G	104,5 (79,7-135,9)	93,1 (65,2-135,3)	102,4 (70,8-125,0)	151,8 (110,6-166,3)
	5G/5G	105,7 (77,5-127,8)	100,3 (61,6-134,1)	127,6 (103,7-148,3)	166,3 (162,1-171,5)
		$H=23,25;$ $p<0,001$	$H=23,24;$ $p<0,001$	$H=9,25;$ $p=0,01$	$H=9,25;$ $p=0,01$
HIF-1 α , пг/мл	4G/4G	387 (342-668)	265 (199-708)	578 (453-759)	1059 (1021-1131)
	4G/5G	642 (476-810)	663 (478-852)	682 (546-810)	1094 (1046-1151)
	5G/5G	652 (464-769)	672 (452-844)	846 (714-947)	1163 (1103-1203)
		$H=23,25;$ $p<0,001$	$H=23,25;$ $p<0,001$	$H=9,25;$ $p=0,01$	$H=9,21;$ $p=0,01$

Анализ результатов установил, что у носителей предковой аллели 5G (генотипы 4G/5G и 5G/5G), содержание белка S100B увеличивалось в среднем в 2 раза в I группе в А и Б периодах ($p<0,001$) в сравнении с генотипом 4G/4G. Во II группе прослеживали схожую тенденцию: Наличие в генотипе аллели 5G способствовало увеличению концентрации маркера S100B в периодах А и Б по сравнению с генотипом 4G/4G ($p<0,05$). Полученные данные указывали на влияние полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1* на тяжесть повреждения астроглии нервной ткани головного мозга при развитии ХСГ и ее рецидивов.

Также было установлено влияние генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на содержание в крови HIF-1 α у пациентов обеих групп во всех периодах наблюдения со статистической достоверностью $p < 0,05$ для всех случаях сравнения. При этом уровни HIF-1 α были существенно выше (примерно в 1,5 раза) при наличии в генотипе больных предковой аллели *5G* (генотипы *4G/5G* и *5G/5G*) по сравнению с минорной гомозиготой (*4G/4G*) ($p < 0,05$).

Увеличенный синтез HIF-1 α является проявлением прогрессирующей тканевой гипоксии головного мозга на фоне прогрессирования и повторного развития гематомы [127]. Также было установлено влияние генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* на содержание в крови HIF-1 α у пациентов обеих групп во всех периодах наблюдения со статистической достоверностью $p < 0,05$ для всех случаев сравнения. При этом уровни HIF-1 α были существенно выше (примерно в 1,5 раза) при наличии в генотипе больных предковой аллели *5G* (генотипы *4G/5G* и *5G/5G*) по сравнению с минорной гомозиготой (*4G/4G*) ($p < 0,05$). Увеличенный синтез HIF-1 α является проявлением нарастающей тканевой гипоксии головного мозга на фоне прогрессирования и повторного развития гематомы [127].

4.3. Влияние полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* на развитие хронических субдуральных гематом и их рецидивов

Для установления характера наследования *rs1800795* гена *IL6* проведен анализ частот генотипов в исследуемых группах и их сопоставление с ожидаемыми частотами в соответствии с равновесием HWE, результаты которого приведены в таблице 4.22. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом соответствии частот генотипов изучаемых групп и их комбинаций с ожидаемым частотам согласно HWE (для контроля: $\chi^2 = 0,10$; $p = 0,953$; для всех пациентов с ХСГ: $\chi^2 = 0,18$; $p = 0,912$; для группы больных без рецидивов заболевания: $\chi^2 = 0,13$; $p = 0,936$ и для

пациентов с рецидивами ХСГ: $\chi^2=0,31$; $p=0,857$), что указывало на случайный характер их наследования, в связи с чем, последующие результаты могли быть обработаны методами популяционной статистики и использованы для оценки генетического риска во всей популяции.

Таблица 4.22 – Распределение частот генотипов полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга в контрольной группе и в группах пациентов с ХСГ

Генотипы	Контрольная группа		I + II группы	
	HWE, f	Группа, n (f)	HWE, f	Группа, n (f)
<i>GG</i>	0,360	24 (0,368)	0,518	126 (0,512)
<i>GC</i>	0,480	30 (0,462)	0,404	102 (0,415)
<i>CC</i>	0,160	11 (0,169)	0,079	18 (0,073)
$\chi^2=0,10$; $p=0,953$		$\chi^2=0,18$; $p=0,912$		
	I группа		II группа	
<i>GG</i>	0,484	88 (0,478)	0,625	38 (0,613)
<i>GC</i>	0,423	80 (0,435)	0,331	22 (0,355)
<i>CC</i>	0,093	16 (0,087)	0,044	2 (0,032)
$\chi^2=0,13$; $p=0,936$		$\chi^2=0,31$; $p=0,857$		

Распределение генотипов *rs1800795* гена *IL6* между больными с ХСГ обеих групп и лицами контрольной группы и их сравнительный анализ представлен в таблице 4.23.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов *rs1800795* гена *IL6* между пациентами I и II групп и контрольной групп показал наличие значимой ассоциации их с заболеванием ($\chi^2=7,53$; $p=0,023$). Установлено, что увеличение частоты встречаемости генотипа *GG* у больных с ХСГ ($\chi^2=4,19$; $p=0,04$) повышало шансы развития заболевания почти в 2 раза (ОШ=1,79; 95 % ДИ 1,02-3,15). Для гетерозиготы (*GC*) достоверных различий в распределении частот между группами не установлено ($\chi^2=0,46$; $p=0,497$).

Таблица 4.23 – Распределение пациентов по генотипам *rs1800795* гена *IL6*, частоты генотипов, ассоциация и степень ассоциации с фактором различия между группами

Генотипы	Группы		χ^2	p	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
		I+II	Контроль					
<i>GG</i>	126 (0,512)	24 (0,369)	7,53	0,023	4,19	0,040	1,794	1,022 - 3,148
<i>GC</i>	102 (0,415)	30 (0,462)			0,46	0,497	0,826	0,477 - 1,432
<i>CC</i>	18 (0,073)	11 (0,169)			5,59	0,018	0,388	0,173 - 0,868
		I	Контроль					
<i>GG</i>	88 (0,478)	24 (0,369)	4,35	0,114	2,29	0,125	1,566	0,876 - 2,799
<i>GC</i>	80 (0,435)	30 (0,462)			0,139	0,709	0,897	0,508 - 1,584
<i>CC</i>	16 (0,087)	11 (0,169)			0,22	0,639	0,468	0,205 - 1,069
		II	Контроль					
<i>GG</i>	38 (0,613)	24 (0,369)	10,56	0,005	7,48	0,006	2,705	1,320 - 5,544
<i>GC</i>	22 (0,355)	30 (0,462)			1,48	0,223	0,642	0,315 - 1,309
<i>CC</i>	2 (0,032)	11 (0,169)			6,43	0,011	0,164	0,035 - 0,772
		II	I					
<i>GG</i>	38 (0,613)	88 (0,478)	4,25	0,119	3,35	0,067	1,727	0,960 - 3,107
<i>GC</i>	22 (0,355)	80 (0,435)			1,22	0,270	0,715	0,394 - 1,298
<i>CC</i>	2 (0,032)	16 (0,087)			2,04	0,153	0,350	0,078 - 1,567

Сравнение частотных характеристик генотипов у лиц контрольной и I групп не выявил достоверных различий ($\chi^2=4,35$; $p=0,114$), тогда как для больных II группы были установлены достоверные различия с контролем ($\chi^2=10,56$; $p=0,005$). Последующие парные сравнения по генотипам выявили значимые различия в частотах генотипа *GG* ($\chi^2=7,48$; $p=0,006$) с увеличением шансов развития ХСГ при рецидивирующем течении в 2,7 раза (ОШ=2,70; 95 % ДИ 1,32-5,54), что было сопряжено с уменьшением частоты встречаемости у пациентов генотипа *CC* ($\chi^2=6,43$; $p=0,011$). При сравнении частот генотипов между I и II группами значимые различия не обнаружены ($\chi^2=4,25$; $p=0,119$). Анализ частот распределения аллелей *rs1800795* гена *IL6* установил наличие статистически значимой связи с заболеванием и вариантами его развития (табл. 4.24) во всех сочетаниях изучаемых групп:

между контрольной группой и группой больных с ХСГ ($\chi^2=6,91$; $p=0,009$); между контрольной группой и больными I и II групп ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$ и $\chi^2=10,76$; $p=0,001$, соответственно); между I и II группами больных ($\chi^2=4,11$; $p=0,043$).

Таблица 4.24 – Распределение пациентов по аллелям *rs1800795* гена *IL6*, частоты аллелей, ассоциация и степень ассоциации с фактором различия между группами

Аллели	Группы		χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
	I+II	Контроль				
G	354 (0,720)	78 (0,600)	6,91	0,009	1,710	1,144 - 2,557
C	138 (0,280)	52 (0,400)			0,585	0,391 - 0,874
	I	Контроль				
G	256 (0,696)	78 (0,600)	3,97	0,046	1,524	1,006 - 2,308
C	112 (0,304)	52 (0,400)			0,656	0,433 - 0,994
	II	Контроль				
G	98 (0,790)	78 (0,600)	10,76	0,001	2,513	1,440 - 4,385
C	26 (0,210)	52 (0,400)			0,398	0,228 - 0,695
	II	I				
G	98 (0,790)	256 (0,696)	4,11	0,043	1,649	1,014 - 2,681
C	26 (0,210)	112 (0,304)			0,606	0,373 - 0,986

Изучение степени этого влияния на развитие ХСГ выявило наибольшую зависимость от аллельного состава *rs1800795* гена для II группы пациентов. Сравнение их с контрольной группой установило, что шанс заболевания с рецидивирующим течением возрастал более чем в 2,5 раза (ОШ=2,51; 95 % ДИ 1,44-4,38) при увеличении частоты встречаемости аллели G и снижении частоты – аллели C.

Изменения аллельного состава *rs1800795* гена *IL6* имели ту же направленность, что и описанные выше и влияли примерно в равной степени на клинические особенности течения ХСГ и в других исследуемых группах. Так увеличение частоты аллели G и одновременное снижение

презентабельности аллели *C* в группах «случаев» по сравнению с контрольной группой приводило к увеличению риска развития ХСГ и безрецидивного варианта течения заболевания более чем в 1,7 раза (ОШ=1,71; 95 % ДИ 1,14-2,56) и более чем в 1,5 раза (ОШ=1,52; 95 % ДИ 1,01-2,31), соответственно, а также повышало риск рецидивирования более чем в 1,6 раз (ОШ=1,65; 95 % ДИ 1,01-2,68) при сравнении I и II групп.

Установленные ассоциации генотипа *GG* и аллели *G* с развитием и рецидивированием ХСГ указывали на патогенетическую роль провоспалительного цитокина *IL-6*, синтез которого регулируется геном *IL6*, участвующего в формировании реакций местного воспаления в гематоме, способствующих инициации, прогрессированию и рецидивированию заболевания. Вместе с тем, можно предположить о наличии протективных свойств генотипа *CC* и *C*-аллели исследуемого полиморфизма.

Далее было проверено наличие влияния генотипа *rs1800795* гена *IL6* на клиничко-неврологические показатели больных с ХСГ (таблица 4.25).

При выяснении зависимости скорости развития ХСГ и ее рецидивов от генотипов *rs1800795* гена *IL6* установлено сокращение сроков формирования гематомы у больных с предковым генотипом *GG* по сравнению с минорным генотипом *CC* в 3,2 раза в I группе и в 1,93 раза в период развития рецидива во II группе со статистически достоверными значениями для всех наблюдений ($p < 0,05$)

Рассматривая различия объемов ХСГ в зависимости от распределения генотипов *rs1800795* гена *IL6*, удалось установить, что максимальные объемы гематом определялись у лиц с предковым генотипом *GG* со статистической значимостью для обеих групп во всех периодах наблюдения ($p < 0,05$). В сравнении с генотипом *CC* у больных с генотипом *GG* объем гематомы был увеличен в I группе в периоде А в 2,22 раза, во II группе в периоде А в 2,35 раза и в периоде Б в 2,55 раза.

Таблица 4.25 – Клинико-неврологические данные больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

Показатель	Генотип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
Период времени, сут.	<i>GG</i>	34 (26-48)	+120	43 (29-65)	46 (42-57)
	<i>GC</i>	58 (49-87)	+120	53 (34-60)	72 (67-78)
	<i>CC</i>	109 (83-121)	+120	59 (46-72)	89 (89-89)
		$H=84,35;$ $p<0,001$	-	$H=0,64;$ $p=0,726$	$H=43,14;$ $p<0,001$
Объем гематомы, мл	<i>GG</i>	142 (111-173)	-	167 (137-178)	204 (172-236)
	<i>GC</i>	102 (65-139)	-	87 (79-96)	117 (99-139)
	<i>CC</i>	64 (54-86)	-	71 (71-72)	80 (80-81)
		$H=43,21;$ $p<0,001$	-	$H=42,82;$ $p<0,001$	$H=42,83;$ $p<0,001$
MGS, баллы	<i>GG</i>	2 (2-2)	0 (0-1)	2 (2-2)	2 (2-2)
	<i>GC</i>	2 (1-2)	0 (0-1)	2 (1-2)	2 (1-2)
	<i>CC</i>	2 (1-2)	0 (0-0)	1 (0-2)	2 (2-2)
		$H=2,59;$ $p=0,273$	$H=9,94;$ $p=0,007$	$H=5,58;$ $p=0,061$	$H=5,37;$ $p=0,068$
NOS-TBI, баллы	<i>GG</i>	3 (2-4)	1 (0-2)	4 (2-4)	4 (5-3)
	<i>GC</i>	3 (2-4)	0 (0-1)	2 (2-3)	3 (3-3)
	<i>CC</i>	3 (1-4)	0 (0-1)	2 (1-4)	2 (2-3)
		$H=5,70;$ $p=0,058$	$H=5,97;$ $p=0,050$	$H=6,94;$ $p=0,031$	$H=2,43;$ $p=0,029$

Оценка влияния генотипов *rs1800795* гена *IL6* на степень неврологических изменений, установленных с помощью шкалы MGS, позволила выявить статистически значимое проявление неврологических нарушений у больных с генотипами (*GG* и *GC*), содержащими *G*-аллель в I группе лишь в периоде Б ($H=9,94;$ $p=0,007$). В остальных периодах наблюдения достоверной зависимости неврологических признаков от генотипов не установлено ($p>0,05$). При исследовании неврологического состояния с помощью шкалы NOS-TBI достоверные значения обнаружены у больных II группы в периоде А, у которых наличие генотипа *GG* увеличивало суммарную оценку до 4(2-4) баллов, и в периоде Б до 4(5-3)

баллов, что характеризовало более выраженные неврологические нарушения, чем у пациентов с генотипом *CC*, набирающих при тестировании 2 (1-4) балла ($N=6,94$; $p=0,031$).

Результаты изучения когнитивного состояния с помощью шкалы МоСА в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6* приведены в таблице 4.26.

Таблица 4.26 – Показатели нейропсихологического обследования больных с ХСГ в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

Показатель	Генотип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
МоСА, баллы	<i>GG</i>	22 (21-24)	25 (24-26)	23 (21-23)	21 (20-22)
	<i>GC</i>	23 (22-24)	26 (25-27)	23 (21-25)	22 (21-23)
	<i>CC</i>	23 (21-23)	26 (25-27)	23 (23-24)	22 (19-25)
		$N=3,80$; $p=0,149$	$N=4,57$; $p=0,102$	$N=2,51$; $p=0,285$	$N=8,83$; $p=0,012$
HADS, баллы	<i>GG</i>	8 (4-10)	5 (3-8)	9 (1-18)	14 (5-23)
	<i>GC</i>	7 (2-8)	5 (2-6)	8 (3-9)	10 (9-20)
	<i>CC</i>	5 (2-9)	4 (1-6)	3 (2-8)	8 (8-10)
		$N=7,53$; $p=0,023$	$N=7,02$; $p=0,030$	$N=7,53$; $p=0,023$	$N=6,95$; $p=0,031$

У больных II группы в периоде Б установлено достоверное снижение когнитивных функций до суммарной оценки 21(20-22) баллов, что соответствовало категории преддементных нарушений и деменции легкой степени ($N=8,83$; $p=0,012$). В других периодах наблюдения значимого влияния генотипов на когнитивные изменения при ХСГ не обнаружено ($p>0,05$).

Уровни тревожности и депрессии больных с ХСГ, оцененных с помощью шкалы HADS, имели определенную зависимость от генотипов *rs1800795* гена *IL6*: увеличение тревожно-депрессивных расстройств было

отмечено у носителей предкового генотипа *GG* со статистической достоверностью в обеих группах и во всех периодах наблюдения ($p < 0,05$).

Выраженные проявления тревоги и депрессии были выявлены у пациентов с *GG* генотипом во II группе в периоде А с 9 (1-18) баллами и в периоде Б с 14 (5-23) баллами, что указывало на тяжелые нарушения психоэмоционального состояния больных при рецидивном течении ХСГ, имеющих *GG* генотип.

Далее было проанализировано влияние генотипов *rs1800795* гена *IL6* на распределение пациентов с ХСГ с различными КТ-признаками ХСГ, представленные в таблице 4.27 для I группы и таблице 4.28 для II группы пациентов.

Таблица 4.27 – Распределение больных I группы по данным КТ исследований головного мозга в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

КТ-признаки ХСГ	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=88	<i>GC</i> n=80	<i>CC</i> n=16	<i>GG</i> n=88	<i>GC</i> n=80	<i>CC</i> n=16
Отсутствие гематомы	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	72 (81,82 %)	71 (88,75 %)	15 (93,75 %)
Изоденсивные	9 (10,23 %)	7 (8,75 %)	2 (12,50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гиподенсивные	77 (87,50 %)	68 (85 %)	14 (87,50 %)	14 (15,91 %)	8 (10 %)	1 (6,25 %)
Гиперденсивные	1 (1,14 %)	1 (1,25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гетероденсивные	1 (1,14 %)	4 (5 %)	0 (0 %)	2 (2,72 %)	1 (1,25 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=3,23; p=0,779$			$\chi^2=2,63; p=0,621$		

В I группе *rs1800795* гена *IL6* не оказывал влияния на различия в формировании типов ХСГ по их рентгенологическим признакам ($p > 0,05$). При всех генотипах в большинстве случаев был диагностирован

гиподенсивный тип ХСГ.

Таблица 4.28 – Распределение больных II группы по результатам КТ-исследований в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

КТ-признаки ХСГ	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=39	<i>GC</i> n=21	<i>CC</i> n=2	<i>GG</i> n=39	<i>GC</i> n=21	<i>CC</i> n=2
Отсутствие гематомы	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Изоденсивные	3 (7,69 %)	3 (14,29 %)	0 (0 %)	7 (17,95 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гиподенсивные	33 (84,62 %)	17 (80,95 %)	2 (100 %)	29 (74,36 %)	20 (95,24 %)	2 (100 %)
Гиперденсивные	1 (2,56 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,56 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Гетероденсивные	2 (5,13 %)	1 (4,76 %)	0 (0 %)	2 (5,13 %)	1 (4,76 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=1,59; p=0,953$			$\chi^2=5,62; p=0,467$		

Во II группе больных также было установлено, что полиморфизм *rs1800795* гена *IL6* не имел значения для формирования различных КТ-типов ХСГ ($p>0,05$). Гиподенсивный тип ХСГ выявлялся у большинства носителей каждого из генотипов для периодов А и Б, у меньшего количества пациентов вместе с тем присутствовали и другие рентгенологические признаки ХСГ.

Влияние полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* на распределение пациентов I группы в зависимости от степени смещения срединных структур мозга представлено в таблице 4.29. Определили, что полиморфные генотипы больных I группы в предоперационном периоде влияли на величины смещения срединных структур мозга следующим образом: более 50 % пациентов с выраженным смещением (от 5 до 22 мм) имели в своем геноме предковый генотип *GG rs1800795* гена *IL6*, что было достоверно выше по сравнению с другими генотипами ($\chi^2=43,55; p<0,001$).

