

На правах рукописи

ДРЯГИНА

Наталья Владимировна

**ПРОКОАГУЛЯНТНЫЕ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
У БОЛЬНЫХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор

Калинина Наталия Михайловна

Официальные оппоненты:

Папаян Людмила Петровна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»

Карпищенко Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 205.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков д. 54 и на сайте www.arcerm.spb.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Осложнения после различных нейрохирургических вмешательств являются одной из наиболее частых причин в структуре инвалидизации и смертности больных с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС). Попадание крови в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ), происходящее во время оперативного вмешательства на головном мозге или в результате внутричерепного кровоизлияния, и высвобождение биологически активных соединений при распаде эритроцитов могут вызывать повреждение гематоэнцефалического барьера (Kasuya H., 1998), запускать воспалительные реакции в ликворных путях (Володин Н.Н., 2014; Bagley R.S., 2000), приводить к отсроченной мозговой ишемии (Dreier J.P., 2000). Выраженная активация свертывания или недостаточная фибринолитическая активность в ЦСЖ после кровоизлияния в ЦНС способствуют вторичным ишемическим изменениям вследствие вазоспазма, развитию менингеального фиброза и постгеморрагической гидроцефалии (Beuth W., 1997; Tsakadze N.L., 1997; Dreden P.V., 2014). Наряду с этим своевременное выявление различных осложнений как после внутричерепных кровоизлияний, так и после хирургических вмешательств на головном мозге позволяет проводить эффективную терапию, улучшая выживаемость и качество жизни пациентов.

Экспрессия многих факторов системы гемостаза обнаружена в нервных и глиальных клетках различных отделов ЦНС (Eddleston M., 1993; Salles F.J., 2002; Goh K.Y., 2005). Компоненты свертывания и фибринолиза содержатся в ЦСЖ как в норме, так и при заболеваниях ЦНС (Feng L., 2003; Weisfelt M., 2007; Kwiecinski J., 2009; Ehling R., 2011; Dreden P. 2014). Под влиянием этих компонентов происходит регуляция интенсивности локальных процессов свертывания и фибринолиза крови, поступающей в ликворное пространство во время нейрохирургического вмешательства или в результате внутричерепного кровоизлияния. Если воздействие тромбопластических и фибринолитических факторов мозгового происхождения на системный гемостаз является доказанным (Кондратьев А.Н., 1986; Адуева С.А., 1996; Новиков В.Ю., 2004; Gerlach R., 2009), то вопрос об их влиянии на различные процессы в субарахноидальном пространстве остается недостаточно изученным.

Степень разработанности темы исследования

Большинство работ по изучению компонентов гемостаза в ЦСЖ посвящено активации процессов свертывания и фибринолиза в ликворопроводящих путях после внутричерепных кровоизлияний (Kasuya H., 1988; Hirashima Y., 1997; Ikeda K., 1997; Suzuki M., 1999; Dreden P.V., 2014). Наиболее перспективные результаты с точки зрения прогноза были получены у детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), у которых вследствие значительного ингибирования локального фибринолиза развивается

прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия (Whitelaw A., 1996; Hansen A., 2000; Zoair A.M., 2008).

В то же время число осложнений и частота неблагоприятных функциональных исходов после внутричерепных кровоизлияний остаются высокими (Володин Н.Н., 2014; Dey M., 2012). Мало изучены изменения в свойствах ЦСЖ при различных поражениях ЦНС, их влияние на течение заболевания, возникновение осложнений и исход. Это касается уточнения причин патологического тромбообразования или кровоточивости в послеоперационном периоде (Gerlach R., 2009), использования маркеров коагуляции и фибринолиза для оценки процесса санации ЦСЖ после субарахноидального кровоизлияния (Kasuya H., 1998), поиска прогностических факторов оценки тяжести и выживания у больных с внутричерепными кровоизлияниями (Merhar S., 2012; Dreden P. 2014). Таким образом, исследование компонентов свертывающей и фибринолитической систем в цереброспинальной жидкости и крови больных с различными заболеваниями ЦНС не теряет актуальности как для клинической лабораторной диагностики, так и для нейрохирургии.

Цель исследования: разработать лабораторные прогностические критерии исходов после внутричерепных кровоизлияний и нейрохирургических операций на основании изучения прокоагулянтных и фибринолитических свойств цереброспинальной жидкости у больных нейрохирургического профиля.

Задачи исследования

1. Установить характер изменений в содержании компонентов свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости при различных поражениях ЦНС (гидроцефалия, эпилепсия, опухоли, кровоизлияния).
2. Изучить взаимосвязь между показателями свертывающей и фибринолитической систем в крови и соответствующими показателями в цереброспинальной жидкости во время нейрохирургических операций.
3. Оценить возможность использования факторов свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости в качестве маркеров ликворной санации после субарахноидального кровоизлияния.
4. Разработать критерии прогнозирования исхода внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных детей, основанные на определении компонентов свертывающей и фибринолитической систем в цереброспинальной жидкости.

Научная новизна

На основании одновременного изучения факторов свертывающей и фибринолитической систем в крови и цереброспинальной жидкости больных с различной патологией ЦНС впервые был установлен автономный характер протекающих в ликворном пространстве процессов свертывания и

фибринолиза. Впервые доказано, что наибольшие сдвиги в прокоагулянтных и фибринолитических свойствах цереброспинальной жидкости больных нейрохирургического профиля происходят после внутричерепных кровоизлияний. В случае новообразования головного мозга между степенью анаплазии опухоли и ликворной концентрацией ингибитора активатора плазминогена PAI-1 выявлена положительная корреляция.

Впервые показана информативность определения комплекса факторов свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости у больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием для мониторинга процесса санации ликворопроводящих путей. Доказана взаимосвязь между повышением ликворного уровня ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и замедлением санации цереброспинальной жидкости от крови. Впервые разработаны критерии прогноза выживаемости новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием с учетом клинических и лабораторных данных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые обнаружена корреляционная зависимость между содержанием ингибитора активатора плазминогена PAI-1 в цереброспинальной жидкости и степенью анаплазии опухоли у нейроонкологических пациентов, что свидетельствует о вовлечении этого белка в непластический процесс.