Таблица 4.29 – Распределение больных I группы по признакам смещения срединных структур головного мозга в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

Смещение срединных структур головного мозга, мм	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=88	<i>GC</i> n=80	<i>CC</i> n=16	<i>GG</i> n=88	<i>GC</i> n=80	<i>CC</i> n=16
0	1 (1,14 %)	15 (18,75 %)	8 (50 %)	85 (96,59 %)	77 (96,25 %)	16 (100 %)
3-4	39 (44,32 %)	42 (52,50 %)	7 (43,75 %)	3 (3,41 %)	3 (3,75 %)	0 (0 %)
5-6	16 (18,18 %)	14 (17,50 %)	1 (6,25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
7-9	18 (20,45 %)	4 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
10-22	14 (15,91 %)	5 (6,25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=43,55; p<0,001$			$\chi^2=0,606; p=0,739$		

В конце периода наблюдения больных I группы генотипы не оказывали значимого влияния на распределение больных ($\chi^2=0,606$; $p=0,739$), что объяснялось безрецидивным течением послеоперационного периода. Во II группе (таблица 4.30) генотипы значимо влияли на распределение пациентов по категориям смещения срединных структур головного мозга в обоих периодах наблюдения ($\chi^2=22,22$; $p=0,004$ и $\chi^2=32,79$; $p<0,001$, соответственно периодам А и Б). При этом до операции у 61,5 % пациентов с предковым *GG* генотипом выявили смещение срединных структур мозга, которое характеризовали как значительное (от 5 до 22 мм). Наличие гетерозиготного варианта генотипа (*GC*) сопровождалось выраженным смещением срединных структур мозга только у 14 % больных, а при наличии минорной гомозиготы (*CC*) у половины больных регистрировали только минимальное смещение (3-4 мм). В период развития рецидивов гематомы значительное смещение

срединных структур мозга обнаруживали у 64 % пациентов с генотипом *GG*: на 5-6 мм – в 23,08 % случаев, на 7-9 мм так же у 23,08 % и 10-22 мм у 17,95 % пациентов.

Таблица 4.30 – Распределение больных II группы по КТ-категориям смещения срединных структур головного мозга в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

Смещение срединных структур головного мозга, мм	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=39	<i>GC</i> n=21	<i>CC</i> n=2	<i>GG</i> n=39	<i>GC</i> n=21	<i>CC</i> n=2
0	0 (0 %)	6 (28,57 %)	1 (50 %)	1 (2,56 %)	3 (14,29 %)	2 (100 %)
3-4	15 (38,46 %)	12 (57,14 %)	1 (50 %)	13 (33,33 %)	13 (61,90 %)	0 (0 %)
5-6	9 (23,08 %)	2 (9,25 %)	0 (0 %)	9 (23,08 %)	5 (23,81 %)	0 (0 %)
7-9	8 (20,51 %)	1 (4,76 %)	0 (0 %)	9 (23,08 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
10-22	7 (17,95 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (17,95 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	$\chi^2=22,22; p=0,004$			$\chi^2=32,79; p<0,001$		

У носителей *GC* генотипа проявления дислокационных изменений были менее выраженным: смещение срединных структур мозга на 3-4 мм выявляли у 61,9 %, на 5-6 мм у 23,81 %. У больных с минорным генотипом *CC* признаки смещения срединных структур мозга и вовсе отсутствовали.

Распределение пациентов по признаку наличия/отсутствия перифокального отека головного мозга в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6* представлено в таблице 4.31. Влияние полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* на распределение пациентов с развитием или отсутствием перифокального отека мозга в I группе в периоде А не было установлено

($\chi^2=2,53$; $p=0,282$). В периоде Б показано достоверное отсутствие перифокального отека головного мозга для всех генотипов *rs1800795* гена *IL6* ($\chi^2=50,78$; $p<0,001$).

Таблица 4.31 – Распределение пациентов по признаку наличия/отсутствия перифокального отека головного мозга в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

I группа						
Пери-фокальный отек	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=88	<i>GC</i> n=80	<i>CC</i> n=16	<i>GG</i> n=88	<i>GC</i> n=80	<i>CC</i> n=16
Есть	86 (97,73 %)	74 (92,50 %)	15 (93,75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Нет	2 (2,27 %)	6 (7,50 %)	1 (6,25 %)	88 (100 %)	80 (100 %)	16 (100 %)
	$\chi^2=2,53$; $p=0,282$			$\chi^2=50,78$; $p<0,001$		
II группа						
Пери-фокальный отек	Период А			Период Б		
	<i>GG</i> n=39	<i>GC</i> n=21	<i>CC</i> n=2	<i>GG</i> n=39	<i>GC</i> n=21	<i>CC</i> n=2
Есть	38 (97,44 %)	20 (95,24 %)	0 (0 %)	39 (100 %)	21 (100 %)	0 (0 %)
Нет	1 (2,56 %)	2 (4,76 %)	2 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
	$\chi^2=24,78$; $p<0,001$			$\chi^2=62,00$; $p<0,001$		

Во II группе больных с ХСГ установлено статистически достоверное влияние полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* на распределение больных с перифокальным отеком головного мозга для периодов А и Б ($\chi^2=24,78$; $p<0,001$ $\chi^2=50,78$; $p<0,001$, соответственно). В периоде А перифокальный отек обнаруживали у 97,44 % больных среди носителей предкового *GG* генотипа, для сравнения – среди носителей *GC* генотипа перифокальный отек выявляли у 95,24 %, а у носителей *CC* генотипа осложнение в виде перифокального отека головного мозга вообще отсутствовало. Аналогичным

образом, в периоде Б у пациентов с генотипами (*GG* и *GC*), содержащими *G*-аллель, обнаруживали в 100 % случаев развитие перифокального отека. И, напротив, у всех больных с минорным *CC* генотипом отмечали отсутствие перифокального отека головного мозга вокруг ХСГ.

Влияние полиморфизма *rs1800795* гена *IL6* на содержание в крови больных биомаркеров представлено в таблице 4.32.

Таблица 4.32 – Содержание в крови больных с ХСГ биомаркеров в зависимости от генотипов *rs1800795* гена *IL6*

Показатель	Генотип	I группа		II группа	
		А	Б	А	Б
S100В, нг/мл	<i>GG</i>	106,7 (71,1-132,7)	102,2 (53,7-135,1)	118,7 (89,0-147,4)	165,4 (143,6-171,2)
	<i>GC</i>	102,8 (54,5-113,8)	91,7 (40,8-114,5)	96,5 (51,5-141,6)	124,6 (80,6-168,5)
	<i>CC</i>	91,3 (56,1-119,7)	73,3 (42,3-121,9)	71,5 (67,4-114,3)	113,6 (97,1-163,1)
		<i>H</i> =7,69; <i>p</i> =0,021	<i>H</i> =7,68; <i>p</i> =0,021	<i>H</i> =10,40; <i>p</i> =0,005	<i>H</i> =10,40; <i>p</i> =0,005
HIF-1α, пг/мл	<i>GG</i>	660 (442-794)	687 (386-857)	767 (642-935)	1138 (1083-1196)
	<i>GC</i>	620 (380-683)	637 (245-738)	665 (431-898)	1091 (1005-1177)
	<i>CC</i>	546 (383-699)	548 (252-768)	553 (463-743)	1058 (1013-1122)
		<i>H</i> =7,69; <i>p</i> =0,021	<i>H</i> =7,70; <i>p</i> =0,021	<i>H</i> =10,40; <i>p</i> =0,005	<i>H</i> =10,40; <i>p</i> =0,005

Анализ содержания в крови больных с ХСГ нейроспецифического маркера S100В показал, что при его существенном повышении в целом в каждой группе, наибольшие значения статистически достоверно определялись у носителей *GG* генотипа, что указывало на усиление повреждающего действия провоспалительного цитокина *IL6* на нейроглиальные структурные элементы ($p < 0,05$).

Влияние генотипов *rs1800795* гена *IL6* на содержание в крови биомаркера *НIF-1 α* выявлено для I группы в периоде А ($H=7,69$; $p=0,021$) и периоде Б ($H=7,7$; $p=0,021$), а также для II группы в периоде А и Б ($H=10,4$; $p=0,005$). При это уровень *НIF-1 α* был существенно выше при наличии предкового *GG* генотипа в сравнении с минорным *CC* генотипом. Экспрессия провоспалительного цитокина *IL6* обусловленная наличием предкового *GG* генотипа приводила к развитию общей патогенетической закономерности формирования ХСГ и рецидивирования.

Таким образом, представленные в настоящей главе данные демонстрируют важнейшую роль проанализированных генетических полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* в развитии и прогрессировании ХСГ. Установлена связь аллельного полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* с развитием заболевания ($\chi^2=5,30$; $p=0,021$). Наличие в генотипе минорной аллели *C* увеличивало шансы развития ХСГ в 1,62 раза (ОШ=1,617; 95 % ДИ 1,072 - 2,438) и сопряженную с ним утрату протективных свойств предковой аллели *G* (ОШ=0,62; 95 % ДИ 0,41-0,93). Наличие генотипа *CC* способствовало ускоренному развитию ХСГ с увеличением объема гематомы, что вызывало негативное влияние масс-эффекта: на усиление нейродефицита, оцененного с помощью шкал MGS ($H=16,04$; $p<0,001$) и NOS-TBI ($H=13,98$; $p<0,001$), угнетение когнитивных функций с появлением предметных нарушений и деменции легкой степени по шкале MoCA ($H=7,77$; $p=0,021$), прогрессирование тревожно-депрессивных расстройств, особенно, при рецидивирующих вариантах до 12 (9-21) баллов ($H=9,03$; $p=0,011$), также и содержание биомаркеров S100B и *НIF-1 α* увеличивалось у носителей генотипа *CC*. Гетероденсивный тип ХСГ, преобладал у больных с *CC* генотипом. Увеличенная продукция васкулогенного регулятора VEGF сопровождалась постоянным поступлением крови в виде наслоения на более плотные участки содержимого гематомы с появлением КТ-признаков гетероденсивности.

Смещение срединных структур головного мозга от 5-6 мм до 10-22 мм значительным образом увеличивалось у носителей *CC* генотипа, свидетельствуя о тяжелом дислокационном повреждении мозговых структур как при отсутствии рецидивов ХСГ, так и их наличии. Наличие *C* аллели в генотипах *GC* и *CC* вызывало развитие перифокального отека и дисфункции мозга.

Наличие минорного *CC* генотипа способствует большей экспрессии VEGF, т.е., усилению пролиферации капилляров мембран, ведущего к повышенному кровоизлиянию в полость ХСГ, и как следствие, развитие собственно патологических реакций со структурно-функциональными нарушениями головного мозга.

Сравнение частот аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* в группе контроля и II группе позволило установить связь с развитием рецидивов ($\chi^2=4,55$; $p=0,033$) с увеличением риска развития рецидивов в 1,72 раза (ОШ=1,716; 95 % ДИ 1,044-2,819) при увеличении аллели *5G*, сопряженной со снижением синтеза *PAI-1* и усилением фибринолитической активности. У больных II группы по сравнению с I группой было установлено увеличение частоты предковой *5G*-аллели ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$), подтверждающее влияние *5G*-аллельного полиморфизма на развитие рецидивов. Предковая *5G*-аллель повышала риск развития рецидивов ХСГ в 1,53 раза (ОШ=1,527; 95 % ДИ 1,013-2,301), а минорная *4G*-аллель – снижала (ОШ=0,655; 95 % ДИ 0,435-0,988). Таким образом, генетическим фактором развития рецидивов ХСГ являлась *5G*-аллель генетического полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1*, сопряженная с активацией реакции гиперфибринолиза и повышенного риска кровотечения в полости гематомы.

Наличие генотипа *5G/5G* способствовало более быстрому формированию ХСГ при развитии рецидивов. Предковый генотип *5G/5G* выявлялся у больных с резким увеличением объема гематом, прогрессирующим неврологических нарушений, когнитивных, тревожно-

депрессивных расстройств и увеличением маркеров гипоксического повреждения нервной ткани при формировании ХСГ ($p < 0,001$). Выраженное смещение срединных структур мозга под влиянием масс-эффекта гематомы от 5-6 мм до 10-22 мм и формирование перифокального отека головного мозга выявлялись у практически всех носителей *5G/5G* генотипа I и II групп (для всех случаев, $p < 0,05$), свидетельствуя о патогенном влиянии *5G/5G* генотипа на развитие ХСГ.

Анализ распределения генотипов *rs1800795* гена *IL6* между больными с ХСГ показал наличие ассоциации с заболеванием ($\chi^2=7,53$; $p=0,023$). Увеличение частоты генотипа *GG* у больных с ХСГ ($\chi^2=4,19$; $p=0,04$), повышало шансы развития заболевания почти в 2 раза (ОШ=1,79; 95 % ДИ 1,02-3,15).

Анализ частот распределения аллелей *rs1800795* гена *IL6* установил наличие связи с заболеванием ($\chi^2=6,91$; $p=0,009$); между контрольной группой и больными I и II групп ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$ и $\chi^2=10,76$; $p=0,001$, соответственно); между I и II группами больных ($\chi^2=4,11$; $p=0,043$). Шанс развития ХСГ с рецидивирующим течением возрастал более чем в 2,5 раза (ОШ=2,51; 95 % ДИ 1,44-4,38) при увеличении частоты аллели *G* и снижении частоты аллели *C*. Скорость развития и объем ХСГ были увеличены у больных с *GG* генотипом ($p < 0,001$). При развитии рецидивов ХСГ когнитивные и психо-эмоциональные функции имели более выраженную степень нарушений при *GG* генотипе, Наличие *GG* генотипа приводило к более выраженному смещению срединных структур мозга в обеих группах, развитию перифокального отека, особенно при рецидивах ХСГ, и увеличению синтеза нейроспецифических биомаркеров ($p < 0,05$). Установленные ассоциации генотипа *GG* с развитием и рецидивированием ХСГ указывали на патогенетическую роль провоспалительного цитокина ИЛ-6, синтез которого регулируется геном *IL6*, участвующего в формировании реакций местного воспаления в ХСГ, способствующих инициации

прогрессирования и рецидивирования заболевания.

4.4. Прогнозирование развития и рецидивирования хронических субдуральных гематом

Математическое моделирование в медицинских исследованиях, дает возможность исследовать роль факторных признаков в развитии заболевания и его клинических особенностей и разработать на этой основе прогностические алгоритмы пригодные для практического использования.

Результаты проведенного исследования подтвердили наличие ассоциативной связи между полиморфными генотипами генов *VEGFA*, *PAI-1* и *IL6*, играющих важную роль в патогенезе ХСГ, регулируя процессы неоангиогенеза, фибринолиза и воспаления в области гематомы. На этом основании, казалось целесообразным разработать математические модели для прогнозирования риска развития и рецидивирования ХСГ, в основе которых будут использованы результаты генотипирования пациентов. Высокая точность и долгосрочная актуальность прогнозов, основанных на молекулярно-генетических данных, обусловлена стабильностью и неизменностью генотипа в течение жизни индивидуума.

Для построения модели прогноза риска развития ХСГ использована технология многофакторной логистической регрессии. В анализ включены данные пациентов I и II групп (246 больных), объединенных признаком наличия ХСГ и пациентов контрольной группы (65 больных), у которых в результате ЧМТ ХСГ не развивалась. Признак наличия ХСГ был использован в качестве результирующей переменной регрессии. При наличии у пациента ХСГ переменной присваивали индикаторное значение 1, а при отсутствии - 0. Последнее значение принято в качестве ведущего. Выбор факторных признаков регрессии был продиктован с одной стороны практической целесообразностью, заключающейся в том, что такой прогноз имеет смысл

рассчитывать в дооперационном периоде, когда другие клинико-лабораторные данные еще не могут дать информацию о возможных вариантах дальнейшего течения заболевания. Во-вторых, использовать наиболее стабильные показатели, которые не будут меняться при прогрессировании заболевания.

Руководствуясь вышеизложенным, в процедуру отбора предикторов для регрессионной модели прогноза риска развития ХСГ были включены переменные, которые могли быть получены у пациентов после ЧМТ на этапе, предшествующем оперативному лечению и которые оставались неизменными к моменту первичного обращения за медицинской помощью. К ним были отнесены возраст, пол и данные генотипирования. Категориальные показатели генотипирования конвертировали в индикаторные (табл. 4.33).

Таблица 4.33 – Соответствие категориальных переменных индикаторным значениям, используемых в регрессионном анализе

Показатель	Название переменной	Категориальное значение	Индикаторное значение
rs2010963 гена VEGFA	VEGFA	GG	101
		GC	102
		CC	103
rs1799768 гена PAI-1	PAI-1	4G4G	101
		4G5G	102
		5G5G	103
rs1800795 гена IL6	IL6	GG	101
		GC	102
		CC	103
Половая принадлежность	ПОЛ	М	101
		Ж	102

Количественная переменная «возраст» использована в своем номинальном значении.

Статистическая значимость независимых переменных, включенных в регрессионный анализ, приведена в таблице 4.34.

Таблица 4.34 – Независимые переменные, включенные в модель и исключенные из модели прогнозирования вероятности развития ХСГ и их статистическая характеристика

Независимые переменные	β	$\pm SE$	95 % ДИ	Wald	p
Принятые в качестве предикторов регрессионного уравнения					
Возраст	0,045	0,013	0,018-0,071	11,00	<0,001
VEGFA	0,612	0,168	0,282-0,941	13,27	<0,001
IL6	-0,623	0,168	-(0,952-0,293)	13,74	<0,001
Не прошедшие процедуру отбора					
Пол	0,182	0,370	-0,543-0,908	0,24	0,623
РАI-1	-0,114	0,253	-0,609-0,381	0,20	0,653
Постоянная	-0,297	49,888	-98,076-97,482	<0,001	0,995

Примечание: β – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал для коэффициента регрессии; Wald – статистика Вальда; p – значимость различий с нулевой гипотезой.

Основываясь на результатах анализа Wald-статистики и интервальных характеристик β -коэффициентов, рассчитанных для каждого факторного признака в качестве предикторов для разрабатываемой регрессионной модели, были отобраны следующие переменные: генотип rs2010963 гена VEGFA (индикаторное значение VEGFA); генотип rs1800795 гена IL6

(индикаторное значение IL6) и «Возраст» (номинальное значение), отличие, которых от нулевой гипотезы было статистически значимым.

Расчет удельного веса эффективных предикторов по степени их влияния на зависимую переменную позволил расположить их в ряд по убыванию следующим образом: наибольшее влияние оказывал генотип «IL6» (50,76 %), далее – генотип «VEGFA» (48,98 %) и наименьшее - «Возраст» (0,26 %). При этом значение результирующей переменной регрессии было выше у пациентов при наличии в их генотипах аллелей риска: для rs2010963 гена VEGFA аллели С и для rs1800795 гена IL6 аллели G, а также с увеличением возраста больных.

Принимая во внимание результаты регрессионного анализа в качестве математического выражения разработанной модели прогноза вероятности развития ХСГ может быть использована формула в следующей редакции:

$$P(\text{хсг}) = 1 / (1 + e^{-(0,045 \times B + 0,612 \times \text{VEGFA} - 0,623 \times \text{IL6})}),$$

где: $P(\text{хсг})$ – вероятность развития ХСГ; B – возраст пациента; VEGFA – индикаторное значение для генотипа rs2010963 гена VEGFA: GG = 101; GC = 102; CC=103; IL6 - индикаторное значение для генотипа rs1800795 гена IL6: GG = 101; GC = 102; CC = 103.

Показатели характеризующие общую эффективность модели, отражающие соответствие рассчитанных данных фактическим свидетельствовали об удовлетворительном качестве математического прогноза: $-2 \cdot \log(\text{Likelihood}) = 292,59$; $\chi^2 = 28,91$ ($p < 0,001$); критерий согласия Хосмера-Лемешева: $\chi^2 = 12,17$ ($p = 0,144$). Оценку операционных свойств разработанной модели осуществляли при помощи анализа ROC-диаграммы (рис. 4.1). В разработанной математической модели показатель $\text{AUC} = 0,792 \pm 0,038$, при 95 % ДИ 0,692-0,814 и уровне статистической значимости различия с нулевой гипотезой $p < 0,001$ соответствовал удовлетворительному качеству прогноза.

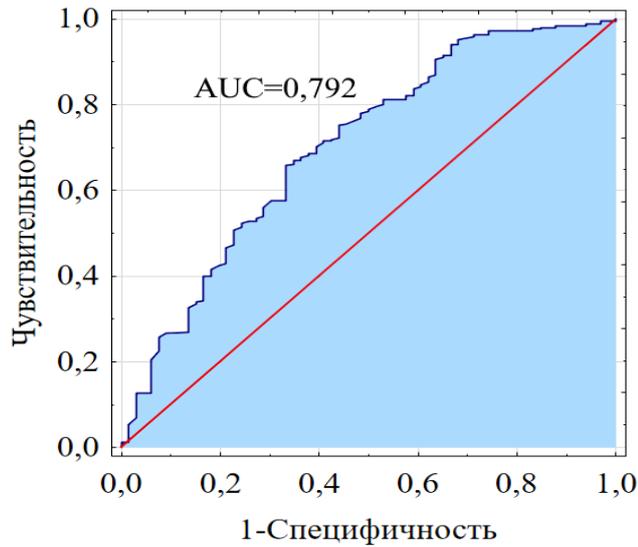


Рисунок. 4.1. ROC-диаграмма модели прогноза вероятности развития ХСГ. Заштрихованная область - площадь под ROC-диаграммой (AUC); Диагональная линия соответствует нулевой гипотезе модели (AUC=0,5).

Оценку дискриминирующей способности математической модели выполняли на основе анализа таблицы классификации (табл. 4.35). Результаты представлены в зависимости от величины точки отсечения.

Таблица 4.35 – Классификация спрогнозированных и фактических данных по принадлежности к категориям вероятности прогноза ХСГ

Cut-off	Фактически		Прогноз		Показатели		
	Категория	n	ХСГ+	ХСГ-	Чувств.	Специф.	Точность
0,500	ХСГ+	246	221	25	89,8 %	43,1 %	80,1 %
	ХСГ-	65	37	28			
0,734	ХСГ+	246	197	49	80,1 %	64,6 %	76,8 %
	ХСГ-	65	23	42			

Примечание: жирным шрифтом выделены результаты, соответствующие правильной классификации

При анализе результатов классификации при разделении позитивных и

негативных результатов прогноза в стандартной точке отсечения ($\text{Cut-off}=0,5$) было установлено, что количество пациентов с прогнозируемым развитием ХСГ совпадало с реальными результатами в 89,8 %. В тоже время безошибочный прогноз отсутствия у пациентов ХСГ был возможен лишь в 43,1 % случаев, что даже при высокой общей результативности прогноза, составляющей 80,1 % при $\text{ОШ}=6,68$; 95 % ДИ 3,52-112,71 и $p<0,001$ не может соответствовать требованиям клинической практики.

Принимая во внимание удовлетворительные операционные характеристики модели в целом была предпринята попытка нахождения оптимальной точки отсечения, при которой результаты классификации результатов прогноза будут отличаться в лучшую сторону. Результаты поиска отображены на частотно-вероятностной диаграмме (рис. 4.2). При этом в качестве оптимального было принято значение $\text{Cut-off}=0,734$, выше которого все значения расчетной вероятности соответствовали позитивному прогнозу.

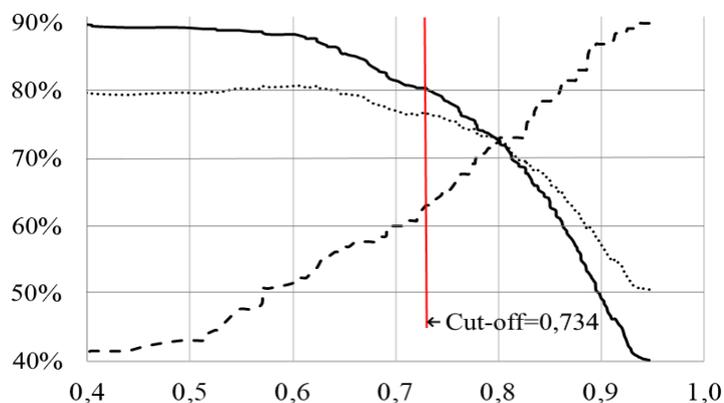


Рисунок – 4.2. Фрагмент диаграммы зависимости чувствительности, специфичности и точности от вероятности развития ХСГ.

Непрерывной линией изображена диаграмма чувствительности, пунктиром – специфичности, точечным пунктиром – точности. По вертикальной оси отложена частота в %, по горизонтальной – значение вероятности. Вертикальная линия с обозначением $\text{Cut-off}=0,734$ соответствует точке отсечения, принятой в качестве оптимальной.

Классификационные свойства модели с выбранной в качестве

оптимальной точкой отсечения представлены в нижней части табл. 4.35. Выявляемость пациентов с прогнозируемым развитием ХСГ несколько уменьшилось – до 80,1 % от фактического значения. При этом правильный прогноз случаев с отсутствием риска развития ХСГ удалось повысить до 64,6 %. Не смотря на небольшое снижение общей точности модели до 76,8 % при увеличении ОШ до 7,34 (95 % ДИ=4,04-13,34; $p < 0,001$) дискриминационные свойства модели с величиной Cut-off=0,734 могут считаться удовлетворительными и пригодными к практическому использованию.

Прогноз рецидивирования ХСГ имеет большой практический интерес, поскольку, как было показано в нашей работе, повторное развитие гематомы сопровождается значительным прогрессированием клинических и лабораторных показателей заболевания. Для построения модели прогноза вероятности развития ХСГ использованы данные пациентов I группы (184 человека), у которых рецидивы ХСГ в послеоперационном периоде не развивались при сроках наблюдения до 3 месяцев и II группы (62 человека) с рецидивированием заболевания. Признак наличия или отсутствия рецидива использован в качестве результирующей переменной регрессии. При наличии рецидива переменной присваивали индикаторное значение 1, а при стабильном течении заболевания – 0. Последнее значение принято в качестве опорного. Выбор факторных признаков для включения их в регрессионный анализ был осуществлен с учетом следующих предпосылок. Прогнозирование риска рецидивирования ХСГ необходимо для правильного построения лечебной тактики после первичного удаления гематомы. Стабильными клинико-лабораторными показателями, которые могут быть получены от пациентов в этот период времени и которые, что важно, не будут меняться в дальнейшем, являются возраст, половая принадлежность, период времени от ЧМТ до операции, объем гематомы, а также данные генотипирования. Указанные переменные были включены в процедуру

отбора предикторов регрессионной модели. Предварительно категориальные переменные конвертировали в индикаторные в соответствии с табл. 4.33. Количественные переменные использованы в номинальных значениях. Статистическая значимость независимых переменных, включенных в регрессионный анализ, приведена в таблице 4.36.

Таблица 4.36 – Независимые переменные, включенные в модель и исключенные из модели прогнозирования риска рецидивирования ХСГ и их статистическая характеристика

Независимые переменные	β	\pm SE	95 % ДИ	Wald	p
Принятые в качестве предикторов регрессионного уравнения					
Возраст	0,125	0,022	0,083-0,169	32,85	<0,001
Период времени от ЧМТ до операции	-0,016	0,007	-(0,030-0,001)	4,66	0,031
РАI-1	0,789	0,224	0,350-1,229	12,40	<0,001
IL6	-0,869	0,225	-(1,311-0,427)	14,87	<0,001
Не прошедшие процедуру отбора					
Пол	-0,034	0,454	-0,925-0,857	0,24	0,623
Объем гематомы при 1-м обращении	0,020	0,012	-0,004-0,044	2,74	0,098
VEGFA	-0,514	0,494	-1,482-0,453	1,08	0,298
Постоянная	202,441	103,264	-0,106-402,876	3,89	0,052

Примечания: β – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал для коэффициента регрессии; Wald – статистика Вальда; p – значимость различий с нулевой гипотезой.

На основании анализа Wald-статистики и интервальных параметров β -коэффициентов рассчитанных для каждого факторного признака в качестве

предикторов регрессионной модели были отобраны следующие переменные: индикаторные значения для генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* и *rs1800795* гена *IL6*, номинальные значения для «Возраста» и «Периода времени от ЧМТ до операции», отличие, которых от нулевой гипотезы было статистически подтверждено. Для оценки степени влияния предикторов на зависимую переменную произведен расчет их удельного веса, на основании которого предикторы были расположены в ряд по убыванию следующим образом: наибольшее влияние оказывал генотип «*IL6*» (54,19 %), далее – генотип «*PAI-1*» (44,67 %) и «Возраст» (1,12 %) и наименьшее – «Период времени от ЧМТ до операции» (0,02 %).

Значение результирующей переменной регрессии было выше у пациентов при наличии в их генотипах аллелей риска: аллели *5G* для *rs1799768* гена *PAI-1* и аллели *G* для *rs1800795* гена *IL6*, а также с увеличением возраста больных и уменьшением периода времени между ЧМТ и операцией. Последний фактор обусловлен более быстрым нарастанием клинических признаков заболевания, заставивших обратиться за медицинской помощью у пациентов с рецидивами ХСГ. Математическое выражение разработанной модели для расчета прогноза риска рецидивирования ХСГ может быть представлено в виде формулы в следующей редакции:

$$\text{Рецидив}^+ = 1 / (1 + e^{-(0,125 \times B - 0,016 \times T + 0,789 \times PAI1 - 0,869 \times IL6)})$$

где: Рецидив⁺ – вероятность рецидивирования ХСГ; *B* – возраст пациента; *T* – период времени, прошедший от ЧМТ до операции, сутки; *PAI-1* – индикаторное значение для генотипа *rs1799768* гена *PAI-1*: *4G4G* = 101; *4G5G* = 102; *5G5G* = 103; *IL6* – индикаторное значение для генотипа *rs1800795* гена *IL6*: *GG* = 101; *GC* = 102; *CC* = 103.

Об удовлетворительном качестве математического прогноза свидетельствуют показатели, характеризующие общую эффективность

модели: $-2 \cdot \log(\text{Likelihood}) = 220,83$; $\chi^2 = 56,93$ ($p < 0,001$) критерий согласия Хосмера-Лемешева: $\chi^2 = 9,55$ ($p = 0,298$).

Для оценки операционных свойств разработанной модели был проведен анализ ROC-диаграммы, которая представлена на рис. 4.3.

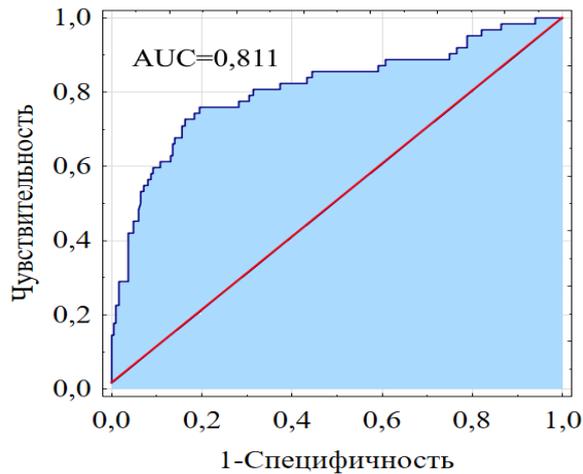


Рисунок 4.3. ROC-диаграмма модели прогноза риска рецидивирования ХСГ.

Заштрихованная область - площадь под ROC-диаграммой (AUC); Диагональная линия соответствует нулевой гипотезе модели (AUC=0,5).

В разработанной модели показатель $AUC = 0,811 \pm 0,035$, при 95 % ДИ 0,769-0,868 и уровне статистической значимости различия с нулевой гипотезой $p < 0,001$, что соответствует удовлетворительному качеству модели.

Оценку дискриминирующей способности модели провели на основе анализа таблицы классификации (табл. 4.37). Анализ результатов классификации результатов прогноза при использовании стандартной точки отсечения ($\text{Cut-off} = 0,5$) показал, что количество пациентов с прогнозом риска рецидивирования ХСГ совпадало с реальными результатами только в 50,0 %, что даже при высокой результативности прогнозирования стабильного течения послеоперационного периода, составляющей 87,5 % не может удовлетворять требованиям клинической практики. Общая предсказательная способность модели, рассчитанная по показателю точности составляла 78,0 % при ОШ=7,00; 95 % ДИ 3,61-13,57; $p < 0,001$.

Таблица 4.37 – Классификация спрогнозированных и фактических данных по принадлежности к категориям вероятности прогноза ХСГ

Cut-off	Фактически		Прогноз		Показатели		
	Категория	n	Рецидив +	Рецидив–	Чувств.	Специф.	Точность
0,500	Рецидив+	62	31	31	50,0 %	87,5 %	78,0 %
	Рецидив–	184	23	161			
0,305	Рецидив+	62	48	24	77,4 %	80,4 %	79,7 %
	Рецидив–	184	36	148			

Примечание – жирным шрифтом выделены результаты, соответствующие правильной классификации.

Удовлетворительные операционные характеристики модели, представленные на рис. 4.3, послужили основанием для изменения параметров точки отсечения модели. Результаты поиска отображены на частотно-вероятностной диаграмме (рис. 4.4). При этом в качестве оптимального решения было принято значение Cut-off=0,347. Все значения рассчитанной вероятности выше 0,347 соответствовали прогнозу рецидивирования ХСГ.

Классификационные свойства модели с выбранной в качестве оптимальной точкой отсечения позитивного и негативного прогнозов представлены в таблице 4.37. Количество пациентов с прогнозируемым развитием рецидивов ХСГ возросло до 77,4 % от их фактического количества. Выявляемость больных, у которых риск рецидивирования заболевания несколько снизилась – до 80,4 %. При этом общая точность модели увеличилась до 79,7 % (ОШ=12,85; 95 % ДИ=6,81-24,24; $p<0,001$). Указанные данные могут охарактеризовать информационные свойства разработанной модели, как удовлетворительные и пригодные к

практическому использованию.

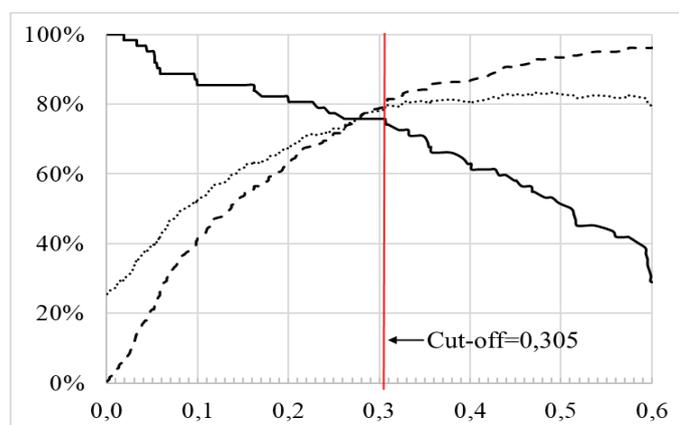


Рисунок. 4.4. – Фрагмент диаграммы зависимости чувствительности, специфичности и точности от вероятности развития ХСГ.

Непрерывной линией изображена диаграмма чувствительности, пунктиром – специфичности, точечным пунктиром – точности. По вертикальной оси отложена частота в %, по горизонтальной – значение вероятности. Вертикальная линия с обозначением Cut-off=0,305 соответствует точке отсечения, принятой в качестве оптимальной.

В целях упрощения расчетов по разработанным уравнениям регрессии в условиях практического здравоохранения, предусмотрена подготовка калькулятора для расчета рисков развития и рецидивирования ХСГ на стандартной платформе Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA). Данный программный продукт может быть установлен на персональный компьютер рабочего места или мобильное устройство медицинского работника. После введения необходимой информации оператор получает значение прогнозируемого риска течения заболевания.

Разработаны математические модели прогноза риска развития и рецидивирования ХСГ, которые включали в качестве предикторов данные генотипирования и клинического обследования пациентов. Расчет вероятности развития ХСГ зависел на 50,76 % от генотипа *rs2010963* гена *VEGFA*, на 48,98 % от генотипа *rs1800795* гена *IL6* и на 0,26 % от возраста пациентов. При этом вероятность развития ХСГ была выше у пациентов при

наличии в генотипах *rs2010963* гена *VEGFA* и *rs1800795* гена *IL6* аллелей риска – *C* и *G*, соответственно, а также с увеличением возраста больных. Установлено, что при значениях вероятности более 0,734 разработанная модель имела следующие характеристики: чувствительность – 80,1 %, специфичность – 84,6 % и общая точность прогноза развития ХСГ – 76,8 % (ОШ 7,34 95 % ДИ=4,04-13,34; $p<0,001$).

Вероятность развития рецидивов ХСГ зависела на 54,19 % от генотипа *rs1800795* гена *IL6*, на 44,67 % от генотипа *rs1799768* гена *PAI-1*, на 1,12 % от возраста пациентов и на 0,02 % от длительности периода времени, прошедшего от получения ЧМТ до операции. Риск рецидивирования был выше у пациентов при наличии в генотипе *rs1799768* гена *PAI-1* аллели *5G* и в генотипе *rs1800795* гена *IL6* аллели *G*, а также с увеличением возраста больных и уменьшением периода времени от ЧМТ до нарастания клинических признаков заболевания, заставивших обратиться за медицинской помощью. При значениях вероятности выше 0,347 модель позволила прогнозировать риск развития рецидивов ХСГ с чувствительностью 77,4 %, специфичностью 80,4 % и общей точностью безошибочного прогноза 79,7 % (ОШ=12,85; 95 % ДИ=6,81-24,24; $p<0,001$).

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Развитие ХСГ является проявлением формирующегося внутричерепного кровоизлияния, которое располагается между твердой и арахноидальной мозговыми оболочками с характерной ограничительной капсулой. Развитию ХСГ, в определенной степени, предшествует легкая ЧМТ, на которую не обращают внимание в момент травмы, а как минимум через 3 недели и позже появляются симптомы ХСГ, обусловленные местной или общей компрессией с дислокацией головного мозга. Клинические признаки ХСГ не имеют специфичности и проявляются в виде деменции, психозов, инсультов, транзиторных ишемических атак, инсультов, менингоэнцефалитов, эпилепсии, что приводит к несвоевременной диагностике ХСГ и прогрессированию клинико-неврологических расстройств. В основе формирования ХСГ рассматриваются патогенетические механизмы, связанные с развитием окружающей гематому васкуляризированной капсулы с хрупкими тонкими сосудами и активным местным гиперфибринолизом с разжижением кровяных сгустков и одновременным постоянным поступлением крови в полость гематомы через вновь образующиеся сосуды капсулы. Очевидно, что ХСГ является мультифакториальным заболеванием, и его развитие обусловлено взаимодействием нескольких факторов, в том числе, травматических и наследственных факторов, участвующих в реализации механизмов ангиогенеза, воспаления и гемостаза. Изучение клинико-патофизиологических аспектов ХСГ и определение закономерностей ее развития возможно при анализе взаимосвязи клинических признаков и генетических факторов, связанных с патогенезом заболевания. Клинико-генетические исследования являются современными и эффективными для персонализированной диагностики, лечения и прогноза заболевания и его осложнений.

Накоплено большое количество данных о роли воспаления, ангиогенеза и факторов фибринолиза в патогенезе ХСГ. Однако, не исследованы генетические полиморфизмы генов указанных факторов и их ассоциации с клиническими проявлениями ХСГ. Данных по изучению в области генетической предрасположенности развития ХСГ, а также рецидивирования ХСГ нами не было найдено. До настоящего времени не удалось создать эффективные модели прогнозирования риска развития ХСГ и риска развития рецидивов, что затрудняет раннюю диагностику и эффективную профилактику данного заболевания. Это послужило целью данного исследования с определением роли генов, кодирующих факторы ангиогенеза, воспаления и фибринолиза в развитии и прогнозировании ХСГ.

Основным методом лечения ХСГ являлся хирургический с наложением двух фрезевых отверстий с орошением теплым физиологическим раствором и дренированием полости гематомы в течение 48-72-х часов. Наиболее частым осложнением данного вида лечения является развитие рецидивов, что составляет от 20 до 33 % по данным [49, 57, 59, 94].

Основываясь на исследовании клинико-патофизиологических особенностей течения ХСГ и генетических полиморфизмов генов, ответственных за регуляцию синтеза васкулоэндотелиального фактора роста, провоспалительного цитокина и ингибитора активатора плазминогена, были установлены ассоциации с развитием ХСГ и рецидивов. Создана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие рецидивирующего течения ХСГ для тщательного наблюдения и проведения профилактических мероприятий при проведении оперативного вмешательства.