Определен вклад компонентов свертывающей и фибринолитической систем в локальные процессы свертывания и фибринолиза, протекающие в ликворопроводящих путях после внутричерепных кровоизлияний. Обоснована целесообразность определения в цереброспинальной жидкости комплекса показателей: фибринопептида А (FPA), ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и D-димеров после церебро-субарахноидального кровоизлияния для оценки санации ликворопроводящих путей.

Доказана возможность прогнозирования благоприятного исхода внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных детей с помощью определения уровня ингибитора активатора плазминогена PAI-1 в цереброспинальной жидкости. Полученные результаты могут быть использованы для поиска новых способов лечения этого заболевания. Комплекс лабораторных маркеров (концентрация PAI-1 и D-димеров в цереброспинальной жидкости) и клинических показателей (масса тела при рождении и возраст на момент операции) может применяться для прогноза выживаемости новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования. Для реализации цели и задач исследования и обоснования основных положений были использованы анализ литературы, иммуноферментные, биохимические и клинические методы, статистическая обработка данных и обобщение результатов.

Диссертационное исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, протокол № 2 от 16.03.16.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При заболеваниях ЦНС (гидроцефалия, эпилепсия, опухоли, кровоизлияния) происходят разные по характеру изменения ликворной концентрации отдельных показателей свертывающей и фибринолитической систем. Отсутствие корреляционных зависимостей между показателями в крови и цереброспинальной жидкости указывает на автономность процессов свертывания и фибринолиза, протекающих в ликворном пространстве.

2. В раннем периоде внутричерепного кровоизлияния в цереброспинальной жидкости выявляется активация свертывания и фибринолиза. Определение в цереброспинальной жидкости комплекса маркеров, отражающих активацию этих процессов, позволяет следить за течением ликворной санации после субарахноидального кровоизлияния.

3. Ухудшение очищения ликворопроводящих путей после внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных детей и развитие прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии происходит на фоне высокого уровня ингибитора активатора плазминогена PAI-1 в цереброспинальной жидкости. Определение данного показателя может использоваться для выявления риска неблагоприятного прогноза у новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов подтверждена достаточным для проведения статистического анализа количеством пациентов (95 человек), современными методами исследования и корректными методами статистической обработки.

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на VI съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России (Санкт-Петербург, 2011), VII съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России (Санкт-Петербург, 2013), нейрошколе «Кома и длительные бессознательные состояния» (Санкт-Петербург, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016), научно-практическом обществе анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 2016).

Результаты исследования используются в учебном процессе на циклах, проводимых на кафедре клинической лабораторной диагностики ФБУ ВХО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, внедрены в практику работы «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.

Алмазова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», детской городской больницы №1 (Санкт-Петербург).

Личный вклад автора. Сбор и обработка клинических данных, получение, интерпретация и обобщение результатов исследований, представленных в диссертации, выполнены автором лично.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, определенных перечнем рецензируемых российских научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 209 источников, из которых 57 отечественных и 152 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основе работы лежит анализ компонентов свертывающей и фибринолитической систем в ЦСЖ и крови 95 пациентов, проходивших лечение на базе Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова и детской городской больницы (ДГБ) № 1.

В соответствии с задачами исследования были сформированы несколько групп больных. Для изучения компонентов свертывающей и фибринолитической систем в ЦСЖ и крови больных нейрохирургического профиля были обследованы 56 человек, которым проводилось оперативное вмешательство на головном мозге. Для оценки активации процессов свертывания и фибринолиза в ЦСЖ после кровоизлияния были обследованы 9 больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием (ЦСАК) и 30 новорожденных детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК).

Пациенты нейрохирургического профиля были разделены на три группы в зависимости от нозологической формы. В группу I вошли больные с обструктивной гидроцефалией (n=18), возраст в среднем составлял $29,2 \pm 5,1$ лет (1-65 лет). В группу II – больные с эпилепсией (n=11), возраст $27,7 \pm 2,2$ лет (18-40 лет), в группу III – больные с новообразованием головного мозга (n=27), возраст $51,2 \pm 2,3$ лет (21-77 лет). Пациентам I группы проводилось вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ), II группы – резекция эпилептического очага, III – удаление опухоли. Получение образцов крови проводили на 3 этапах: I – при поступлении больного в операционную, II – на этапе хирургического гемостаза, III – на 1-е сутки после операции. Критерии

включения: наличие установленного соответствующего диагноза (гидроцефалия, эпилепсия, новообразование головного мозга), требующего нейрохирургического вмешательства, и необходимость получения ЦСЖ во время операции. Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии, прием антикоагулянтных или антиагрегантных препаратов.

Группу IV составили 9 больных с ЦСАК с прорывом крови в желудочки мозга, которым накладывали вентрикулярный дренаж по Арндту, что давало возможность серийного получения образцов ЦСЖ. Возраст составил в среднем $43,9 \pm 16,6$ лет (23-65 лет). Критерием включения в данную группу являлось наличие ЦСАК, подтвержденного при помощи компьютерной томографии, и установленный вентрикулярный дренаж. Критерием исключения – парентеральное использование фибринолитических препаратов. Образцы ЦСЖ получали через вентрикулярный дренаж на 1-2-й, 3-5-й, 6-8-й, 9-12-й и 13-й день и далее. В дни получения ЦСЖ у этих пациентов брали кровь для анализа.

В группу V вошли 30 детей с диагнозом «гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, ВЖК», которые проходили лечение в ДГБ № 1. Гестационный возраст детей при рождении составил в среднем $27,9 \pm 2,4$ недели (25-36 недель), масса тела – 1079 ± 312 г (600-1920 г), возраст на момент операции – $18,8 \pm 6,8$ дня (8-39 дней). Этим детям проводилась имплантация вентрикулосубгалеального дренажа с целью коррекции гидроцефального синдрома. Во время хирургического вмешательства удалялся избыток ЦСЖ, который был использован для настоящего исследования. Критериями включения в данную группу являлось наличие ВЖК, подтвержденного ультразвуковым исследованием, и недоношенность ребенка (гестационный возраст менее 37 недель). Критерием исключения – наличие врожденного дефицита факторов свертывания, в связи с чем из исследования был исключен один ребенок с гемофилией А. Кровь у детей не исследовали.

Концентрацию компонентов свертывающей и фибринолитической систем в крови и ЦСЖ определяли иммуноферментным методом на анализаторе планшетного типа Personal Lab фирмы Adaltis (Италия) согласно инструкциям, прилагаемым к тест-системам. Определение тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и их комплекса (tissue plasminogen activator - plasminogen activator inhibitor-1, tPA-PAI-1) проводили с использованием тест-систем tPA Antigen, PAI-1 Antigen, tPA/PAI-1 Complex ELISA производства Technoclone GmbH (Австрия).

Определение фибринопептида А (fibrinopeptide A, FPA) проводили тест-системой Imuclone FPA ELISA фирмы American Diagnostica Inc. (США), основного белка миелина (myelin basic protein, MBP) – тест-системой MBP ELISA фирмы Diagnostic System Laboratories, Inc. (США), D-димеры – тест-системой «D-димер-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест (Россия). Концентрацию белка в ЦСЖ измеряли методом с красителем пирогалловым красным на фотометре Микролаб 600 с использованием набора реагентов «КлиниТест-БМ ПГК»

компании «Эко-сервис» (Россия). Количество эритроцитов в ЦСЖ определяли путем подсчета в счетной камере Фукса-Розенталя.

Все лабораторные исследования были выполнены в экспресс-лаборатории отделения анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В основу обеспечения качества исследований были положены требования ГОСТ Р 53079.4-2008 и ГОСТ Р 53133.2-2008.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При сравнении парных (сопряженных) выборок использовали парный t_d -критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g -критерия Пирсона, r_s -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Использовали также линейный регрессионный и дискриминантный анализ. Оценка выживаемости проводилась с помощью метода Каплана-Мейера (Kaplan E.L., Meier P., 1958).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Компоненты свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости и крови больных нейрохирургического профиля

Результаты определения компонентов свертывания и фибринолиза в ЦСЖ больных нейрохирургического профиля представлены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация компонентов свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости больных нейрохирургического профиля, Ме [25%; 75%]

Группы	Показатели, нг/мл				
	FPA	PAI-1	tPA	tPA-PAI-1	D-димеры
I (n=18) (гидроцефалия)	24,7 [12,3; 54,4]	1,9 [0,8; 4,5]	2,9 [2,3; 3,5]	5,6 [4,4; 6,1]	50 [30; 180]
II (n=11) (эпилепсия)	40,2 [11,3; 45,5]	0,4 ^{**} [0,2; 0,8]	2,7 [1,7; 3,2]	5,1 [3,3; 6,7]	40 [0; 45]
III (n=27) (опухоли ЦНС)	163,1 [*] [95,7; 255,4]	1,9 [1,0; 4,9]	2,5 [1,9; 2,7]	4,9 [3,9; 6,2]	1200 [*] [320; 1300]

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группами гидроцефалии и эпилепсии,

** – $p < 0,05$ при сравнении с группами гидроцефалии и опухоли ЦНС

Как видно из представленных в таблице 1 данных, концентрация FPA, маркера тромбиновой активности, была достоверно выше в группе III. Можно предположить, что концентрация FPA в ЦСЖ исследуемых больных зависит от объема и длительности оперативного вмешательства, поскольку операции по

удалению опухолей являются одними из самых травматичных нейрохирургических вмешательств. Максимальная концентрация D-димеров в ЦСЖ больных с опухолями ЦНС, вероятно, вызвана теми же причинами, что и для FPA – активацией свертывания в ликворном пространстве, обусловленной неопластическим процессом и/или операционной травмой.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, в группе пациентов с эпилепсией по сравнению с двумя другими группами концентрация МВР была ниже ($p=0,001$), что может свидетельствовать о меньшей деструкции нервной ткани при этом заболевании.

Таблица 2

Концентрация белка, эритроцитов и основного белка миелина (МВР) в цереброспинальной жидкости больных нейрохирургического профиля, Ме [25%; 75%]

Группы	Белок, г/л	Эритроциты, кл/мкл	МВР, нг/мл
I (гидроцефалия) (n=18)	0,20 [0,15; 0,22]	110,5 [50,0; 236,0]	3,78 [2,56; 4,45]
II (эпилепсия) (n=11)	0,20 [0,15; 0,25]	50,0 [50,0; 171,0]	0,65** [0,54; 0,73]
III (опухоли ЦНС) (n=27)	0,47* [0,27; 0,75]	236,0* [50,0; 1280]	2,8 [1,03; 5,41]

Примечание: * – $p<0,05$ при сравнении с группами гидроцефалии и эпилепсии,
** – $p<0,05$ при сравнении с группами гидроцефалии и опухоли ЦНС

Концентрация общего белка в ЦСЖ была достоверно выше у больных с опухолями ЦНС. Это является следствием как поступления в ЦСЖ продуктов обмена и разрушения опухолевых клеток, так и увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Концентрация белка в ЦСЖ коррелировала с рядом других показателей – количеством эритроцитов ($r=0,64$; $p<0,0001$), концентрацией D-димеров ($r=0,56$; $p<0,0001$) и FPA ($r=0,44$; $p=0,001$).

Одним из объяснений наличия корреляционных связей между содержанием в ЦСЖ белка и ликворными концентрациями D-димеров и FPA может служить попадание этих факторов из плазмы вследствие нарушения проницаемости ГЭБ или непосредственно вместе с кровью в результате операционной травмы. Однако против этого механизма говорит тот факт, что концентрация D-димеров и FPA в ЦСЖ была достоверно выше, чем в крови.