В исследование были включены 246 больных с ХСГ, которым проводили малоинвазивную операцию с наложением двух фрезевых отверстий и дренированием с орошением полости гематомы. В зависимости от появления рецидивов ХСГ после операции выделяли 2 группы: I группа

без рецидивов (184 пациента) и II группа с развитием рецидивов (62 пациента). Пациентам обеих групп при первичном обращении до операции (период А) проводили неврологический осмотр, клинические, нейропсихологические и нейровизуализационные исследования. После операции при вторичном обращении (период Б) также проводили осмотр и обследование больных. В I группе больных обследование проводили через 4 месяца после операции, а у больных II группы при появлении клинических признаков рецидива ХСГ в течение 120-ти дней после операции. По степени тяжести ЧМТ, в основном, имела легкую и реже среднюю степень тяжести. Большинство больных имели анамнестические данные на «незначительную» ЧМТ. Больные с ХСГ наиболее часто (95 % случаев) предъявляли жалобы на головную боль. Головная боль, в большинстве случаев, была локализованной, имела постоянный характер и медленно прогрессирующее течение. Также больные отмечали повышенную утомляемость, нарушение сна, ухудшение внимания, головокружение, замедленность и нечеткость походки, слабость в конечностях, появление эпилептических приступов. Следует сказать, что именно эти жалобы пациенты называли чаще всего во время осмотра. Пациенты II группы в периоде Б отмечали наличие головной боли по характеру и интенсивности сходной с периодом до начала лечения.

Исследования когнитивных функций с помощью шкалы МоСА позволили определить у 6,45-7,1 % больных ХСГ до операции отсутствие КН (26-30 баллов), у 65,76-66,13 % – УКН (22-25 баллов) и у 27,3 % – ДЛСВ (19-21 балл), что отражало наличие однородных изменений когнитивных функций в обеих группах до операции ($p=0,970$) с преобладанием УКН, проявляющееся в виде нарушений зрительно-конструктивных навыков, внимания, памяти. После операции при отсутствии рецидивов количество больных без КН увеличилось в 7 раз, снижалось число пациентов с УКН в 1,5 раза, с ДЛСВ в 8,5 раза ($p<0,001$), что указывало на обратимый характер когнитивной дисфункции. Развитие рецидивов во II группе больных имело

более тяжелую степень КН и выражалось в увеличении количества больных с ДЛСВ в 1,7 раза, снижении больных с УКН в 1,3 раза и с отсутствием КН в 4 раза ($p=0,034$). Количество суммарных баллов МоСА-теста было достоверно увеличено ($Z=-9,85$; $p<0,001$) после операции в I группе в периоде Б до 25 (24;26) баллов при сравнении с результатами до операции в I группе периода А – 23 (21;24) баллов. Во II группе суммарный балл МоСА-теста отличался значимым снижением с 23 (21;24) баллов в периоде А до 22 (20;22) баллов в периоде Б ($Z= 3,20$; $p=0,001$), свидетельствуя об усилении КН при рецидивах ХСГ. При сравнении межгрупповых различий суммарных баллов МоСА-теста значимые различия обнаружены между I и II группами в периодах Б ($Z=10,0$; $p<0,001$), подтверждая увеличение степени когнитивного дефицита у больных с рецидивами ХСГ после операции.

При исследовании психоэмоциональной сферы больных с ХСГ с помощью шкалы HADS были выявлены отсутствие ТДН (0-7 баллов), субклинические проявления тревоги/депрессии (СПТД) (8-10 баллов) и клинически выраженные тревога/депрессия (КВДТ) (11-28 балл). Сумма баллов теста HADS была достоверно снижена ($Z=10,30$; $p<0,001$) после операции пациентов с ХСГ в I группе в периоде Б до 4 (3;7) баллов при сравнении с результатами до операции в I группы в периоде А 7 (3;9) баллов. Во II группе больных с рецидивами ХСГ суммарный балл теста HADS отличался значимым увеличением с 7 (3;9) баллов во II группе периода А до 9 (8;19) баллов II группы периода Б ($Z=-6,73$; $p<0,001$), свидетельствуя о прогрессировании ТДН при развитии рецидивов ХСГ. Сравнение межгрупповых различий по тесту HADS обнаруживало достоверные различия между I и II группами в периодах Б ($Z= 8,08$; $p<0,001$), подтверждая усиление ТДН у больных с рецидивами ХСГ. Различия в распределении больных с ХСГ по степени тяжести ТДН между периодами А и Б в I и II группах являлись достоверными: $\chi^2=21,50$; $p<0,001$ и $\chi^2=26,83$; $p<0,001$, соответственно, что указывало на выраженную зависимость степени тяжести

ТДН в до- и послеоперационный периоды, наличия и отсутствия рецидивов ХСГ. Без проявлений тревоги/депрессии количество больных в I группе в периоде Б в сравнении с периодом А увеличивалось в 1,4 раза и снижалось в 5,42 раза во II группе в периоде Б в сравнении с периодом А. Во II группе в периоде Б количество больных без ТДН снижалось в 7,58 раза в сравнении с периодом Б I группы, свидетельствуя о прогрессировании психоэмоциональных расстройств при рецидиве ХСГ. С СПТД количество больных в I группе в периоде Б снижалось в 1,64 раза в сравнении с периодом А и, напротив, увеличивалось в 1,8 раза во II группе в периоде Б в сравнении с I группой в Б периоде и в 2,97 раза при сравнении с периодом А II группы ($\chi^2=33,07$; $p<0,001$). Количество больных с КВДТ уменьшалось в 3,43 в I группе в периоде Б в сравнении с периодом А, увеличивалось в 2,38 раза во II группе в периоде Б в сравнении с периодом Б I группы и в 8,1 раза во II группе в периоде Б в сравнении с периодом А ($\chi^2=35,20$; $p<0,001$).

При исследовании тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств по результатам тестов HADS и MoCA установлена существенная статистически значимая взаимосвязь между КН и ТДН с высокой обратной степенью корреляции как в I группе в периоде А ($\rho = -0,739$; $p<0,001$), так и во II группе в периоде А ($\rho = -0,740$; $p<0,001$), за счет снижения зрительно-конструктивных навыков (тест рисования часов), внимания, памяти (отсроченного воспроизведения), речевых функций, с появлением признаков тревоги/депрессии, что объяснимо достаточной однородностью клинического безрецидивного течения ХСГ в исследованных группах.

Симптомы депрессии и тревоги наряду с КН имеют достаточно выраженные проявления у больных с ХСГ, свидетельствуя о влиянии морфологических и нейрохимических факторов в реакции микроциркуляторного русла в примыкающей к ХСГ зоне коры головного мозга, называемой перифокальной, в результате местной и общей компрессии за счет субдурального кровоизлияния. При НПИ больных с ХСГ

выявленные КН и ТДН с различной степенью выраженности являлись важным диагностическим критерием состояния внутричерепной гипертензии, что может существенным образом влиять на выбор лечения, исход и прогноз заболевания.

Учитывая особенности течения ХСГ с полиморфизмом клинической манифестации, проявляющейся в виде: медленно прогрессирующего локального неврологического дефицита; повышения внутричерепного давления; инсультоподобного синдрома; транзиторных ишемических атак; синдрома, имитирующего хроническую недостаточность мозгового кровообращения [2, 9], При исследовании неврологического статуса пациентов с ХСГ с помощью шкалы MGS было обнаружено отсутствие признаков неврологических нарушений, соответствующее 0 баллов, и наличие неврологической симптоматики, составляющее от 1 до 3 баллов. В I группе больных достоверные различия в балльной оценке неврологических симптомов шкалы MGS между периодом А и периодом Б свидетельствовали о положительной динамике после оперативного лечения ($\chi^2=164,86$; $p<0,001$). Это выражалось в увеличении в 5 раз числа пациентов с отсутствием неврологического дефицита, увеличении в 1,7 раза пациентов с 1 баллом, при уменьшении в 10 раз числа больных с оценкой в 2 балла, характеризующей восстановление больных с более тяжелыми неврологическими расстройствами и сохранением легких остаточных проявлений ХСГ.

Статистически достоверные различия в количестве больных в А и Б периодах II группы отражали ухудшение неврологического состояния, а именно, уменьшение в 3,5 раза числа больных с отсутствием неврологических расстройств, уменьшение в 2 раза числа больных с 1 баллом по шкале MGS и увеличением количества больных с 2 и 3 баллами в периоде Б, что свидетельствовало о более тяжелых неврологических нарушениях при развитии рецидивов после оперативного лечения ХСГ. В периоде Б в I и II группах изменения неврологического статуса имели существенные различия

($\chi^2=152,70$; $p<0,001$) и характеризовались уменьшением числа людей с отсутствием неврологических нарушений, признаками легкого нейродефицита и увеличением числа больных с нарушением сознания в виде оглушения и ступора, гемипарезом и гемиплегией.

В I группе больных с ХСГ при сравнении суммарной оценки неврологического состояния по шкале MSG периодов А и Б показана положительная динамика степени выраженности неврологических расстройств с достоверным уменьшением с 2 (1-2) балла до 0 (0-1) баллов ($Z=10,04$; $p<0,001$). II группе в периоде А неврологический статус был оценен в 2 (1-2) балла, а в периоде Б наблюдалось достоверное увеличение степени неврологического дефицита с оценкой в 2 (2-2) балла ($Z=3,38$; $p<0,001$). Рецидивы ХСГ клинически проявлялись как адекватной реакцией на внешние раздражители, так и Сравнение результатов оценивания по шкале MSG между I и II группами в периоде Б показало достоверные различия ($Z= -10,14$; $p<0,001$) между больными с отсутствием и развитием рецидивов ХСГ.

NOS-TBI позволяла зафиксировать и стандартизировать степень неврологических изменений для динамического наблюдения за состоянием больного и течением болезни и оценивания результатов лечения. Выбор данной шкалы оценивания неврологического статуса был обусловлен особенностями течения ХСГ с полиморфизмом клинической манифестации, проявляющейся в виде: медленно прогрессирующего локального неврологического дефицита; повышения внутричерепного давления; инсультоподобного синдрома; транзиторных ишемических атак; синдрома, имитирующего хроническую недостаточность мозгового кровообращения [2, 9]. Тестированием с помощью шкалы NOS-TBI определено от 0 до 6 баллов в I группе больных, а во II группе сумма баллов увеличивалась до 8 ($p<0,001$). К наиболее часто встречающимся неврологическим нарушениям до операции относились: заторможенность при ответе на вопросы, нарушение слуха (28,26 %), обоняния (3,63 %), парез мимической мускулатуры (24,46-

27,72 %), нарушение двигательной (20,65-27,72 %) и чувствительной функции (15,76-21,74 %) в нижних конечностях, гемипарезы (16,86-23,91 %), атаксия, афазия, дизартрия. Сравнение периодов А и Б в I группе говорило о положительной динамике после оперативного лечения ($\chi^2=131,84$; $p<0,001$). Это выражалось в увеличении числа пациентов без неврологических нарушений (0 баллов) в 18 раз и уменьшении пациентов, имеющих от 2 до 6 баллов в 1,5-5 раз, что указывало на эффективность лечения и отсутствие осложнений. При тестировании больных ХСГ II группы обнаруживали некоторое ухудшение неврологического состояния у больных в периоде Б по сравнению с периодом А, наблюдалось увеличение количества пациентов с более выраженным нейродефицитом. На фоне развития рецидивов пациенты с отсутствием неврологических нарушений не выявлены, резко уменьшилось число больных с незначительными нарушениями, оцениваемыми в 1-2 балла, количество больных с 5-6 баллами по шкале NOS-TBI увеличивалось в 1,5-2 раза. У части больных – 4,84 % и 3,23 % в периоде Б были зарегистрированы 7 и 8 баллов, которые не регистрировали до операции, что указывало на более тяжелое состояние больных при рецидивировании ХСГ.

При сравнении количества пациентов в зависимости от оценки по шкале NOS-TBI на этапе первичного обращения в I и II группах достоверных различий не обнаружено ($\chi^2=7,66$; $p=0,2640$), что указывало на некоторую однородность неврологического состояния больных в исследуемых группах. Сравнение больных двух групп в периодах Б выявило статистически значимые различия, связанные с наличием и прогрессированием неврологического дефицита при рецидивировании ХСГ ($\chi^2=94,08$; $p<0,001$).

Сравнительный анализ динамики неврологических характеристик в I группе показал снижение суммарных баллов с 3 (2-4) баллов в периоде А до 0 (0-2) баллов в периоде Б ($Z=11,24$; $p<0,001$). II группе в периоде А неврологический статус по шкале NOS-TBI был оценен в 3 (2-4) балла, при обнаружении рецидивов ХСГ в периоде Б наблюдалось увеличение с

оценкой в 4 (3-5) балла ($Z=4,57$; $p<0,001$), что подтверждало сравнение данных шкалы между больными с отсутствием и наличием рецидивов ХСГ с достоверными различиями ($Z= -8,81$; $p<0,001$).

Данные, полученные на основании краткой шкалы оценивания MSG и развернутой шкалы оценки NOS-TBI, исследующих неврологический статус с помощью качественных характеристик, позволяют количественно оценить степень нарушений и регистрировать их изменения при динамическом наблюдении, что определяет высокую прикладную ценность этих методов при изучении клинико-патогенетических закономерностей ХСГ. Сравнение шкал MSG и NOS-TBI показало более высокий уровень диагностической значимости шкалы NOS-TBI ввиду большего количества выявляемых неврологических расстройств, отражающих нарушения черепно-мозговых нервов, двигательной функции, чувствительности и координаторной системы мозга, характерные для ХСГ. Как показано выше, наибольшие различия между тестами были выявлены при сопоставлении результатов внутригрупповых сравнений в группах пациентов с безрецидивным и рецидивирующим течением ХСГ. Проведенный регрессионный анализ установил, что оценка неврологических нарушений, которые ассоциированы с рецидивным и безрецидивным течением ХСГ на основе расширенной шкалы NOS-TBI, позволяет выявить наличие рецидивов гематомы с чувствительностью 80,60%, специфичностью 95,54% и точностью 91,46% (ОШ=88,79; 95% ДИ 34,95–225,57), а применение критериев краткой шкалы MSG обнаруживало случаи рецидивирующего течения ХСГ с чувствительностью 62,50%, специфичностью 82,03% и точностью 78,86% (ОШ=7,61; 95%ДИ 3,66–15,83).

Прогрессирование ХСГ с увеличением объема, вызывающего сдавление головного мозга с развитием отека, смещение срединных структур головного мозга вызывают структурно-функциональные изменения нервной ткани. Определение нейроспецифических белков специфичных для нервной

ткани и выполняющих функции, характерные для центральной нервной системы, позволяет оценить степень повреждения гематоэнцефалического барьера и патологических изменений нейронов и нейроглиальных структур. Определение концентрации маркера повреждения структурных элементов нервной ткани при ХСГ S100B показало достоверное увеличение в I группе в периоде А в 2,4 раза и в периоде Б в 1,7 раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

Во II группе уровень S100B достоверно увеличивался в 2,5 раза практически одинаково в периодах А и Б ($p < 0,001$), указывая на более тяжелые повреждения астроглии во II группе. Различия в концентрации S100B между I и II группами в периодах Б являлись статистически значимыми, что было связано с увеличением белка S100B в 1,45 раза при развитии рецидива ХСГ, свидетельствуя о существенном повреждении астроглии и сопряженных с ним структурно-функциональных нарушениях головного мозга ($Z=8,07$; $p < 0,001$).

При исследовании маркера гипоксического повреждения HIF-1 α обнаруживали его достоверное увеличение в 3,17 раза у больных I группы в периоде А и в 1,4 раза в периоде Б в сравнении с контрольными значениями, ($p < 0,001$). Положительная динамика восстановления уровня HIF-1 α до контрольных цифр на фоне устранения ХСГ указывала на его диагностическую значимость, как маркера нейрохимических реакций, так и функциональных неврологических расстройств. При сравнении концентраций HIF-1 α в I группе между двумя периодами наблюдения выявленные различия имели достоверные значения ($Z=11,76$; $p < 0,001$). Сравнение показателей HIF-1 α между периодами II группы обнаруживало достоверные различия ($Z=4,15$; $p < 0,001$), которые проявлялись в существенном увеличении концентрации маркера для периодов А и Б в 3,7 и 3,76 раза, соответственно, по сравнению с контролем ($Z=8,62$; $p < 0,001$, для обоих периодов).

При сравнении уровней HIF-1 α в период первичного обращения в I и II группах установлено достоверное увеличение маркера в 1,16 раза во II группе ($Z=3,88$; $p<0,001$), что указывало на роль предиктора тяжелого течения и развития осложнений ХСГ. Сравнение показателей концентрации HIF-1 α между периодами вторичного обращения в I и II группах показало его достоверное увеличение в 2,7 раза при развитии рецидивов во II группе ($Z=11,67$; $p<0,001$).

При исследовании содержания маркеров повреждения головного мозга при развитии ХСГ, на наш взгляд, важным было бы рассматривать их концентрацию не только как реакцию нервной ткани на развитие ХСГ, но и были установлены критические или сигнальные уровни в крови, при которых можно было бы подтвердить наличие или отсутствие рецидива. Риск развития рецидивов ХСГ становится вероятным при значениях содержания в крови пациентов HIF1 α более 460,97 пг/мл с общей точностью 97,15 % (ОШ=1074,0; 95 % ДИ 203,0-5680,9, а для S100B более 100,65 нг/мл с точностью прогноза 77,64 % (ОШ=10,2; 95 % ДИ 5,2-19,7).

Патогенное воздействие ХСГ, как объёмного образования, вызывает сдавление с нарушением кровообращения нервной ткани и смещение нейрональных, глиальных и васкулярных церебральных структур с развитием дислокационного синдрома, внутричерепной гипертензии и гипоксии головного мозга с нарушением его функции [7, 9]. Результаты КТ и МРТ ХСГ дают точную информацию о локализации и давности гематомы, наличии повторного кровотечения и влиянии гематомы на прилежащие структуры мозга [10]. Изучение степени тяжести гипоксии мозга при ХСГ требует сопоставления нейровизуализационных данных с показателями цереброваскулярных биомаркеров, принимающих участие в формировании ключевых патогенетических механизмов, определяющих особенности клинического течения заболевания и прогнозирование его исхода [6, 7, 9].

При сравнении данных КТ-исследования в I группе между А и Б периодами установлены достоверные различия в распределении пациентов ($\chi^2=280,13$; $p<0,001$) за счет того, что после операции у 85,87 % больных КТ-признаки ХСГ отсутствовали, количество больных с гиподенсивными гематомами уменьшилось почти в 7 раз. Во II группе отмечено практически одинаковое распределение пациентов с различной рентгенологической плотностью гематом в обоих периодах наблюдения, что свидетельствовало об однородности патогенетических реакций при развитии рецидивов ХСГ.

Межгрупповые различия в распределении пациентов при вторичном обращении в периоде Б были достоверными ($\chi^2=153,9$; $p<0,001$), при этом во II группе по сравнению с I более чем в 6,5 раз преобладали гиподенсивные ХСГ.

При КТ-исследовании ХСГ также обнаруживали признаки оказываемого гематомой на мозг «масс-эффекта», такие как дислокация срединных структур мозга, сдавление желудочков мозга, изменение состояния субарахноидальных пространств и перифокальный отек. Распределение пациентов с ХСГ по данным оценки смещения срединных структур головного мозга, обнаруженным с помощью КТ-диагностики

В I группе в периоде А практически у 87 % больных смещение срединных структур головного мозга составило от 3-4 мм до 22 мм, у 13,04 % пациентов смещение срединных структур мозга не было выявлено. При сравнении с периодом Б у 96,74 % больных дислокационные изменения не обнаруживали, у 3,26 % они составили 3-4 мм ($p<0,001$). Во II группе достоверных различий по распределению больных по степени дислокации срединных структур мозга не обнаружено, что связано со сходными количественными и качественными характеристиками с периодом до операции.

Отсутствие субарахноидальных щелей выявленное в I группе в периоде А до операции у 85,33 % и во II группе у 87,10 % пациентов. При

безрецидивном течении в I группе после операции больные с этим признаком не выявлены, а во II группе их число увеличилось до 90,32 %, что свидетельствовало о патологическом изменении соотношения вещества головного мозга, ликвора и циркулирующей крови на фоне сдавления гематомой вещества мозга.

Перифокальный отек в зоне гематомы, обнаруживаемый у 95,11 % больных в I группе, после операции во II группе при рецидивирующем течении обнаруживали у 96,77 %, в то время как в I группе у больных без рецидивов этот признак отсутствовал.