По нашему мнению, причиной высоких уровней D-димеров и FPA в ЦСЖ нейрохирургических пациентов является активация процесса свертывания непосредственно в ликворном пространстве при одновременном попадании в него крови из поврежденных мозговых сосудов и тромбопластически активных веществ из мозговой ткани. Концентрация комплекса tPA-PAI-1 в ЦСЖ была,

напротив, ниже, чем в крови, что не позволяет исключить попадание этого компонента в ЦСЖ из крови.

Для решения вопроса о том, влияет ли неопластический процесс на содержание факторов свертывания и фибринолиза в ЦСЖ, пациенты III группы были разделены на подгруппы в зависимости от гистоструктуры опухоли: больные с невриномой (n=10), глиобластомой (n=7), менингиомой (n=5) и другими опухолями (n=5). Достоверные различия были обнаружены только по содержанию PAI-1 ($p < 0,0004$), его концентрация была в 6-17 раз выше в ЦСЖ больных с глиобластомами. Кроме того, имелась положительная корреляционная зависимость между концентрацией PAI-1 в ЦСЖ и степенью анаплазии опухоли ($r=0,68$; $p=0,002$), указывая на то, что данный многофункциональный белок вовлекается в процесс злокачественного роста у нейроонкологических больных.

Результаты определения компонентов свертывания и фибринолиза в крови нейрохирургических больных представлены в таблице 3.

Таблица 3

Концентрация компонентов свертывающей и фибринолитической систем в крови пациентов нейрохирургического профиля, нг/мл, (n=56), Me [25%; 75%]

Группа	Этап	FPA	PAI-1	tPA	tPA-PAI-1	D-димеры
I (гидроцефалия)	I	3,3 [2,6; 4,4]	19,4 [13,4; 24,3]	3,9 [3,3; 4,2]	17,4 [13,4; 20,0]	242 [127; 242]
	II	25,8 [19,6; 29,3]	32,2 [26,5; 36,9]	5,0 [4,1; 5,2]	17,1 [15,2; 20,6]	375 [244; 375]
	III	7,6 [4,6; 8,7]	30,8 [26,1; 32,0]	4,1 [3,8; 4,6]	22,7 [15,2; 33,2]	1035 [755; 1035]
II (эпилепсия)	I	5,0 [2,5; 5,7]	26,1 [17,3; 46,4]	3,9 [3,2; 4,1]	13,2 ^{**} [11,4; 14,8]	240 [180; 240]
	II	24,2 [19,8; 29,8]	37,7 [15,4; 51,2]	4,6 [3,7; 5,6]	16,0 ^{**} [13,3; 16,4]	220 [160; 220]
	III	8,6 [4,1; 9,5]	26,7 [18,7; 36,5]	4,3 [3,3; 5,6]	17,1 ^{**} [14,7; 19,2]	600 [550; 600]
III (опухоль ЦНС)	I	8,8 [*] [6,6; 17,2]	18,6 [12,3; 32,2]	4,0 [3,6; 4,8]	17,3 [14,1; 24,2]	260 [220; 380]
	II	48,1 [*] [19,0; 64,9]	27,6 [22,4; 44,9]	4,9 [3,9; 5,8]	21,3 [15,8; 27,2]	325 [190; 410]
	III	14,8 [*] [8,4; 17,1]	31,2 [16,4; 39,1]	4,4 [3,9; 5,3]	22,6 [14,7; 32,3]	1855 [*] [1300; 2405]

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группами гидроцефалии и эпилепсии,

** – $p < 0,05$ при сравнении с группой опухоли ЦНС

Самая высокая концентрация FPA на всех этапах исследования была обнаружена у пациентов с опухолями ЦНС. Имелась положительная корреляционная зависимость между концентрацией FPA до и во время операции, а также до операции и на первые послеоперационные сутки. Таким образом, чем выше была исходная (до операции) тенденция к гиперкоагуляции,

тем более выраженная активация свертывания происходила во время операции, и тем медленнее она снижалась в послеоперационном периоде. Между концентрацией FPA на 2-м этапе и длительностью операции была выявлена положительная корреляционная зависимость ($r=0,37$; $p=0,041$).

Максимальная концентрация FPA до операции была обнаружена в подгруппе пациентов с глиобластомами. Кроме того, имелась положительная корреляционная зависимость между степенью анаплазии опухоли и исходной концентрацией FPA в крови ($r=0,55$; $p=0,021$). Во время и после операции уровень FPA у больных с глиобластомами не отличался от значений в других подгруппах (рисунки 1 и 2), свидетельствуя о том, что выраженность гиперкоагуляции во время операции зависит от длительности и объема оперативного вмешательства, а не от гистоструктуры опухоли.

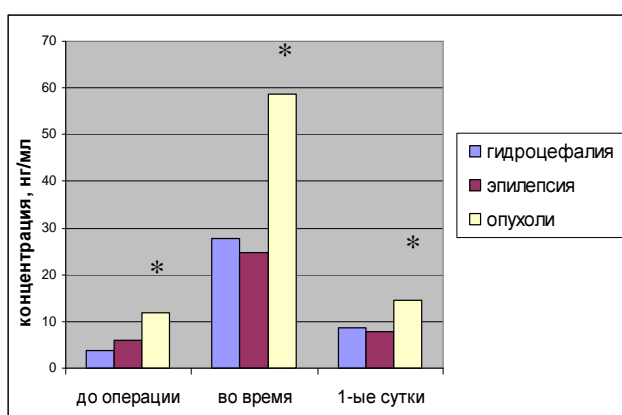


Рисунок 1. Динамика FPA в крови во время нейрохирургической операции.
* – $p < 0,05$ при сравнении между группами

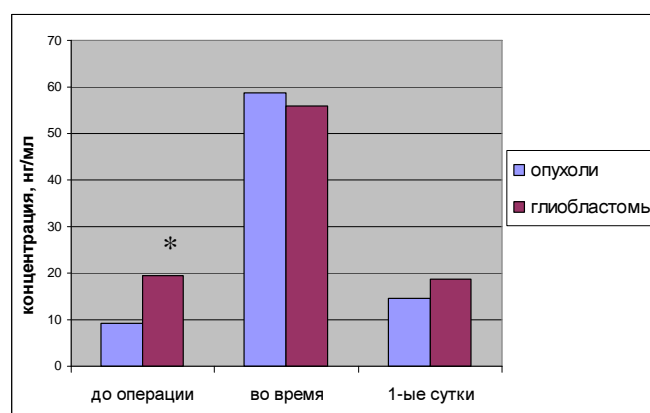


Рисунок 2. Динамика FPA в крови во время операции у больных с опухолями ЦНС.
* – $p < 0,05$ при сравнении между группами

Чрезмерная активация свертывания, на которую указывают очень высокие значения FPA, может приводить к развитию тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде. У обследованных нами больных тромбозомболических осложнений не было, геморрагическое осложнение в виде эпидуральной гематомы у пациентки с глиобластомой в первые сутки после операции развилось при концентрации FPA, не отличавшейся от концентраций у других больных этой подгруппы.

Исследование факторов фибринолиза показало, что у большинства обследованных пациентов исходные значения tPA находились в пределах нормы. Во время операции в крови больных всех групп выявлялась активация фибринолиза в виде повышения концентрации tPA, что является ответом на гиперкоагуляцию. Однако это увеличение было достаточно умеренным, только у 5 больных (8,9%) значение tPA превысило референтные значения. Динамика концентрации PAI-1 повторяла изменения tPA – увеличение во время операции и снижение на 1-е послеоперационные сутки. С другой стороны, концентрация комплекса tPA-PAI-1 увеличивалась как во время операции, так и после. Снижение в послеоперационном периоде tPA и PAI-1, скорее всего, связано с образованием неактивного комплекса tPA-PAI-1.

Корреляционных зависимостей между концентрациями изученных показателей в ЦСЖ и крови обнаружено не было.

Динамика компонентов коагуляции и фибринолиза у больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием

За время наблюдения 4 больных с ЦСАК умерло от основного заболевания, 5 больных выжило. У всех выживших больных развилось дренажезависимое состояние, что потребовало проведения ликворшунтирующей операции. Данные серийного определения исследуемых показателей показаны на рисунках 3 и 4.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, снижение концентрации белка и эритроцитов после ЦСАК не является линейным, что может объясняться несколькими причинами. Концентрация белка в значительной степени зависит от состояния ГЭБ, проницаемость которого увеличена вследствие кровоизлияния. Кроме того, запуск воспалительных реакций в ликворных путях после попадания в них крови сопровождается увеличением интратекального синтеза белка. Подъем содержания эритроцитов на 3–5-е сутки после кровоизлияния связан, вероятнее всего, с высвобождением клеток из кровяных сгустков, лизирующихся в ликворном пространстве.

Высокая концентрация компонентов свертывания и фибринолиза отражает активацию этих процессов в ликворном пространстве после кровоизлияния (рис. 4). Для FPA быстрое и достоверное снижение концентрации происходило на 3–5-й день после наложения дренажа. Концентрация tPA снижалась постепенно, достоверное снижение отмечено только на 13-й день. Концентрация PAI-1 в ЦСЖ снижалась на 13-й день. Кроме того, оказалось, что чем выше была концентрация PAI-1 в ЦСЖ, тем быстрее наступал летальный исход ($r = -0,58$; $p = 0,006$). Эти данные могут подтверждать участие PAI-1, содержащегося в ЦСЖ, в угнетении локального фибринолиза в ликворном пространстве и свидетельствовать о его неблагоприятном влиянии на очищение ликворных путей от крови. Задержка очищения ЦСЖ от кровяного сгустка приводит к возникновению прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии, что имело место у всех выживших пациентов с ЦСАК.

Концентрация D-димеров в ЦСЖ больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием превышала его ликворную концентрацию в других группах (кроме детей с ВЖК) приблизительно в 100 раз. На 3–5-й день происходило увеличение содержания D-димеров почти в 2 раза по сравнению с 1–2-м днем, что свидетельствует о продолжающемся в ЦСЖ фибринолизе, вторичном по отношению к активации свертывания.