Для выяснения диагностической значимости результатов КТ-диагностики в определении вероятности рецидивирования ХСГ была проведена серия однофакторных регрессионных анализов. В качестве предикторов регрессионных моделей использовали категории результатов исследований: номинальные переменные описывающие рентгенологическую плотности ХСГ и интервалы величины смещения срединных структур мозга, а также наличие или отсутствие субарахноидальных щелей и перифокального отека. Анализ операционных характеристик регрессионных моделей позволил оценить их качество и классификационные возможности в плане прогнозирования вероятности развития рецидивов ХСГ следующим образом: наибольшую диагностическую значимость демонстрировал признак наличия перифокального отека с чувствительностью 91,93 %, специфичностью 92,93 % и точностью 92,68 % (AUC=0,921; ОШ=149,95; 95 % ДИ 51,22-428,97). Для интервального показателя смещения срединных структур мозга чувствительность составила 90,32 %, специфичность – 95,11 %, точность – 93,90 % (AUC=0,906, ОШ=181,48; 95 % ДИ 61,88-532,24). Категориям рентгенологической плотности ХСГ были присущи чувствительность 87,10 %, специфичность 85,70 % и точность 86,18 % (AUC=0,865; ОШ=41,02; 95 % ДИ 17,52-96,02). Наличие нечеткости, уменьшение или отсутствие субарахноидальных щелей обладали наименьшими прогностическими

возможностями - чувствительностью в 83,87 %, специфичностью и точностью в 92,39 % и 90,24 %, соответственно (AUC=0,881; ОШ=68,00; 95 % ДИ 28,60-161,64).

При проведении корреляционного анализа для выяснения характера и силы взаимного влияния результатов КТ-исследований ХСГ и величиной концентрации в крови пациентов HIF-1 α установлена положительная корреляционная связь высокой степени силы между содержанием в крови HIF-1 α и признаком наличия или отсутствия перифокального отека ($p=0,731$), умеренная положительная связь была обнаружена с признаком наличия или отсутствия субарахноидальных щелей ($p=0,694$), интервальными величинами смещения срединных структур мозга ($p=0,678$) и категориями рентгенологической плотности ХСГ ($p=0,573$) с высокой статистической значимостью ($p<0,001$).

Полученные данные свидетельствовали о прогрессировании выраженности нарушений церебральных структур, которые сопровождалось нарастанием гипоксии головного мозга при рецидивирующем течении ХСГ. При этом развитие перифокального отека имело высокую корреляционную связь с увеличением уровня HIF-1 α в крови больных. В свою очередь, прогрессирование гипоксии мозга являлось предиктором каскада патологических реакций в наружной мембране ХСГ, таких как неоангиогенез и воспаление, которые приводят к повторным кровотечениям и повышенной трансудации жидкости, ведущих к увеличению объема гематомы.

Многочисленные работы указывают на роль фактора *VEGFA*, провоспалительного цитокина *IL6*, белка *PAI-1* в развитии и прогрессирующем увеличении ХСГ, а также при возникновении рецидивов. Однако, исследование генетических полиморфизмов генов *VEGFA*, *IL6* и *PAI-1* и их влияния на развитие ХСГ и ее осложнений в виде рецидивов не проводились. Результаты исследований генетических полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6*

демонстрируют важнейшую роль в развитии и прогрессировании ХСГ. Установлена связь аллельного полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* с развитием заболевания ($\chi^2=5,30$; $p=0,021$). Наличие в генотипе минорной аллели *C* увеличивало шансы развития ХСГ в 1,62 раза (ОШ=1,617; 95 % ДИ 1,072 - 2,438) и сопряженную с ним утрату протективных свойств предковой аллели *G* (ОШ=0,62; 95 % ДИ 0,41-0,93). Наличие генотипа *CC* способствовало ускоренному развитию ХСГ с увеличением объема гематомы, что вызывало негативное влияние масс-эффекта: на усиление нейродефицита, оцененного с помощью шкал MGS ($p<0,001$) и NOS-TBI ($p<0,001$), угнетение когнитивных функций с появлением предметных нарушений и деменции легкой степени по шкале MoCA ($p=0,021$), прогрессирование тревожно-депрессивных расстройств, особенно, при рецидивирующих вариантах ХСГ до 12 (9-21) баллов по шкале HADS ($p=0,011$), также и содержание биомаркеров S100B и HIF-1 α , сопряженных с повреждением астроглиальных и нейроваскулярных структур и развитием гипоксии нервной ткани головного мозга, увеличивалось у носителей генотипа *CC*. Гетероденсивный тип ХСГ, преобладал у больных с *CC* генотипом, что объяснимо увеличением продукции васкулогенного фактора VEGF и постоянным поступлением крови в виде наслоения на более плотные участки содержимого гематомы, что и приводит к появлению КТ-признаков гетероденсивности. Смещение срединных структур головного мозга от 5-6 мм до 10-22 мм значительным образом увеличивалось у носителей *CC* генотипа, свидетельствуя о тяжелом дислокационном повреждении мозговых структур, как при отсутствии рецидивов ХСГ, так и их наличии. Наличие *C* аллели в генотипах *GC* и *CC* вызывало развитие перифокального отека со сдавлением окружающих гематому структур мозга.

Наличие минорного *CC* генотипа способствует большей экспрессии VEGF, т.е., усилению пролиферации капилляров мембран, ведущего к повышенному кровоизлиянию в полость ХСГ, и как следствие, развитие

собственно патологических реакций со структурно-функциональными нарушениями головного мозга.

Сравнение частот аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* в контрольной и II группе позволило установить связь с развитием рецидивов ХСГ ($\chi^2=4,55$; $p=0,033$) с увеличением риска развития рецидивов в 1,72 раза (ОШ=1,716; 95 % ДИ 1,044-2,819) при увеличении аллели 5G, сопряженной со снижением синтеза *PAI-1* и усилением фибринолитической активности. У больных II группы по сравнению с I группой было установлено увеличение частоты предковой 5G-аллели ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$), подтверждающее влияние 5G-аллельного полиморфизма на развитие рецидивов. Предковая 5G-аллель повышала риск развития рецидивов ХСГ в 1,53 раза (ОШ=1,527; 95 % ДИ 1,013-2,301), а минорная 4G-аллель – снижала (ОШ=0,655; 95 % ДИ 0,435-0,988). Таким образом, генетическим фактором развития рецидивов ХСГ являлась 5G-аллель генетического полиморфизма *rs1799768* гена *PAI-1*, сопряженная с активацией реакции местного гиперфибринолиза и повышенного риска кровотечения из неокапилляров мембраны в полость гематомы.

Наличие генотипа 5G/5G способствовало более быстрому формированию ХСГ при развитии рецидивов. Предковый генотип 5G/5G выявлялся у больных с резким увеличением объема гематом, прогрессированием неврологических нарушений, когнитивных, тревожно-депрессивных расстройств и увеличением маркеров гипоксического повреждения нервной ткани при формировании ХСГ ($p<0,001$). Выраженное смещение срединных структур мозга под влиянием масс-эффекта гематомы от 5-6 мм до 10-22 мм и формирование перифокального отека головного мозга выявлялись у практически всех носителей 5G/5G генотипа I и II групп (для всех случаев, $p<0,05$), свидетельствуя о патогенном влиянии 5G/5G генотипа на развитие ХСГ.

Анализ распределения генотипов *rs1800795* гена *IL6* между больными с ХСГ показал наличие ассоциации с заболеванием ($\chi^2=7,53$; $p=0,023$). Увеличение частоты генотипа *GG* у больных с ХСГ ($\chi^2=4,19$; $p=0,04$), повышало шансы развития заболевания почти в 2 раза (ОШ=1,79; 95 % ДИ 1,02-3,15).

Анализ частот распределения аллелей *rs1800795* гена *IL6* установил наличие связи с заболеванием ($\chi^2=6,91$; $p=0,009$); между контрольной группой и больными I и II групп ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$ и $\chi^2=10,76$; $p=0,001$, соответственно); между I и II группами больных ($\chi^2=4,11$; $p=0,043$). Шанс развития ХСГ с рецидивирующим течением возрастал более чем в 2,5 раза (ОШ=2,51; 95 % ДИ 1,44-4,38) при увеличении частоты аллели *G* и снижении частоты аллели *C*. Скорость развития и объем ХСГ были увеличены у больных с *GG* генотипом ($p<0,001$). При развитии рецидивов ХСГ когнитивные и психо-эмоциональные функции имели более выраженную степень нарушений при *GG* генотипе, Наличие *GG* генотипа приводило к более выраженному смещению срединных структур мозга в обеих группах, развитию перифокального отека, особенно при рецидивах ХСГ, и увеличению синтеза нейроспецифических биомаркеров ($p<0,05$). Установленные ассоциации генотипа *GG* с развитием и рецидивированием ХСГ указывали на патогенетическую роль провоспалительного цитокина ИЛ-6, синтез которого регулируется геном *IL6*, участвующего в формировании реакций местного воспаления в ХСГ, способствующих инициации, прогрессированию и рецидивированию заболевания.

Разработанные математические модели прогноза риска развития и рецидивирования ХСГ, включали в качестве предикторов данные генотипирования и клинического обследования пациентов. Расчет вероятности развития ХСГ зависел на 50,76 % от генотипа *rs2010963* гена *VEGFA*, на 48,98 % от генотипа *rs1800795* гена *IL6* и на 0,26 % от возраста пациентов. При этом вероятность развития ХСГ была выше у пациентов при

наличии в генотипах *rs2010963* гена *VEGFA* и *rs1800795* гена *IL6* аллелей риска – *C* и *G*, соответственно, а также с увеличением возраста больных. Установлено, что при значениях вероятности более 0,734 разработанная модель имела следующие характеристики: чувствительность – 80,1 %, специфичность – 84,6 % и общая точность прогноза развития ХСГ – 76,8 % (ОШ 7,34 95 % ДИ=4,04-13,34; $p < 0,001$). Вероятность развития рецидивов ХСГ зависела на 54,19 % от генотипа *rs1800795* гена *IL6*, на 44,67 % от генотипа *rs1799768* гена *PAI-1*, на 1,12 % от возраста пациентов и на 0,02 % от длительности периода времени, прошедшего от получения травмы мозга до операции. Риск рецидивирования был выше у пациентов при наличии в генотипе *rs1799768* гена *PAI-1* аллели *5G* и в генотипе *rs1800795* гена *IL6* аллели *G*, а также с увеличением возраста больных и уменьшением периода времени от ЧМТ до нарастания клинических признаков заболевания, заставивших обратиться за медицинской помощью. При значениях вероятности выше 0,347 модель позволила прогнозировать риск развития рецидивов ХСГ с чувствительностью 77,4 %, специфичностью 80,4 % и общей точностью безошибочного прогноза 79,7 % (ОШ=12,85; 95 % ДИ=6,81-24,24; $p < 0,001$).

Таким образом, обнаружение аллелей и генотипов изученных полиморфизмов, ассоциированных с развитием ХСГ и ее рецидивов, указывает на изменение реактивности воспаления, ангиогенеза и гиперфибринолиза, которые приводят к большей уязвимости при патогенном действии травматического фактора. Выявленные аллельные полиморфизмы исследованных генов определяли характер клинико-неврологических нарушений и динамику их прогрессирования, что определяло тяжесть течения заболевания и риск развития рецидивов.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе изложено новое решение актуальной научной задачи современной неврологии – на основании сопоставления результатов клинико-неврологических и медико-генетических исследований с изучением полиморфизма генов VEGFA, IL6 и PAI-1 у пациентов с ХСГ, определена роль аллельных вариантов изученных генов в развитии и рецидивировании ХСГ и разработаны математические модели прогнозирования заболевания.

1. У пациентов с ХСГ были выявлены основные неврологические синдромы: когнитивные нарушения (77,23%), тревожно-депрессивные нарушения (88,61%), гипертензионный синдром (61,78%).

Анализ нейропсихологических, клинико-неврологических параметров у пациентов с ХСГ показало достоверное снижение МоСА-теста при первичном обращении с восстановлением после лечения при безрецидивном течении ($p < 0,001$), развитие рецидивов сопровождалось ухудшением когнитивных функций ($p = 0,001$). Тяжесть и степень неврологических нарушений, установленные с помощью шкал MGS и NOS-TBI до лечения, достоверно уменьшались после лечения при безрецидивном течении ($p < 0,001$) и характеризовались негативной динамикой при развитии рецидивов ($p < 0,001$).

2. При нейровизуализационном исследовании пациентов с ХСГ наиболее часто обнаруживали признаки гиподенсивных гематом – у 86,41 % пациентов. Смещение срединных структур мозга от 3 до 9 мм обнаруживали у 89,67 % пациентов, от 10 до 22 мм – у 10,33 %. После операции у 96,74 % пациентов дислокационные изменения отсутствовали, у 3,26 % имели минимальные признаки ($p < 0,001$). При рецидивировании ХСГ смещение срединных структур мозга от 3 до 9 мм определяли у 88,71 % человек, от 10 до 22 мм – у 11,29 % пациентов ($p < 0,001$).

3. Распределение аллелей *rs2010963* гена *VEGFA* ассоциировано с развитием ХСГ ($\chi^2=5,30$; $p=0,021$), наличие в генотипе минорной аллели *C* в 1,62 раза увеличивало шансы развития заболевания (ОШ=1,62; 95 %; ДИ 1,07-2,44). Распределение аллелей *rs1800795* гена *IL6* ассоциировано с развитием ХСГ ($\chi^2=6,91$; $p=0,009$), наличие в генотипе аллели *G* в 1,7 раза увеличивает шансы развития заболевания (ОШ=1,71; 95 %, ДИ 1,14 - 2,56). Риск развития рецидивов ХСГ возрастал в 2,5 раза (ОШ=2,51; 95 % ДИ, 1,44-4,38) при увеличении частоты встречаемости аллели *G*. Сравнение частот аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* между контролем и группой с рецидивами ХСГ установило значимые различия ($\chi^2=4,55$; $p=0,033$) с увеличением риска развития рецидивов в 1,72 раза (ОШ=1,72; 95 % ДИ 1,04-2,82). Сопоставление частот аллелей *rs1799768* между группами с рецидивами и без рецидивов показало достоверное увеличение частоты *5G*-аллели ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$) и увеличение риска развития рецидивов ХСГ в 1,53 раза (ОШ=1,53; 95 % ДИ 1,01-2,30).

4. Выявлено достоверное влияние генетических факторов на фенотипические проявления прогрессирования и рецидивирования ХСГ. Риск высокой клинической активности развития ХСГ достоверно увеличивался у носителей аллели *C* *rs2010963* гена *VEGFA*, аллели *G* *rs1800795* гена *IL6* и аллели *5G* *rs1799768* гена *PAI-1*. Носительство *C*-аллели *rs2010963* гена *VEGFA*, *5G*-аллели *rs1799768* гена *PAI-1* и *G*-аллели *rs1800795* гена *IL6* у пациентов с ХСГ сопровождалось двукратным увеличением объемов гематом ($p<0,001$), значительными неврологическими нарушениями по шкале MGS и NOS-TBI ($p<0,001$), снижением когнитивных функций по шкале MoCA ($p<0,05$), выраженными признаками дислокационного синдрома ($p<0,001$), увеличенной продукцией HIF-1 α и S100B в 1,6 и 1,9 раза ($p<0,05$). Наличие в генотипе аллелей риска увеличивало шансы развития и прогрессирования ХСГ, способствовало развитию рецидивов.

5. Основными прогностическими критериями риска развития ХСГ и ее рецидивов являются: возраст пациента, давность гематомы и полиморфизм генов *VEGFA*, *PAI-1*, *IL6*. Выявлено достоверное влияние генетических факторов на фенотипические проявления прогрессирования и рецидивирования ХСГ. Риск высокой клинической активности развития ХСГ, проявляющейся ускоренным формированием ХСГ, развитием рецидивов с увеличением объемов гематом, прогрессированием неврологического дефицита, дислокационного синдрома, увеличенной продукцией HIF-1 α и S100B достоверно возрастает у носителей аллели *C rs2010963* гена *VEGFA*, аллели *G rs1800795* гена *IL6* и аллели *5G rs1799768* гена *PAI-1*.

Разработаны модели прогнозирования риска развития и рецидивирования ХСГ, в качестве предикторов включают данные генотипирования и клинического обследования пациентов. Модели логистической регрессии позволяют прогнозировать развитие ХСГ (AUC=0,792 \pm 0,038, при 95 % ДИ 0,692-0,814) с общей точностью 76,8 % (ОШ 7,34 95 % ДИ=4,04-13,34; $p < 0,001$) и прогнозировать риск рецидивирования ХСГ (AUC=0,811 \pm 0,035, при 95 % ДИ 0,769-0,868) с общей точностью 79,7 % (ОШ=12,85; 95 % ДИ=6,81-24,24; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней и своевременной диагностики ХСГ целесообразно в комплекс обследования пациентов включать молекулярно-генетические исследования полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1800795* гена *IL6* и *rs1799768* гена *PAI-1*.

2. Выявление ассоциаций полиморфных вариантов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1800795* гена *IL6* и *rs1799768* гена *PAI-1* у пациентов с ХСГ позволит разработать персонифицированный подход к тактике лечения. Пациентам с 5G-аллелью *rs1799768* гена *PAI-1*, G-аллелью *rs1800795* гена *IL6* целесообразно рекомендовать наблюдение у невропатологов и нейрохирургов, поскольку данная категория лиц имеет высокий риск развития рецидивов ХСГ.

3. У пациентов с ХСГ до и после оперативного лечения рекомендовано проводить нейропсихологическое тестирование для выявления когнитивных и психоэмоциональных нарушений. В качестве скринингового теста может быть предложена шкала NOS-TBI с высоким уровнем диагностической значимости (точность 91,46%; ОШ=88,79; 95% ДИ 34,95–225,57) .

4. Целесообразно определять в крови у пациентов с ХСГ маркеры HIF1 α и S100B, что позволит прогнозировать развитие рецидивов ХСГ: при содержании HIF-1 α более 460,97 пг/мл с точностью прогноза 97,15 % (ОШ=1074,0; 95 % ДИ 203,0-5680,9), при концентрации S100B более 100,65 нг/мл с точностью прогноза 77,64 % (ОШ=10,2; 95 % ДИ 5,2-19,7).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова, Н.В., Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриева, Е.А. Черневская // Общая реаниматология. – 2011. – Т.7, №6. – С.72-76.
2. Данчин, А.А. Дифференцированное хирургическое лечение хронических субдуральных гематом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Данчин, Андрей Александрович. – Киев, 2001. – 21 с.
3. Дроздова, Е.А, Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести. / Е.А. Дроздова, В.В.Захаров // Неврологический журнал. – 2012. – Т.17, №6. С. – 12–18.
4. Изменения содержания ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме крови у больных с черепно-мозговой травмой в зависимости от массы тела и генотипа по -675 4G/5G полиморфизму гена PAI-1 типа / А.А. Потапов, А.П. Кмыта, А.А. Циндренко и соавт. // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т.21, №1. – С.44-48.
5. Кротов, А.В. Травматические хронические субдуральные гематомы у больных пожилого возраста: клиника, диагностика, хирургическое лечение: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 / Кротов, Александр Васильевич. – Казань, 2004. – 25 с.
6. Литвинов, Т.Р. Сравнительная характеристика неврологических и психологических показателей при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Литвинов, Тимур Рустемович. – Казань, 2009. – 25 с.
7. Лихтерман, Л.Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман // Нейрохирургия. – 2019. – Т.21, №1. – С.83-89.
8. Лихтерман, Л.Б. Минимально инвазивная хирургия хронических субдуральных гематом: патогенетическое обоснование и полученные

результаты / Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2021. – Т.63, №2. – С.22-36.

9. Лобастов, Д.К. Хроническая субдуральная гематома: актуальное состояние вопроса (обзор) / Д.К. Лобастов, С.А. Татаренко // Медицинский альманах. – 2018. – Т.56, №5. – С.130-133.

10. Минимально инвазивная хирургия хронических субдуральных гематом / А.Н. Коновалов, А.Д. Кравчук, А.А. Потапов и др.// В кн.: Реконструктивная и минимально инвазивная хирургия последствий черепно-мозговой травмы. Москва, – 2012. – С. 226-283.

11. Недугов, Г.В. Судебно-медицинские аспекты хронических субдуральных гематом / Г.В. Недугов, В.В. Недугова // Актуальные вопросы судебной и клинической медицины / под ред. Н.В. Бастуева. - Ханты-Мансийск, 2006. - С. 23-28.

12. Непомнящий, В.П. Эпидемиология ЧМТ и ее последствий / В.П. Непомнящий, Л.Б. Лихтерман, В.В. Ярцев, С.К. Акшулаков // Клиническое руководство по ЧМТ под редакцией А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Антидор. 1998. – Т. I. – С. 129-151.

13. Ольхов, В.М. Хронические травматические субдуральные гематомы у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.05 / Ольхов, Валерий Михайлович. – Киев, 1984. – 21 с.