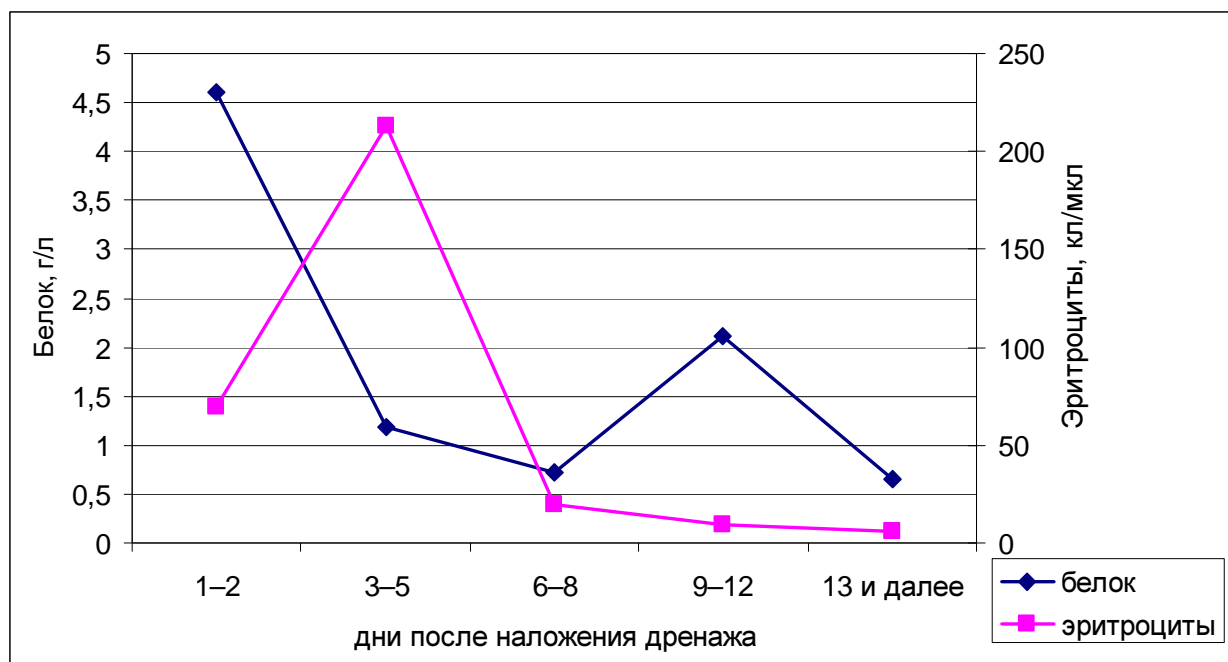


Рисунок 3. Динамика концентрации белка и содержания эритроцитов (медианы) в цереброспинальной жидкости у больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием

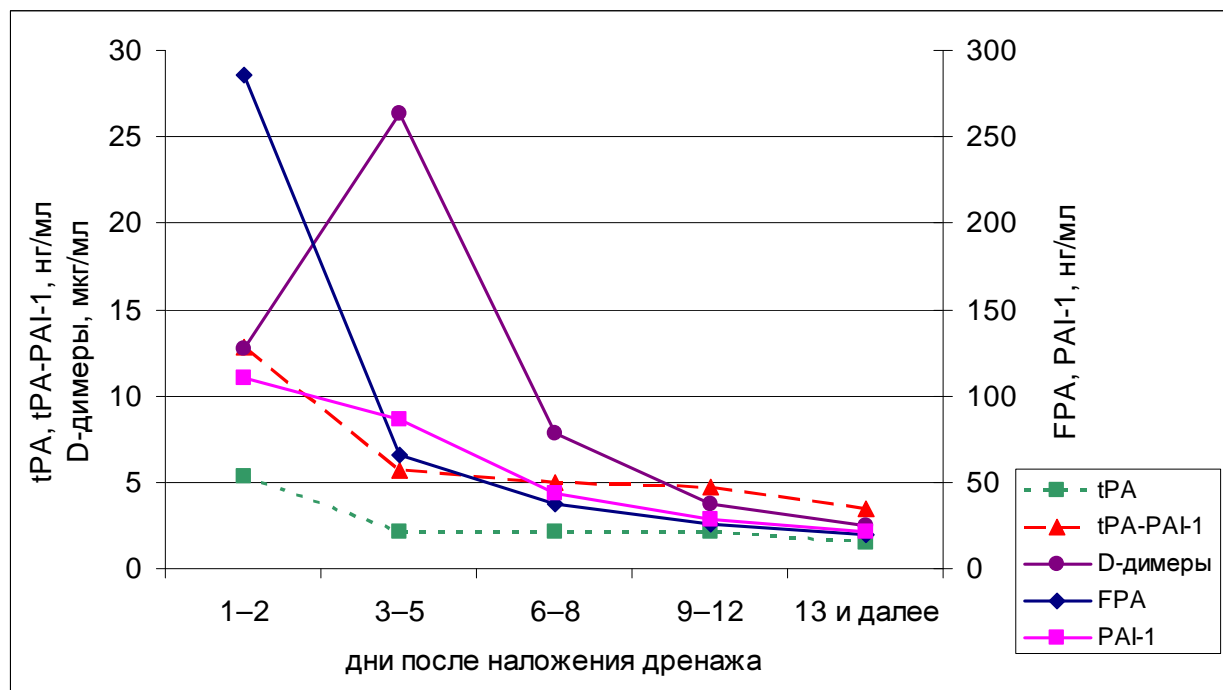


Рисунок 4. Динамика концентрации компонентов свертывания и фибринолиза (медианы) в цереброспинальной жидкости больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием

В ходе работы мы попытались ответить на вопрос, могут ли компоненты свертывания и фибринолиза использоваться в качестве маркеров санации ЦСЖ после субарахноидального кровоизлияния, и имеются ли преимущества их

определения по сравнению с классическими лабораторными показателями, такими, как количество эритроцитов и концентрация белка в ЦСЖ. Для этого мы использовали линейный и нелинейный корреляционный анализ, который выявил существенную нелинейность в снижении ряда показателей, что демонстрировали различия в значениях вероятности (p) при использовании коэффициентов линейной корреляции r и ранговой корреляции r_s . Множественный регрессионный анализ показал, что наиболее зависимыми от процесса санации ЦСЖ являются несколько показателей (таблица 4).

Таблица 4

Факторы, максимально точно отражающие процесс санации ЦСЖ
(по результатам множественного регрессионного анализа)

Показатель	F	p
FPA	17,39	<0,0001
PAI-1	9,28	<0,003
tPA	9,91	<0,003
ln(D-димеры)	7,34	<0,008
ln(эритроциты)	30,14	<0,0001

Примечание: F – критерий Фишера,
ln – натуральный логарифм

Зависимость между количеством дней, прошедших после церебросубарахноидального кровоизлияния, и концентрацией исследуемых маркеров в ЦСЖ отражена в формуле 1 ($R^2=0,64$; $F=34,00$; $p<0,0001$):

$$\begin{aligned} \text{День САК} = & 19,38 - 0,015 \times \text{FPA} + 0,016 \times \text{PAI-1} + 0,142 \times \text{tPA} \\ & - 2,191 \times \ln(\text{D-димеры}) - 1,571 \times \ln(\text{эритроциты}) \end{aligned} \quad (1)$$

где: FPA, PAI-1, tPA – концентрации соответствующих анализов в ЦСЖ, нг/мл;

ln(D-димеры) – натуральный логарифм концентрации D-димеров в ЦСЖ;

ln(эритроциты) – натуральный логарифм количества эритроцитов в ЦСЖ.