14. Полховский А.А. Ранняя диагностика, особенности течения и лечения хронических субдуральных гематом у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.05 / Полховский, Александр Александрович. – Москва, 2007. – 27 с.

15. Потапов, А.А. Изменения общемозговой симптоматики у больных с черепно-мозговой травмой в зависимости от -675 4G/5G полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа / А.А. Потапов, А.П. Кмыта // Патология. – 2016. – Т.36, №1. – С.45-48.

16. Потапов, А.Л. Хронические субдуральные гематомы / А.Л. Потапов, Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук // М.: Антидор. – 2017. – 323 с.
17. Сабилов, Р.И. Дексаметазоновая терапия хронических субдуральных гематом / Р.И. Сабилов, Т.Ф., Латыпов // Современная медицина Закамья. –2017. – Т.4, №105. – С. 27-29.
18. Сейдельдаев, А.Ж. Клинико-нейровизуализационные особенности хронических субдуральных гематом / А.Ж. Сейдельдаев // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2020. – №2. – С.51-59.
19. A common polymorphism in the 5` untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes / T. Awata, K. Inoue, S. Kurihara [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, N5. – P.1635–1639.
20. A new simple therapeutic method for chronic subdural hematoma without irrigation and drainage / N. Takeda, K. Sasaki, A. Oikawa [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 2006. – Vol.148, N5. – P.541-546.
21. A preliminary study of aquaporin 1 immunolocalization in chronic subdural hematoma membranes / L. Basaldella, A. Perin, E. Orvieto [et al.] // Journal of clinical neuroscience. – 2010. – Vol.17, N7. – P.905-907.
22. A rat model of chronic subdural hematoma: Insight into mechanisms of revascularization and inflammation / W. Quan, Z. Zhang, Q. Tian [et al.] // Brain research. – 2015. – Vol.1625. – P.84–96.
23. Abecassis, I.J. Craniotomy for treatment of chronic subdural hematoma / I.J. Abecassis, L.J. Kim // Neurosurgery clinics of North America. – 2017. – Vol. 28, N2. – P. 229–237.
24. Activation of JAKSTAT3 signaling pathway in chronic subdural hematoma outer membranes / K. Osuka, Y. Watanabe, N. Usuda [et al.] // Neuroscience Letters. – 2013. – Vol.534, N2. – P.166-170.
25. Activation of PI3 kinase/Akt signaling in chronic subdural hematoma outer membranes / M. Funai, K. Osuka, N. Usuda [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2011. – Vol.28, N6. – P.1127-1131.
26. Activation of STAT3 in endothelial cells of chronic subdural hematoma outer membranes / K. Osuka, Y. Watanabe, N. Usuda [et al.] // World Neurosurgery. – 2016. – Vol.91, N7. – P.376–382.

27. Adam, D. Recurrence of chronic subdural hematomas requiring reoperation: could small trephination be a valid alternative to conventional approaches? / D. Adam, D. Iftimie, C. Moisescu // *Romanian Neurosurgery*. – 2018. – Vol.32, N2. – P. 187-204.

28. Agrawal, A. Bilateral biconvex frontal chronic subdural hematoma mimicking extradural hematoma. / A. Agrawal // *Journal of surgical case reports*. – 2010. – Vol.2. – P.90-91.

29. Ahmed, O.E.F. Surgical management of chronic subdural hematomas through single-burr hole craniostomy: is it sufficient? / O.E.F. Ahmed, A. El Sawy, S. El Molla // *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. – 2021. – Vol. 57, N136. – P. 1-9.

30. Altaf, I. Radiological predictors of recurrence of chronic subdural hematoma / I. Altaf, S. Shams, A.H. Vohra // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2018. – Vol.34, N1. – P. 194-197.

31. Angiotensin converting enzyme inhibition for arterial hypertension reduces the risk of recurrence in patients with chronic subdural hematoma possibly by an antiangiogenic mechanism / R. Weigel, A. Hohenstein, L. Schlickum [et al.] // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol.61, N4. – P.788-792.

32. Anticoagulant and antiplatelet use in seniors with chronic subdural hematoma: systematic review / S. Nathan, Z. Goodarzi, N. Jette [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, N 20. – P.1889–1893.

33. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of atorvastatin in a murine model of traumatic brain injury / X. Xu, W. Gao, S. Cheng [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2017. – Vol.14, N1. – P.167.

34. Anzalone, N. Neuroradiologic differential diagnosis of cerebral intraparenchymal hemorrhage / N. Anzalone, R. Scotti, R. Riva // *Neurological Sciences*. – 2004. – Vol.25. – P.s3–s5.

35. Arciniegas, D.B., Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury / D.B. Arciniegas, J. Topkoff, J.M. Silver // *Current treatment options in neurology*. – 2000. – Vol.2, N2. – P.169–186.

36. Arseni, C. Particular clinical aspects of chronic subdural hematoma in adults / C. Arseni, M. Staciv // *European Neurology*. – 1969. – Vol.2, N2. – P.109-122.

37. Association between interleukin-6 (G174C and G572C) promoter gene polymorphisms and risk of ischaemic stroke: A meta-analysis / P. Kumar, A.K. Yadav, A. Kumar [et al.] // *Annals of neurosciences*. – 2015. – Vol.22, N2. – P.61-69.
38. Atorvastatin combined with low-dose dexamethasone for vascular endothelial cell dysfunction induced by chronic subdural hematoma / Y.-S. Fan, B. Wang, D. Wang [et al.] // *Neural Regeneration Research*. – 2021. – Vol.16, N3. – P.523-530.
39. Baggiolini, M. Chemokines and leukocyte traffic / M. Baggiolini // *Nature*. – 1998. – Vol. 392, N6676. – P.565-568.
40. Bartley, A. The influence of irrigation fluid temperature on recurrence in the evacuation of chronic subdural hematoma / A. Bartley, A.S. Jakola, M. Tisell // *Acta Neurochirurgica*. – 2020. – Vol. 162, N3. – P.485-488.
41. Burr hole drainage and burr hole drainage with irrigation to treat chronic subdural hematoma: A systematic review and meta-analysis / Y. Yuan, Q.P. Wang, Y.L. Cao [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol.97, N33. – P.e11827.
42. Burr hole drainage without irrigation for chronic subdural hematoma / H. Uda, A. Nagm, T. Ichinose. [et al.] // *Surgical neurology international*. – 2020. – Vol. 11, N.89.– P.1-7.
43. Cenic, A. Management of chronic subdural hematoma: A national survey and literature review / A. Cenic, M. Bhandari, K. Reddy // *The Canadian journal of neurological sciences*. – 2005. – Vol.32, № 4. – P.501-506.
44. Cerebral atrophy is associated with development of chronic subdural haematoma / A.I.L. Yang, D.S. Balser, A. Mikheev [et al.] // *Brain Injury*. – 2012. – Vol.26, № 13-14. – P.1731-1736.
45. Chapin, J.C. Fibrinolysis and the control of blood coagulation / J.C. Chapin, K.A. Hajjar // *Blood Reviews*. – 2015. – Vol.29, N1. – P.17-24.

46. Charo, I.F. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation / I.F. Charo, R.M. Ransohoff // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol.354, N6. – P.610-621.

47. Choosing the best operation for chronic subdural hematoma: a decision analysis / B.C. Lega, S.F. Danish, N.R. Malhotra [et al.] // *Journal of neurosurgery* – 2010. – Vol.113, N3. – P. 615-621.

48. Chronic subdural hematoma / Y.R. Yadav, V. Parihar, H. Namdev, J. Bajaj // *Asian journal of neurosurgery*. – 2016. – Vol.11, N4. – P.330-342.

49. Chronic subdural hematoma recurrence and prevention / F. Sakakibara, N. Tsuzuki, Y. Uozumi [et al.] // *Brain Nerve*. – 2011. – Vol.63, N1. – P.69-74.

50. Chronic subdural hematoma after endoscopic third ventriculostomy: A case report and literature review / T. Tekin, A. Colak, M. Kutlay, M.N. Demircan // *Turkish neurosurgery*. – 2012. – Vol.22, N1. – P.119-122.

51. Chronic subdural haematoma associated with nontraumatic CSF rhinorrhea: A management challenge / S.I. Poonnoose, R.P. Manjooran, J. Mathew, P. Ramachandran // *Journal of clinical neuroscience*. – 2007. – Vol.14, N3. – P.281-283.

52. Chronic subdural hematoma in elderly – A north Wales experience / M. Asghar, V. Adhiyaman, M.W. Greenway [et al.] // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2002. Vol. 95, N.26 – P.290-292.

53. Chronic subdural hematoma in elderly people / H. Kudo, K. Kuwamura, I. Izawa [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 1992. – Vol.32, N4. – P.207-209.

54. Chronic subdural hematoma management: a systematic review and meta-analysis of 34,829 patients / S.A. Almenawer, F. Farrokhyar, C. Hong [et al.] // *Annals of surgery*. – 2014. – Vol.259, N3. – P.449-457.

55. Chronic subdural haematoma: modern management and emerging therapies / A.G. Koliass, A. Chari, T. Santarius, P.J. Hutchinson // *Nature Reviews. Neurology.* – 2014. – Vol.10, N10. – P.570-578.

56. Chronic subdural hematoma preceded by traumatic subdural hygroma / S.H. Park, S.H. Lee, J. Park [et al.] // *Journal of clinical neuroscience.* – 2008. – Vol.15, N8. – P.868-872.

57. Clinical analysis of risk factors related to recurrent chronic subdural hematoma / B.S. Ko, J.K. Lee, B.R. Seo, [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society.* – 2008. – Vol.43, N1. – P.11-15.

58. Clinical and radiological factors predicting recurrence of chronic subdural hematoma: A retrospective cohort study / J. Shen, L. Yuan, R. Ge [et al.] // *Injury.* – 2019. – Vol.50, N10. – P.1634-1640.

59. Clinical course in chronic subdural hematoma patients aged 18-49 compared to patients 50 years and above: a multicenter study and meta-analysis / J.Jr. Bartek, K. Sjøvik, S. Dhawan [et al.] // *Frontiers in neurology.* – 2019. – Vol.10. – P.311.

60. Clinical factors associated with outcome in chronic subdural hematoma: A retrospective cohort study of patients on preoperative corticosteroid therapy / L.M. Berghauer Pont, R. Dammers, J.W. Schouten [et al.] // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol.70, N4. – P.873-880.

61. Clinical relevance of IL-6 gene polymorphism in severely injured patients / V. Jeremić, T. Alempijević, S. Mijatović [et al.] // *Bosnian journal of basic medical sciences.* – 2014. – Vol.14, N2. – P.110-117.

62. Comparison of clinical and radiologic characteristics and prognosis of patients with chronic subdural hematoma with and without a history of head trauma / J. Shen, X. Shao, Q. Wang [et al.] // *World Neurosurgery.* – 2019. – Vol. 132. – P. 391-398.

63. Comparisons of radiological and clinical characteristics between traumatic and non-traumatic subdural hematoma patients / J.G. Seo, J. Yang, J.H. Lee [et al.] // Korean journal of neurotrauma – 2021. – Vol.17, N1. – P.34-40.

64. Continuous subgaleal suction drainage for the treatment of chronic subdural haematoma / R. Gazzeri, M. Galarza, M. Neroni [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2007. – Vol.149, N5. – P.487-493.

65. Control of endothelial cell proliferation and migration by VEGF signaling to histone deacetylase 7 / S. Wang, X. Li, M. Parra [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2008. – Vol.105, N22. – P.7738-7743.

66. Correlation of the beta-trace protein and inflammatory cytokines with magnetic resonance imaging in chronic subdural hematomas: a prospective study / K.S. Park, S.H. Park, S.K. Hwang [et al.] // Journal of Korean neurosurgical society. – 2015. – Vol.57, N4. – P.235-241.

67. Correlation of vascular endothelial growth factor with magnetic resonance imaging in chronic subdural hematomas / F. Li, C. Hua, Y. Feng [et al.] // Journal of neurological sciences. – 2017. – Vol.377. – P.149-154.

68. Corticosteroid suppression of vascular endothelial growth factor and recurrence of chronic subdural hematoma / K. Nagatani, K. Wada, S. Takeuchi, H. Nawashiro // Neurosurgery. – 2012. – Vol.70, N5. – P. E1334.

69. Corticosteroid treatment compared with surgery in chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis / D.C. Holl, V. Volovici, C.M.F. Dirven [et al.] // Acta neurochirurgica. – 2019. – Vol.161, N6. – P.1231-1242.

70. Core outcomes and common data elements in chronic subdural hematoma: A systematic review of the literature focusing on reported outcomes / A. Chari, K.C. Hocking, E.J. Broughton [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2016. – Vol.33, N13. – P.1212-1219.

71. CT and MR imaging of chronic subdural haematomas: a comparative study / S. Senturka, A. Guzel, A. Bilicia [et al.] // *Swiss medical weekly*. – 2010. – Vol.140, N23–24. – P.335-340.

72. Critical depressed brain volume influences the recurrence of chronic subdural hematoma after surgical evacuation / K.M. Jang, H.H. Choi, H.Y Mun [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol.10, N1. – P.1145.

73. Deci, D.M. Chronic subdural hematoma presenting as headache and cognitive impairment after minor head trauma / Deci D.M. // *The West Virginia medical journal*. –2004. – Vol.100, N3. – P.106-107.

74. Dexamethasone enhances the efficacy of atorvastatin in inhibiting excessively inflammation-induced abnormal angiogenesis by regulating macrophages / Z. Gong, D. Zhan, M. Nie [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2021. – Vol.18, N203. – P.2-16.

75. Dexamethasone treatment in chronic subdural haematoma / P.D. Delgado-López, V. Martín-Velasco, J.M. Castilla-Díez [et al.] // *Neurocirugia*. – 2009. – Vol.20, N4. – P.346-359.

76. D'Errico, A.P. Chronic subdural hematoma / A.P. D'Errico, W.J. German // *The Yale journal of biology and medicine*. – 1930. – Vol.3, N1. – P.11-20.

77. Diffusion tensor imaging in chronic subdural hematoma: Correlation between clinical signs and fractional anisotropy in the pyramidal tract / K. Yokoyama, M. Matsuki, H. Shimano [et al.] // *American journal of neuroradiology*. – 2008. – Vol.29, N6. – P.1159-1163.

78. Drain type after burr-hole drainage of chronic subdural hematoma in geriatric patients: A subanalysis of the cSDH-drain randomized controlled trial / L. Greuter, K. Lutz, J. Fandino [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2020. – Vol.49, N4. – E6.

79. Effects of atorvastatin on conservative and surgical treatments of chronic subdural hematoma in patients / M. Xu, P. Chen, X. Zhu [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2016. – Vol.91. – P.23-28.

80. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial / D.F. Hanley, R.E. Thompson, M. Rosenblum [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol.393, N10175. – P.1021-1032.

81. Efficacy of middle meningeal artery embolization in the treatment of refractory chronic subdural hematoma / M. Mino, S. Nishimura, E. Hori [et al.] // *Surgical neurology international*. – 2010. – Vol.1. – P.78.

82. Effect of different factors on the short-term outcome of chinese patients with primary chronic subdural hematoma at different age groups: a two-center retrospective study / J. Huang, Y. Tian, Y. Song [et al.] // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2019. – Vol.11. – P.325.

83. Effect of platelet-activating factor receptor antagonist, etizolam, on resolution of chronic subdural hematoma: A prospective study to investigate use as conservative therapy / Y. Hirashima, M. Kurimoto, S. Nagai [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2005. – Vol.45, N12. – P.621-626.

84. Effects of atorvastatin on surgical treatments of chronic subdural hematoma / R. Tang, J. Shi, X. Li [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol. 117. – P.e425–429.

85. Effectiveness of adjuvant corticosteroid therapy for chronic subdural hematoma: A retrospective study of 198 cases / G. Dran, F. Berthier, D. Fontaine [et al.] // *Neurochirurgie*. – 2007. – Vol.53, N6. – P.477-482.

86. Effect of steroid therapy on risk of subsequent surgery for neurologically stable chronic subdural hemorrhage-retrospective cohort study and literature review / C.C. Petralia, S. Manivannan, D. Shastin [et al.] // *World neurosurgery*. – 2020. – Vol.138. – P.e35-41.

87. Embolization of the middle meningeal artery in patients with chronic subdural hematoma-a systematic review and meta-analysis / M. Haldrup, B. Ketharanathan, B. Debrabant [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2020. – Vol.162, N4 – P.777-784.

88. Enhanced hematoma membrane on dynaCT images during middle meningeal artery embolization for persistently recurrent chronic subdural hematoma / I. Nakagawa, H.S. Park, M. Kotsugi [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol.126. – P.e473-e479.

89. Epidemiology of chronic subdural hematoma / H. Karibe, M. Kameyama, M. Kawase [et al.] // *No shinkei geka*. – 2011. – Vol.39, N12. – P.1149-1153.

90. Evidence based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: A review of the literature / V. Mehta, S.C. Harward, E.W. Sankey [et al.] // *Journal of clinical neuroscience*. – 2018. – Vol.50. – P.7-15.

91. Evidence for the use of tranexamic acid in subarachnoid and subdural hemorrhage: a systematic review / T. Anker-Moller, A. Troldborg, N. Sunde, A.M. Hvas // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2017. – Vol.43, N7. – P.750-758.

92. Expanding subdural hematomas in the subacute stage and treatment via catheter drainage / J.H. Ha, J.H. Park, J.H. Jeong [et al.] // *Korean journal of neurotrauma*. – 2018. – Vol.14, N2. – P.76-79.

93. Experience in endovascular treatment of recurrent chronic subdural hematoma / H. Ishihara, S. Ishihara, S. Kohyama [et al.] // *Interventional neuroradiology*. – 2007. – Vol.13, N1. – P.141-144.

94. Factors correlated with the postoperative recurrence of chronic subdural hematoma: An umbrella study of systematic reviews and meta-analyses / F. Zhu, H. Wang, W. Li [et al.] // *eClinical Medicine*. – 2022. – Vol.43: – P.101234.

95. Factors predicting recurrence of chronic subdural haematoma: The influence of intraoperative irrigation and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis / Y. Tahsim-Oglou, K. Beseoglu, D. Hänggi [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2012. – Vol.154, N6. – P.1063-1067.

96. Factors predicting reoperation of chronic subdural hematoma following primary surgical evacuation / R. Motiei-Langroudi, M. Stippler, S. Shi [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2017. – Vol.129, N5. – P.1143-1150.

97. Fatty acid composition of the chronic subdural hematoma: With reference to its recurrence / M. Kubota, K. Narita, T. Nakagomi [et al.] // *Journal of clinical neuroscience*. – 1998. – Vol.5, N1. – P.63-65.

98. Feldman, K.W. Initial clinical presentation of children with acute and chronic versus acute subdural hemorrhage resulting from abusive head trauma / K.W. Feldman, N.F. Sugar, S.R. Browd // *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. – 2015. – Vol.16, N2 – P.177-185.

99. Fibrinogen and D-dimer analysis of chronic subdural hematomas and computed tomography findings: A prospective study / S.H. Park, D.H. Kang, J. Park [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2011. – Vol.113, N4. – P.272-276.

100. Flexible endoscope-assisted evacuation of chronic subdural hematomas / M. Majovsky, V. Masopust, D. Netuka, V. Benes // *Acta neurochirurgica*. – 2016. – Vol.158, N10. – P.1987-1992.

101. Fu, S. Drug therapy for chronic subdural hematoma: Bench to bedside / S. Fu, F. Li, L. Bie // *Journal of clinical neuroscience*. – 2018. – Vol.56. – P.16-20.

102. Gelabert-Gonzalez, M. Chronic subdural hematoma treated by burr holes and closed drainage system: a review of 630 cases / M. Gelabert-Gonzalez, M. Lopez-García, J. Fernandez-Villa // *Medical principles and practice*. – 2001. – Vol.10. – P.41-47.

103. Giant unusual shaped chronic subdural hematoma in a patient with untreated congenital hydrocephalus / A. Mishra, B.K. Ojha, A. Chandra [et al.] // Asian journal of neurosurgery. – 2011. – Vol.6, N2. – P.121-122.

104. Greuter, L. Type of drain in chronic subdural hematoma-a systematic review and meta-analysis / L Greuter, N. Hejrati, J. Soleman // Frontiers in neurology. – 2020. – Vol.11. – P.312.

105. Guilfoyle, M.R. Improved long-term survival with subdural drains following evacuation of chronic subdural haematoma / M.R. Guilfoyle, P. Hutchinson, T. Santarius // Acta neurochirurgica. – 2017. – Vol.159, N5. – P.903-905.

106. Haines, D.E. The «subdural» space: a new look at an outdated concept / D.E. Haines, H.L. Harkey, O. Al-Mefty // Neurosurgery. – 1993. – Vol.32, N1. – P.111-120.

107. Hematoma-derived exosomes of chronic subdural hematoma promote abnormal angiogenesis and inhibit hematoma absorption through miR-144-5p / C. Gao, Z. Gong, D. Wang [et al.] // Aging. – 2019. – Vol.11, N24. – P.12147-12164.

108. High serum S100B levels from trauma patients without head injuries / R.E. Anderson, L.O. Hansson, O. Nilsson [et al.] // Neurosurgery. – 2001. – Vol.48, N6. – P.1255-1258.

109. Honda, M. Intraoperative hematoma volume can predict chronic subdural hematoma recurrence / M. Honda, H. Maeda // Surgical neurology international. – 2021. – Vol.12. – P.232.

110. Human chromosome 7 carries the beta 2 interferon gene / P.B. Sehgal, A. Zilberstein, R.M. Ruggieri [et al.] // Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America. – 1986. – Vol.83, N14. – P.5219-5222.

111. Hur, G.Y. Genes and pathways regulating decline in lung function and airway remodeling in asthma / G.Y. Hur, D.H. Broide // Allergy, asthma and immunology research. – 2019. – Vol.11, N5. – P.604–621.

112. Elevated serum fibrinogen degradation products on admission is a novel predictive factor for recurrence of chronic subdural hematoma / Y.S. Hori, Y. Ebisudani, M. Aoi, T. Fukuhara // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol. 118. – P.e753-757.

113. Huge calcified chronic subdural haematoma / Z.X. Rao, J. Li, H. Yin, C. You // *British journal of Neurosurgery*. – 2010. – Vol.24, N6. – P.722–723.

114. IL-6 increases endothelial permeability in vitro / N. Maruo, I. Morita, M. Shirao, S. Murota // *Endocrinology*. – 1992. – Vol.131, N2. – P.710-714.

115. IL-6 polymorphism associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury / A.L. Dalla Libera, A. Regner, J. de Paoli [et al.] // *Brain injury*. – 2011. – Vol.25, N4. – P. 365-369.

116. Iliescu, I.A. Clinical evolutionary aspects of chronic subdural haematomas – literature review / I.A. Iliescu, A.I. Constantinescu // *Journal of medicine and life*. – 2015. – Vol.8. – P.26-33.

117. Increased concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in chronic subdural hematoma / K. Suzuki, S. Takano, T. Nose [et al.] // *The journal of trauma*. – 1999. – Vol.46, N3. – P.532-533.

118. Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of Angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma / A. Hohenstein, R. Erber, L. Schilling, R. Weigel // *Journal of neurotrauma*. – 2005. – Vol.22, N5. – P.518-528.

119. Increase in brain atrophy after subdural hematoma to rates greater than associated with dementia / A. Bin Zahid, D. Balser, R. Thomas // *Journal of neurosurgery*. – 2018. – Vol.129, N6. – P.1579-1587.

120. Increases in subdural hematoma with an aging population – the future of American cerebrovascular disease. / S.N. Neifert, E.K. Chaman, T. Hardigan [et al.] // *World neurosurgery*. – 2020. – Vol.141. – P. e166- e 174.

121. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma / K.H. Chon, J.M. Lee, E.J. Koh, H.Y. Choi // *Acta neurochirurgica*. – 2012. – Vol. 154, N 9. – P.1541-1548.

122. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma: A review of 343 consecutive surgical cases / K. Torihashi, N. Sadamasa, K. Yoshida [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol.63, N6. – P.1125-1129.

123. Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural haematoma: a prospective study / A. Frati, M. Salvati, F. Mainiero [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2004. – Vol.100, N1. – P.24-32.

124. Inflammatory cytokines locally elevated in chronic subdural haematoma. / M. Suzuki, S. Endo, K. Inada [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 1998. – Vol.140, N1. – P.51-55.

125. Influence of antiplatelet and anticoagulant drug use on outcomes after chronic subdural hematoma drainage / M.T. Poon, C. Rea, A.G. Koliass, [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2018. – Vol.38, N8. – P.1177-1184.

126. Initial GCS and laboratory findings of patients with TBI are associated with the GOSE and mortality rate at one year / S. Paydar, E. Bordbar, M. Taghipour [et al.] // *International journal of medical research & health sciences*. – 2018. – Vol.6, N1. – P.14-19.

127. Involvement of hypoxia-inducible factor-1a and vascular endothelial growth factor in the mechanism of development of chronic subdural hematoma. / N. Nanko, M. Tanikawa, M. Mase [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2009. – Vol.49, N9. – P.379-385.

128. Irrigation with thrombin solution reduces recurrence of chronic subdural hematoma in high risk patients: Preliminary report / N. Shimamura, Y. Ogasawara, M. Naraoka, H. Ohnkuma // *Journal of neurotrauma*. – 2009. – Vol.26, N11. – P.1929-1933.

129. Janowski, M. Intravenous fluid administration may improve post-operative course of patients with chronic subdural hematoma: A retrospective study / M. Janowski, P. Kunert // PLoS one. – 2012. – Vol.7, N4. – e35634.

130. Jobse, I.C. Presentation of chronic subdural hematoma in the elderly / I.C. Jobse, M.T. Feitsma // Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie. – 2011. – Vol.42, N3. – P.139-143.

131. Kannuki, S.G. Rapid recurrence of chronic subdural hematoma by CSF entrapment / S.G. Kannuki, N. Shirakawa, H. Toi // No shinkei geka. – 2009. – Vol.37, N6. – P.567-572.

132. Koliass, A. The role of pharmacotherapy in the management of chronic subdural haematoma / A. Koliass, E. Edlmann, P.J. Hutchinson // Swiss medical weekly. – 2017. – Vol.147. – w14479.

133. Kotwica, Z. Chronic subdural hematoma (CSH) is still an important clinical problem. analysis of 700 consecutive patients / Z. Kotwica, A. Saracen, I. Dziuba // Translational Neuroscience. – 2019. – Vol.10, №1. – P.260-263.

134. Krupa, M. Chronic subdural hematoma: A review of the literature. Part 2 / M. Krupa // Annales Academiae Medicae Stetinensis. – 2009. – Vol.55, №3. – P.13-19.

135. Lee, K-S. Chronic subdural hematoma in the aged, trauma or degeneration? / Lee K-S. // Journal of Korean neurosurgical society. – 2016. – Vol.59, N1. – P.1-5.

136. Lee, K.S. How to treat chronic subdural hematoma? Past and now / K.S. Lee // Journal of Korean neurosurgical society. – 2019. – Vol.62, N2. – P.144-152.

137. Lind, C.R.P. Reduction in the number of repeated operations for the treatment of subacute and chronic subdural hematomas by placement of subdural drains / C.R.P. Lind, C.J. Lind, E.W. Mee // Journal of Neurosurgery. – 2003. – Vol.99, N1. – P.44-46.

138. Liu, W. Chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis of surgical procedures / W. Liu, N.A. Bakker, R.J. Groen // *Journal of Neurosurgery*. – 2014. – Vol.121, N3. – P.665–673.
139. Lizana, J, Hematoma subdural crónico: Una patología común de manejo complejo / J. Lizana, N. Aliaga, A. Basurco // *Surgical neurology international*. – 2021. – Vol.12, N1. – P.1-16.
140. Local and systemic pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine patterns in patients with chronic subdural hematoma: A prospective study / M. Stanisic, A.O. Aasen, A.H. Pripp [et al.] // *Inflammation research*. – 2012. – Vol.61, N8. – P.845-892.
141. Local coagulofibrinolysis in the postsurgical recovery of patients with chronic subdural haematoma / M. Matsumoto, Y. Sakata, T. Yamazaki [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 1999. – Vol.141, N2. – P.177-181.
142. Local elevation of the anti-inflammatory interleukin-10 in the pathogenesis of chronic subdural hematoma / T. Wada, K. Kuroda, Y. Yoshida [et al.] // *Neurosurgical review*. – 2006. – Vol.29, N3. – P.242-245.
143. Long-term excess mortality after chronic subdural hematoma / M. Rauhala, H.P. Pauli, K. Seppä [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2020. – Vol.162, N6. – P.1467-1478.
144. Lukyanova, L.D. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation / L.D. Lukyanova, G.V. Sukoyan, Y.I. Kirova // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2013. – Vol. 154, N5. – P. 597-601.
145. Luxon, L.M. Chronic subdural haematoma. Quart / L.M. Luxon, M.J. Harrison // *The Quarterly journal of medicine*. – 1979. – Vol.48, N189. – P.43-53.
146. Mang, O.Y. Fibrinolytics-facilitated chronic subdural haematoma drainage – a systematic review / O.Y. Mang, S.L. Tsang, G. Leung // *World neurosurgery*. – 2021. – Vol.150, N6. – P.408-419.

147. Markwalder, T.M. Chronic subdural hematomas: A review / T.M. Markwalder // *Journal of neurosurgery*. – 1981. – Vol.54, N5. – P.637-645.
148. Markwalder, T.M. Chronic subdural hematoma: to drain or not drain? / T.M. Markwalder, R.W. Seilor // *Neurosurgery*. – 1985. – Vol.16, N2. – P.185-188.
149. Marklund, N. Building the evidence base for treatment of chronic subdural hematoma / N. Marklund, N. Plesnila, D.L. Brody // *Journal of Neurotrauma*. – 2021. – Vol.38, N6. – P.1465-1466.
150. Martinez-Perez, R. Endovascular embolisation of the middle meningeal artery to treat chronic subdural haematomas: Effectiveness, safety, and the current controversy / R. Martinez-Perez, N. Rayo, A. Tsimpas // *A systematic review. Neurología*. – 2020. – N4. – P.1-6.
151. Mascarenhas, L. Illustration of the impact of antiplatelet drugs on the genesis and management of chronic subdural hematoma / L. Mascarenhas // *Neurochirurgie*. – 2012. – Vol.58, N1. – P.47-51.
152. McClelland, S. Utilization of recombinant activated factor VII for intracranial hematoma evacuation in coagulopathic nonhemophilic neurosurgical patients with normal international normalized ratios / S. McClelland, E.K. Won, C.H. Lam // *Neurocritical care*. – 2007. – Vol.7, N2. – P.136-139.
153. Measurement of inflammatory cytokines and thrombomodulin in chronic subdural hematoma / M. Kitazono, H. Yokota, H. Satoh [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2012. – Vol.52, N11. – P.810-815.
154. Middle meningeal artery embolization for refractory chronic subdural hematoma: 3 case reports / K. Takahashi, K. Muraoka, T. Sugiura [et al.] // *No shinkei geka*, – 2002. – Vol.30, N5. – P.535-539.
155. Modified computed tomography clasification for chronic subdural hematoma features good interrater agreement: a single-center retrospective cohort study / J. Takei, H. Tatsuya, H. Keisuke [et al.] // *World neurosurgery*. – 2021. – Vol.151, N7. – P. 407-417.

156. Myllyharju, J. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles / J. Myllyharju, P. Koivunen // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol.394, N 4. – P. 435-448.

157. Mini-Craniotomy under local anesthesia for chronic subdural hematoma: an effective choice for elderly patients and for patients in a resource-strained environment / S.D. Mahmood, M. Waqas, M.Z. Baig, A. Darbar // *World neurosurgery*. – 2017. – Vol.106, N10. – P.676-679.

158. Mori, K. Surgical treatment of chronic subdural hematoma in 500 consecutive cases: clinical characteristics, surgical outcome, complications and recurrence rate / K. Mori, M. Maeda // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2001. – Vol.41, N8. – P.371-381.

159. Morphological aspects of the traumatic chronic subdural hematoma capsule: SEM studies / M. Moskala, I. Goscinski, J. Kaluza [et al.] // *Microscopy and microanalysis*. – 2007. – Vol.13, N3. – P.211-219.

160. Nakaguchi, H. Factors in the natural history of chronic subdural hematomas that influence their postoperative recurrence / H. Nakaguchi, T. Tanishima, N. Yoshimasu // *Journal of neurosurgery*. – 2001. – Vol.95, N2. – P.256-262.

161. Navratil, O. The outcome, working ability and psychic changes after traumatic brain injury / O. Navratil, M. Smrka, P. Hanak // *Bratislavské lekárske listy*. – 2006. – Vol.107, N4. – P.110-112.

162. Neurosurgical and perioperative management of chronic subdural hematoma / J. Blaauw, B. Jacobs, H.M. den Hertog [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2020. – Vol.11. – P.550.

163. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid / H. Kageyama, T. Toyooka, N. Tsuzuki, K. Oka // *Journal of neurosurgery*. – 2013. – Vol.119, N2. – P.332-337.

164. Nontraumatic bilateral subdural hematoma caused by antiaggregation therapy: case report and review of the literature / A. Vuk, V. Stancić, G. Rincić [et al.] // *Acta clinica Croatica*. – 2010. – Vol.49, N2. – P.163-168.

165. Occurrence and recurrence of spontaneous chronic subdural haematoma is associated with a factor XIII deficiency / B. Bosche, M. Molcanyi, T. Noll [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2012. – Vol.115, N1. – P.13-18.
166. Outcomes and recurrence rates in chronic subdural haematoma / A. Amirjamshidi, M. Abouzari, B. Eftekhar [et al.] // *British journal of neurosurgery*. – 2007. – Vol.21, N3. – P.272-275.
167. Pathogenesis of chronic subdural hematoma: a cohort evidencing de novo and transformational origins / E. Edlmann, P.C. Whitfield, A. Koliass, P.J. Hutchinson // *Journal of neurotrauma*. – 2021. – Vol. 38, N.18. – P.2580-2589.
168. Pathophysiology and nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma: from past to present to future / D.C. Holl, V. Volovici, C.M.F. Dirven [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol.116, N.8. – P.402-411.
169. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy / E. Edlmann, S. Giorgi-Coll, P.C. Whitfield [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2017. – Vol.14, N1. – P.108.
170. Perindopril and residual chronic subdural hematoma volumes six weeks after burr hole surgery: a randomized trial / F.R. Poulsen, S. Munthe, M. Soe, B. Halle // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2014. – Vol.123, N3. – P.4-8.
171. Pincus, S.H. Eosinophils stimulate fibroblast DNA synthesis / S.H. Pincus, K.S. Ramesh, D.J. Wyler // *Blood*. – 1987. – Vol.70, N2. – P.572-574.
172. Plasma thrombomodulin in health and diseases / S. Takano, S. Kimura, S. Ohdama, N. Aoki // *Blood*. – 1990. – Vol.76, N10. – P.2024-2029.
173. Plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complex and alpha 2-plasmin inhibitor in chronic subdural hematoma / K. Saito, H. Ito, T. Hasegawa, S. Yamamoto // *Journal of neurosurgery*. – 1989. – Vol.70, N1. – P.68-72.
174. Possible role of cyclooxygenase-2 in developing chronic subdural hematoma / M. Hara, M. Tamaki, M. Aoyagi, K. Ohno // *Journal of medical and dental sciences*. – 2009. – Vol.56, N3 – P.101-106.

175. Postoperative course and recurrence of chronic subdural hematoma / H.J. Oh, K.S. Lee, J.J. Shim [et al.] // Journal of Korean neurosurgical society. – 2010. – Vol.48, N6. – P.518-523.

176. Potter, J.F. Chronic subdural hematoma--the «great imitator». / J.F. Potter, A.H. Fruin // Geriatrics. – 1977. – Vol.32, N6. – P.61-66.

177. Prediction of postoperative recurrence of chronic subdural hematoma using quantitative volumetric analysis in conjunction with computed tomography texture analysis / T. Kanazawa, S. Takahashi, Y. Minami [et al.] // Journal of clinical neuroscience. – 2020. – Vol.72, N1. – P.270-276.

178. Predicting recurrence after chronic subdural haematoma drainage / A. Jack, C. O’Kelly, C. McDougall, J.M. Findlay // The Canadian journal of neurological sciences..– 2015. – Vol.42, N1. – P.34-39.

179. Predicting chronic subdural hematoma recurrence and stroke outcomes while withholding antiplatelet and anticoagulant agents / M. Zanaty, B.J. Park, S.C. Seaman [et al.] // Frontiers in neurology. – 2020. – Vol.10. – P.1401.

180. Predictors of recurrence and complications after chronic subdural hematoma surgery: A population-based study / J.Jr. Bartek, K. Sjøvik, H. Kristiasson [et al.] // World neurosurgery. – 2017. – Vol.106, N10. – P.609-614.

181. Predictors of re-operation in the setting of non-acute subdural hematomas: A 12-year single center retrospective study / M.M. Hulou, C.J. McLouth, C.S. Hayden [et al.] // Journal of clinical neuroscience. – 2020. – Vol.81, N6. – P.334-339.

182. Preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor usage in patients with chronic subdural hematoma: associations with initial presentation and clinical outcome / M.C. Neidert, T. Schmidt, T. Mitova [et al.] // Journal of clinical neuroscience. –2016. – Vol.28, N3. – P.82-86.

183. Present epidemiology of chronic subdural hematoma in Japan: analysis of 63,358 cases recorded in a national administrative database / H. Toi, K.

Kinoshita, S. Hirai [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2017. – Vol.128, N1. – P.222-228.

184. Prevalence of and risk factors for recurrence of chronic subdural hematoma / W. You, Y. Zhu, Y. Wang [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2018. – Vol.160, N5. – P. 893-899.

185. Pripp, A.H. The correlation between pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic subdural hematoma patients assessed with factor analysis / A.H. Pripp, M. Stansic // *PLoS one*. – 2014. – Vol. 9, N2. – P. e90149.

186. Prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study of adjuvant dexamethasone with surgery for chronic subdural haematoma with post-operative subdural drainage: interim analysis / K Mebberson, M. Colditz, L Marshman [et al.] // *Journal of clinical neuroscience*. – 2020. – Vol.71, N1. – P.153-157.

187. Putman, T.J. Chronic subdural hematoma. Its pathology, its relation to pachymeningitis hemorrhagica and its surgical treatment / Putman T.J., Cushing H. // *The Archives of Surgery*. – 1925. – Vol.11, N3. – P.329-393.

188. Quantitative estimation of hemorrhage in chronic subdural hematoma using the ⁵¹Cr erythrocyte labeling method / H. Ito, S. Yamamoto, K. Saito [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1987. – Vol.66, N6. – P.862-864.

189. Quantitative assessment of impaired postevacuation brain reexpansion in bilateral chronic subdural haematoma: Possible mechanism of the higher recurrence rate / W.M. Kung, K.S. Hung, W.T. Chiu [et al.] // *Injury*. – 2012. – Vol.43, N5. – P.598-602.

190. Radiological factors related to recurrence of chronic subdural hematoma / K. Nagatani, S. Takeuchi, F. Sakakibara [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2011. – Vol.153, N5. – P.1713.

191. Radiological prognostic factors of chronic subdural hematoma recurrence: a systematic review and meta-analysis / I.P. Miah, Y. Tank, F.R. Rosendaal [et al.] // *Neuroradiology*. – 2021. – Vol.63, N1. – P.159-160.

192. Ramachandran, R. Chronic subdural hematomas: Causes of morbidity and mortality / R. Ramachandran, T. Hegde // *Surgical neurology*. – 2007. – Vol.67, N4. – P.367-372.

193. Reliability of an automated computerized hematoma volumetric analysis protocol in patients with chronic subdural hemorrhage / F. Siddiq, N.K. Bains, J.P. Herbert [et al.] // *World neurosurgery*. – 2021. – Vol.150, N6. – P.372-377.

194. Recurrence-free chronic subdural hematomas: A retrospective analysis of the instillation of tissue plasminogen activator in addition to twist drill or burr hole drainage in the treatment of chronic subdural hematomas / D.M. Neils, P.S. Singanallur, H. Wang [et al.] // *World neurosurgery*. – 2012. – Vol.78, N1-2. – P.145-149.

195. Renner, W. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner, S. Kotschan, C. Hoffmann // *Journal of vascular research*. – 2000. – Vol.37, N6. – P.443-448.

196. Resumption of antithrombotic agents in chronic subdural hematoma: A systematic review and meta-analysis / K. Phan, D. Abi-Hanna, J. Kerferd [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol.109, N1. – P.792-799.

197. Retrospective analysis of 195 surgically treated cases of chronic subdural hematoma / B. Erdogan, M. Is, S.T. Emon [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2021. – Vol.75, N12. – P.e15014.

198. Reversible dementia in patients with chronic subdural hematomas / E. Ishikawa, K. Yanaka, K. Sugimoto [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2002. – Vol.96, N4. – P.680-683.

199. Risk factors of hospital mortality in chronic subdural hematoma: A retrospective analysis of 1117 patients, a single institute experience / S. Wang, Y. Ma, X. Zhao [et al.] // *Journal of clinical neuroscience*. – 2019. – Vol.67, N5. – P.570-578.

200. Risk of recurrent chronic subdural hematoma associated with early warfarin resumption: a matched cohort study / S.M. Ryu, J.Y. Yeon, D.-S. Kong, S.-C. Hong // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol.120, N12. – P.855-862.

201. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma / H.-J. Hong, Y.-J. Kim, H.-J. Yi [et al.] // *Surgical neurology*. – 2009. – Vol.71, N2. – P.161-165.

202. Role of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor in the development of chronic subdural hematoma / C. Hua, G. Zhao, Y. Feng [et al.] // *Journal of neurotrauma*. – 2016. – Vol.33, N1. – P.65-70.

203. Role of regulatory T cells in atorvastatin induced absorption of chronic subdural hematoma in rats / W. Quan, Z. Zhang, P. Li [et al.] // *Aging and disease*. – 2019. – Vol.10, N5. – P.992- 1002.

204. Ribatti, D. Immune cells and angiogenesis / D. Ribatti, E. Crivellato // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2009. – Vol.13, N9a. – P.2822-2833.

205. Rojo Arias, J.E. VEGF-trap modulates retinal inflammation in the murine oxygen-induced retinopathy (OIR) model / J.E. Rojo Arias, V.E. Englmaier, J. Jászai // *Biomedicines*. – 2022. – Vol.10, N 2. – P.201.

206. Rotherl, R.D. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat / R.D. Rotherl, A. Brawanski, C. Woertgen // *Acta neurochirurgica*. – 2001. – Vol.142, N2. – P.199-203.

207. Rughani, A.I. A novel association between a chronic subdural hematoma and a fibrinolytic pathway defect: Case report. A.I. Rughani, C.E. Holmes, P.L. Penar [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol.64, N6. – P.E1192.

208. Safe burr hole surgery for chronic subdural hematoma using dabigatran with idarucizumab / N. Arai, Y. Mine, H. Kagami [et al.] // *World neurosurgery*. – 2018. – Vol.109, N1. – P.432-435.

209. Saito, H. Angiogenesis in the septum and inner membrane of refractory chronic subdural hematomas: Consideration of findings after middle meningeal artery embolization with low-concentration n-butyl-2- cyanoacrylate / H. Saito, M. Tanaka, H. Hadeishi // *NMC case report journal* – 2019. – Vol.6, N4. – P.105-110.

210. Sambasivan, M. An overview of chronic subdural hematoma: experience with 2300 cases. / M. Sambasivan // *Surgical neurology*. – 1997. – Vol.47, N5. – P. 418-422.

211. Semenza, G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 / G.L. Semenza // *Physiology*. – 2009. – Vol.24, N2. – P. 97-106.

212. Shahbazi, M. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection / M. Shahbazi, A.A. Fryer, V. Pravica // *Journal of the American society of nephrology*. – 2002. – Vol.13, N1. – P.260–264.

213. Shastry, B.S. SNPs: impact on gene function and phenotype. / B.S. Shastry // *Methods in molecular biology*. – 2009. – Vol.578. – P.3-22.

214. Shinde, A.V. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair / A.V. Shinde, N.G. Frangogiannis // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2014. – Vol.70. – P.74-82.

215. Sikahall-Meneses, E. Chronic subdural hematoma. Surgical management in 100 patients / E Sikahall-Meneses, N. Salazar-Pérez, B. Sandoval-Bonilla // *Cirugía y cirujanos*. – 2008. – Vol.76, N3. – P.199-203.

216. Soleman, J. The conservative and pharmacological management of chronic subdural haematoma / J. Soleman, F. Nocera, L. Mariani // *Swiss medical weekly*. – 2017. – Vol.147. – w14398.

217. Systematic review of current randomised control trials in chronic subdural haematoma and proposal for an international collaborative approach / E. Edlmann, D. Holl, H.F. Lingsma [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2020. – Vol.162, N4. – P. 763-776.

218. Standardized assessment of outcome and complications in chronic subdural hematoma: results from a large case series / B. Bucher, N. Maldaner, L. Regli [et al.] // *Acta neurochirurgica*. – 2019. – Vol.161, N7. – P.1297-1304.

219. Stanišić, M. A reliable grading system for prediction of chronic subdural hematoma recurrence requiring reoperation after initial burr-hole surgery / M. Stanišić, A.H. Pripp // *Neurosurgery*. – 2019. – Vol.81, N5. – P.752-760.

220. Steroids in chronic subdural hematomas (SUCRE trial): study protocol for a randomized controlled trial / P.L. Henaux, P.J. Le Reste, B. Laviolle, X. Morandi *Trials*. – 2017. – Vol.18, N1. – P.252.

221. Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines / A. Zilberstein, R. Ruggieri, J.H. Korn, M. Revel // *The EMBO journal*. – 1986. – Vol.5, N10. – P. 2529-2537.

222. Subacute subdural hematoma: findings in CT, MRI and operations and review of onset mechanism / K. Morinaga, Y. Matsumoto, S. Hayashi [et al.] // *No shinkei geka*. – 1995. – Vol.23, N3. – P.213-216.

223. Subdural drainage techniques for single burr-hole evacuation of chronic subdural hematoma: Two drains frontal-occipital position versus one drain frontal position / Q. Wu, Q. Liu, D. Chen [et al.] // *British journal of neurosurgery*. – 2021. – Vol.35, N3. – P. 324-328.

224. Subdural haematomas drain into the extracranial lymphatic system through the meningeal lymphatic vessels / X. Liu, C. Gao, J. Yuan [et al.] // *Acta neuropathologica communications*. – 2020. – Vol. 8, N1. – P. 16.

225. Subdural pneumocephalus aspiration reduces recurrence of chronic subdural hematoma / V. Chavakula, S.C. Yan, K.T. Huang [et al.] // *Operative neurosurgery*. – 2019. – Vol.18, N4. – P.391-397.

226. Sun, T.F.D. Non-surgical primary treatment of chronic subdural haematoma: preliminary results of using dexamethasone / T.F.D. Sun, R. Boet, W.S. Poon // *British journal of neurosurgery*. – 2005. – Vol.19, N4. – P.327-333.

227. Surgery of chronic subdural hematoma under local anesthesia and its association with recurrence: A single tertiary care center experience / Alnaami I., A.M. Aseeri, Albinali A. [et al.] // *Interdisciplinary neurosurgery*. – 2021. – Vol. 26. – P.101293.

228. Suzuki, S. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects / S. Suzuki, K. Tanaka, N. Suzuki //

Journal of cerebral blood flow and metabolism. – 2009. – Vol.29, N 3. – P.464-479.

229. Targeting interleukin-6 signaling in clinic / S. Kang, T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Immunity*. – 2019. – Vol.50, N4. – P.1007-1023.

230. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults / A.M. Sutherland, K.R. Walley, S. Manocha [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2005. – Vol.165, №1. – P.75-82.

231. The C allele of -634G/C polymorphism in the VEGFA gene is associated with increased VEGFA gene expression in human retinal tissue / F.B. Vailati, D. Crispim, D.A. Sortica [et al.] // *Molecular vision*. – 2012. – Vol.15. – P.6411-6415.

232. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage / T.M. Markwalder, K.F. Steinsiepe, M. Rohner [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 1981. – Vol.55, N3. – P.390-396.

233. The potential of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the outcomes of chronic subdural hematomas / S.H. Lee, J.I. Choi, D.J. Lim [et al.] // *Journal of Korean neurosurgical society*. – 2018. – Vol.61, N1. – P.97-104.

234. The effect of irrigation solutions on recurrence of chronic subdural hematoma: A consecutive cohort study of 234 patients / M. Kuwabara, T. Sadatomo, K. Yuki [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2017. – Vol.57, N5. – P.210-216.

235. The effectiveness of simple drainage technique in improvement of cerebral blood flow in patients with chronic subdural hemorrhage / M. Kaplan, F.S. Erol, Z Bozgeyik, M. Koparan // *Turkish neurosurgery*. – 2007. – Vol.17, N3. – P.202-206.

236. The efficacy of dexamethasone on reduction in the reoperation rate of chronic subdural hematoma—the DRESH study: straightforward study protocol for a randomized controlled trial / S. Emich, B. Richling, M.R. McCoy [et al.] // *Trials*. – 2014. – Vol.15. – P.6.

237. The first historical description of chronic subdural hematoma: A tale of inaccurate interpretation, inaccurate quoting and inaccurate re quoting / R. Dammers, D.C. Holl, B. Kapiteijn, E.J.O. Kompanje // Journal of the history of the neurosciences. – 2021. – P.1-18.

238. The incidence of chronic subdural hematomas from 1990 to 2015 in a defined Finnish population / M. Rauhala, T.M. Luoto, H. Huhtala [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2019. – Vol.132, N4. – P.1147-1157.

239. The interleukin-6 (IL-6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL-6 / J.J. Tischendorf, E. Yagmur, D. Scholten, //International journal of immunogenetics. – 2007. – Vol.34, N 6. – P.413-418.

240. The level of circulating endothelial progenitor cells may be associated with the occurrence and recurrence of chronic subdural hematoma / Y. Song, Z. Wang, L. Liu [et al.] // Clinics. – 2013. – Vol.68, N8. – P.1084–1088.

241. The management and outcome for patients with chronic subdural hematoma: a prospective, multicenter, observational cohort study in the United Kingdom / P.M. Brennan, A.G. Koliass, A.J. Joannides [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2017. – Vol.127, N4. – P.732-739.

242. The management of primary chronic subdural haematoma: A questionnaire survey of practice in the United Kingdom and the Republic of Ireland / T. Santarius, R. Lawton, P.J. Kirkpatrick, P.J. Hutchinson // British journal of neurosurgery. – 2008. – Vol.22, N4. – P.529-534.

243. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. Nasreddine, N. Phillips, V. BÃdirian [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol.53, N4. – P.695-699.

244. The neurological outcome scale for traumatic brain injury (NOS-TBI): II. Reliability and convergent validity / S.R. McCauley, E. Wilde, T.M. Kelly [et al.] // Journal of neurotrauma. – 2010. – Vol. 27, N6. – P. 991-997.

245. The relationship between Glasgow coma/outcome scores and abnormal CT scan findings in chronic subdural hematoma / A. Amirjamshidi, B. Eftekhar, M. Abouzari, A. Rashidi // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2007. – Vol.109, N2. – P. 152-157.

246. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematomas: A critically appraised topic / S. Zarkou, M.I. Aguilar, N.P. Patel [et al.] // *The neurologist*. – 2009. – Vol.15, N5. – P.299-302.

247. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematoma: A systematic review / L.M. Berghauer Pont, C.M. Dirven, D.W. Dippel [et al.] // *European journal of neurology*. – 2012. – Vol.19, N11. – P.1397-1403.

248. The role of external drains and peritoneal conduits in the treatment of recurrent chronic subdural hematoma / T. Santarius, H.U. Qureshi, R. Sivakumaran [et al.] // *World neurosurgery*. – 2010. – Vol.73, N6. – P.747-750.

249. The role of exudation in chronic subdural hematomas / M. Tokmak, A.C. Iplikcioglu, S. Bek [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2007. – Vol.107, N2. – P.290-295.

250. The surgical management of chronic subdural hematoma / A.F. Ducruet, B.T. Grobelny, B.E. Zacharia [et al.] // *Neurosurgical review*. – 2012. – Vol.35, N2. – P.155-169.

251. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. Dahl, T. Haug, D. Neckelmann // *Journal of psychosomatic research*. – 2002. – Vol.52, N2. – P. 69-77.

252. The use of atorvastatin for chronic subdural haematoma: A retrospective cohort comparison study / D.Y. Chan, D.T. Chan, T.F. Sun, [et al.] // *British journal of neurosurgery*. – 2017. – Vol.31, N1. – P.72-77.

253. Thotakura, A.K., Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with steroids / A.K. Thotakura, N.R. Marabathina // *World neurosurgery*. – 2015. – Vol.84, N6. – P.1968-1972.

254. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. Evidence for the involvement of the seven-transmembrane domain (STD) receptor

for alpha-thrombin / L.E. Sower, C.J. Froelich, D.H. Carney [et al.] // Journal of immunology. – 1995. – Vol.155, N2. – P.895-901.

255. Tissue plasminogen activator in chronic subdural hematomas as a predictor of recurrence / H. Katano, K. Kamiya, M. Mase [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2006. – Vol.104, N1. – P.79-84.

256. Tissue-type plasminogen activator in the chronic subdural hematoma / H. Ito, K. Saito, S. Yamamoto, T. Hasegawa // Surgical neurology. – 1988. – Vol.30, N3. – P.175-179.

257. To drill or not to drill, that is the question: Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma in the elderly. A systematic review / A. Scerrati, J. Visani, L. Ricciardi [et al.] // Neurosurgical focus. – 2020. – Vol.49, N4. – E7.

258. Tranexamic acid for chronic subdural hematoma / R. Lodewijkx, S. Immenga, R. van der Berg [et al.] // British journal of neurosurgery. – 2021. – Vol.35, N5. – P. 564-569.

259. Tranexamic acid for treatment of residual subdural hematoma after bedside twist-drill evacuation / O. Tanweer, F.A. Frisoli, C. Bravate [et al.] // World neurosurgery. – 2016. – Vol.91, N7. – P.29-33.

260. Traumatic subdural effusion evolves into chronic subdural hematoma: Two stages of the same inflammatory reaction? / J.F. Feng, J.Y. Jiang, Y.H. Bao [et al.] // Medical hypotheses. – 2008. – Vol.70, N 6. – P.1147-1149.

261. Treatment of chronic subdural hematoma with atorvastatin combined with low-dose dexamethasone: phase II randomized proof-of-concept clinical trial / D. Wang, C. Gao, X. Xu // Journal of neurosurgery. – 2021. – Vol.134, N1. – P.235-243.

262. Treatment of relapsed chronic subdural hematoma in four young children with atorvastatin and low-dose dexamethasone / J. Huang, L. Li, J. Zhang [et al.] // Pharmacotherapy. – 2019. – Vol.39, N7. – P.783-789.

263. Trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma / P.J. Hutchinson, E. Edlmann, D. Bulters [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol.383, N27. – P.2616-2627.

264. Turgut, M. Calcified or ossified chronic subdural hematoma: a systematic review of 114 cases reported during last century with a demonstrative case report // M. Turgut, A. Akhaddar, A.T. Turgut // *World neurosurgery*. – 2020. – Vol. 134, N2. – P.240-263.

265. Understanding subdural collections in pediatric abusive head trauma / D. Wittschieber, X B. Karger, X H. Pfeiffer, X M.L. Hahnemann // *American journal of neuroradiology*. – 2019. – Vol.40, N3. – P.388-395.

266. Uno, M. Chronic subdural hematoma in elderly patients: is this disease benign? / M. Uno, H. Toi, S. Hirai // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2017. – Vol.57, N8. – P.402–409.

267. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial / T. Santarius, P.J. Kirkpatrick, D. Ganesan [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol.374, N 9695. – P.1067-1073.

268. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in age-related macular degeneration in a Turkish population / Y. Bulgu, G.O. Cetin, V. Caner // *International journal of ophthalmology*. – 2014. – Vol.7, N 5. – P.773-777.

269. Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects / A. Detoraki, R.I. Staiano, F. Granata [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2009. – Vol.123, N5. – P.1142-1149.

270. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis / S.W. Han, G.W. Kim, J.S. Seo [et al.] // *Rheumatology*. – 2004. – Vol.43, N9. – P.1173-1177.

271. VEGF gene polymorphisms are associated with risk of tetralogy of Fallot / X. Li, C.L. Liu, X.X. Li // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2015. – Vol.21. – P.3474-3482.

272. WEBINO syndrome associated to chronic subdural haematoma / L. Serrano, D. Manzano-López, M.A. Rubio [et al.] // *Revista de neurologia*. – 2016. – Vol.62, N1. – P.45-46.

273. Weigel, R. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review / R. Weigel, P. Schmiedek, J.K. Kraus // Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. – 2003. – Vol.74, N7. – P.937-943.

274. Weigel, R. Vascular endothelial growth factor concentration in chronic subdural hematoma fluid is related to computed tomography appearance and exudation rate / R. Weigel, A. Hohenstein, L. Schilling // Journal of neurotrauma. – 2014. – Vol.31, N7. – P.670-673.

275. What are the causative factors for a slow, progressive enlargement of a chronic subdural hematoma? / Y.S. Shim, C.O. Park, D.K. Hyun [et al.] // Yonsei medical journal. – 2007. – Vol.48, N2. – P.210-217.

276. What is the pressure in chronic subdural hematomas? A prospective, population-based study / T. Sundstrøm, C.A. Helland, M. Aarhus, K. Wester. // Journal of neurotrauma. – 2012. – Vol.29, N1. – P.137-142.

277. Which surgical procedure is effective for refractory chronic subdural hematoma? Analysis of our surgical procedures and literature review / H. Matsumoto, H. Hanayama, T. Okada [et al.] // Journal of clinical neuroscience. – 2018. – Vol.49. – P.40-47.

278. Wijamunige, E.S. Chronic subdural hematoma presenting as reversible Parkinson-like symptoms and bladder and bowel dysfunction in a patient with schizophrenia / E.S. Wijamunige, V.I. Dharmawardene // Indian journal of psychiatry. – 2021. – Vol.63, N1. – P.110-112.

279. Williams, V.L. Magnetic resonance imaging of chronic subdural hematoma / V.L. Williams, J.P. Hogg // Neurosurgery clinics of North America. – 2000. – Vol.11, N3. – P.491-498.

280. Working toward rational and evidence-based treatment of chronic subdural henatoma / T. Santarius, P.J. Kirkpatrick, A.G. Koliaş [et al.] // Clinical neurosurgery. – 2010. – Vol.57. – P.112-122.

281. Wright, D., A pediatric chronic subdural hematoma: More than meets the eye / D. Wright, E.A.C. Pereira, S.A. Magdum // *Journal of pediatric neurosciences*. – 2015. – Vol.10, N4. – P.376-378.
282. Yamashima, T. Eosinophil degranulation in the capsule of chronic subdural hematomas / T Yamashima, T. Kubota, S. Yamamoto // *Journal of neurosurgery*. – 1985. – Vol.62, N2. – P.257-260.
283. Yamashima, T. The inner membrane of chronic subdural hematomas: pathology and pathophysiology / T. Yamashima // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2000. – Vol.11, N3. – P.413-424.
284. Yamashima, T. The origin of inner membranes in chronic subdural hematomas / T. Yamashima, S. Yamamoto // *Acta neuropathologica*. – 1985. – Vol.67, N3-4. – P.219-225.
285. Yamashima, T. The role of endothelial gap junctions in the enlargement of chronic subdural hematomas / T. Yamashima, S. Yamamoto, R.L. Friede // *Journal of neurosurgery*. – 1983. – Vol.59, N2. – P.298-303.
286. Yang, W. Chronic subdural hematoma: epidemiology and natural history. W. Yang, J. Huang // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2017. – Vol.28, №2. – P.205-210.
287. Zanini, A. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD / A. Zanini, A. Chetta, A.S. Imperatori // *Respiratory research*, – 2010. – Vol.11, №1. – P.1-11.
288. Zhang, J. Expert consensus on drug treatment of chronic subdural hematoma / J. Zhang // *Chinese neurosurgical journal*. – 2021. – Vol.7, №1. – P.47.
289. You, C.G. Postoperative pneumocephalus increases the recurrence rate of chronic subdural hematoma / C.G. You, X.S. Zheng // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2018. – Vol.166, №1. – P.56-60.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ХСГ – хроническая субдуральная гематома

ЧМТ – черепно-мозговая травма

IL6 – ген интерлейкина 6

HADS – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии

HIF-1 α – фактор индуцированный гипоксией 1 α

MGS – шкала Маркуолдера

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NOS-TBI – шкала неврологических исходов черепно-мозговой травмы

PAI-1 – ген ингибитора активатора плазминогена

VEGFA – ген васкулоэндотелиального фактора роста А