Определение комплекса этих показателей дает существенное повышение уровня достоверности ($R^2=0,64$) очищения ЦСЖ по сравнению с традиционными маркерами санации (R^2 для количества эритроцитов в ЦСЖ равен 0,13; для логарифма количества эритроцитов 0,59). Белок не вошел в данную систему регрессионного анализа, поскольку его динамика не является надежным предиктором процесса санации ($p>0,05$).

Определение отдельных классических показателей очищения ликворных путей от крови, таких как эритроциты или белок в ЦСЖ, не всегда предоставляет врачу всю необходимую информацию. Подсчет количества эритроцитов не отражает истинного количества крови, содержащейся в субарахноидальном пространстве, поскольку часть крови сохраняется в виде

сгустков. Концентрация белка в значительной степени зависит от состояния ГЭБ и присоединения воспалительных осложнений.

Отдельные компоненты свертывающей и фибринолитической систем в ЦСЖ позволяют получить дополнительную информацию о процессах, происходящих в ликворных путях. Концентрация FPA прямо коррелирует с объемом излившейся крови. Концентрация D-димеров отражает как массивность кровоизлияния, так и интенсивность фибринолиза. Уровень tPA может свидетельствовать об активации фибринолиза. PAI-1 указывает на угнетение локального фибринолиза, его увеличение является неблагоприятным признаком. Учет этих показателей в комплексе с традиционными маркерами более детально отражает процесс ликворной санации.

Показатели, определенные одновременно в ЦСЖ и в крови, сравнивались при помощи парных критериев (td и Ud). Было обнаружено, что концентрации FPA (Ud=0,00; $p<0,0001$) и PAI-1 (Ud=189,0; $p<0,001$) за весь период наблюдения были достоверно выше в ЦСЖ, чем в крови. Концентрация D-димеров в первую неделю после наложения дренажа была выше в ЦСЖ (Ud=116,0; $p<0,0001$), в последующие дни достоверных различий не было. Концентрации tPA и комплекса tPA-PAI-1 в первые дни наблюдения в ЦСЖ и крови достоверно не различались, с 6-х суток их концентрация в крови была достоверно выше, чем в ЦСЖ (Ud=180,5; $p=0,0001$ и Ud=79,0; $p<0,0001$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что активация процессов свертывания и фибринолиза после субарахноидального кровоизлияния более выражена в ликворном пространстве, чем в системном кровотоке.

Компоненты свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости новорожденных детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием

Распределение детей по степени тяжести кровоизлияния представлено в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, дети с разной степенью тяжести ВЖК не имели достоверных различий ни по одному измеряемому лабораторному показателю. Со степенью тяжести коррелировал один лабораторный показатель – FPA, что может объясняться зависимостью его концентрации в ЦСЖ от количества крови, излившейся в ликворное пространство. Корреляционные связи между концентрацией большинства изучаемых маркеров и концентрацией белка в ЦСЖ отсутствовали, что свидетельствует о том, что их плазменное происхождение маловероятно.

При оценке исхода ВЖК через 6 месяцев у 9 детей (группа А) наблюдалась компенсированная гидроцефалия, не требующая проведения вентрикулоперитонеального шунтирования, у 15 детей (группа В) развилась прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, этим детям было выполнено ВПШ, 6 детей (группа С) умерло вследствие основного заболевания.

При анализе групп детей с разными исходами ВЖК было выявлено, что концентрация всех исследуемых показателей, кроме PAI-1, в разных группах статистически не различалась.

Таблица 5

Концентрация компонентов свертывания и фибринолиза
в цереброспинальной жидкости детей в зависимости от тяжести
внутрижелудочкового кровоизлияния (n=30), Me [25%; 75%]

Показатель	I степень (n=2)	II степень (n=15)	III степень (n=12)	IV степень (n=1)
ФРА, нг/мл	86,7	103,0 [49,6; 126,2]	141,6 [74,7; 191,0]	330,3
РАI-1, нг/мл	335,6	159,0 [92,3; 260,0]	256,4 [167,4; 297,9]	603,6
tРА, нг/мл	4,2	3,5 [3,3; 4,4]	3,7 [3,4; 4,2]	4,9
tРА-РАI-1, нг/мл	7,2	7,3 [4,9; 8,5]	7,6 [6,24 8,2]	7,3
D-димеры, нг/мл	46500	14660 [8800; 32670]	21525 [12650; 37530]	15800
Белок, г/л	4,1	1,80 [1,31; 4,82]	3,53 [3,21; 4,53]	3,0
МВР, нг/мл	0,9	0,8 [0,5; 0,9]	0,6 [0,5; 0,8]	0,5

Концентрация РАI-1 в группе детей с компенсированной гидроцефалией была в несколько раз ниже ($p < 0,05$), чем у детей с ВПШ и у детей с летальным исходом (рисунок 5).

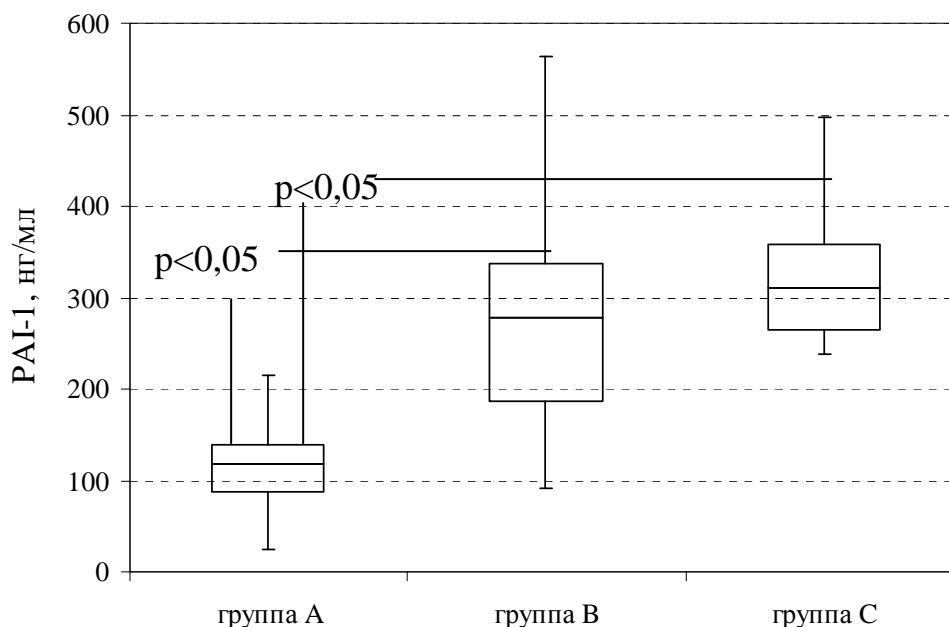


Рисунок 5. Концентрация ингибитора активатора плазминогена РАI-1 в цереброспинальной жидкости детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием

Как следует из данных, представленных на рисунке 5, дети с более высокой концентрацией РАI-1 в ЦСЖ имели худший исход кровоизлияния. Можно предположить, что увеличение ликворной концентрации РАI-1,

главного ингибитора фибринолиза, при небольшом уровне tPA, приводит к значительному ингибированию фибринолиза, замедлению очищения ликворопроводящих путей от сгустков крови и неблагоприятному исходу кровоизлияния (прогрессирующая гидроцефалия или летальный исход). Эти результаты указывают, что дальнейшее изучение характера изменений PAI-1 в ЦСЖ позволит перейти к направленному поиску новых путей лечения внутрижелудочкового кровоизлияния.

Критерием благоприятного прогноза после ВЖК (восстановление без прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии) следует считать концентрацию PAI-1 в цереброспинальной жидкости ниже 150 нг/мл ($\chi^2=11,00$; $p=0,001$; $rs=0,68$; $p<0,0001$).

После 15 месяцев наблюдения от осложнений, связанных с постановкой шунта (вентрикулит), скончался еще один ребенок; таким образом, общее количество умерших детей за весь период наблюдения составило 7 человек. При сравнении группы умерших детей ($n=7$) с группой выживших ($n=23$) достоверные отличия были выявлены только по концентрации PAI-1 ($p<0,05$).

Для анализа исхода заболевания использовали таблицы дожития и метод Каплана-Мейера. Для предсказания выживания детей с ВЖК была выведена формула 2 ($R^2=0,42$; $F=5,27$; $p=0,0012$):

$$Y = 2,98 + 0,31 \times \ln(\text{PAI-1}) + 0,010 \times \text{D-dimer} + 0,038 \times (\text{Age}) - 0,775 \times \ln(\text{Weight}) \quad (2)$$

где: Y – расчетный показатель, используемый для оценки вероятности выживания ребенка в первые полтора года с момента рождения;
 $\ln(\text{PAI-1})$ – натуральный логарифм концентрации PAI-1 в ЦСЖ, измеряемой в нг/мл;
 D-димер – концентрация D-димеров в ЦСЖ, мкг/мл
 Age – возраст ребенка в момент забора ликвора для анализа, сут.;
 $\ln(\text{Weight})$ – натуральный логарифм массы тела ребенка при рождении.

Было сформулировано следующее прогностическое правило: если величина Y меньше 0,40 – прогнозируется выживание в течение всего срока наблюдения, если равно 0,40 или превышает эту величину, – ожидается наступление летального исхода. Максимальной прогностической ценностью при совокупной оценке показателей обладает PAI-1 ($F=11,63$; $p<0,003$), но одновременный учет четырех показателей существенно улучшает прогнозирование исхода заболевания. Оценка точности прогноза выживаемости характеризовалась следующими показателями: чувствительность – 100,0%; специфичность – 81,6%; точность предсказания – 86,7%.

Анализ выживаемости, проведенный с использованием метода Каплана-Мейера, выявил существенные различия в ходе двух кривых (рисунок 6).

В случае, если прогноз строится с учетом единственного показателя, критерием выживаемости следует считать концентрацию PAI-1 в ЦСЖ ниже 260 нг/мл, летального исхода – 260 нг/мл и выше.

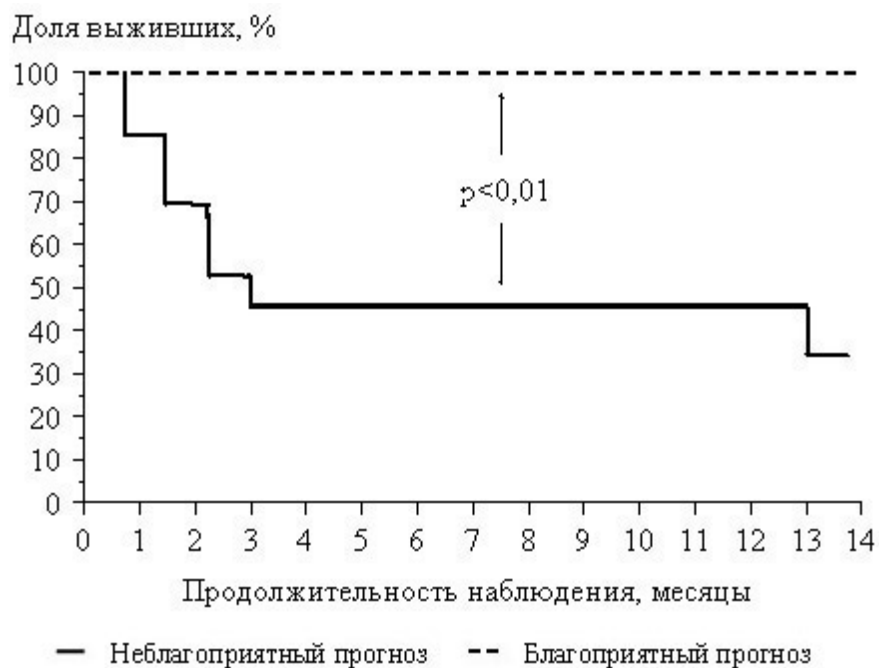


Рисунок 6. Кривые выживаемости двух групп больных детей с различным прогнозом в отношении выживания

Таким образом, при анализе результатов в группах детей с разными исходами ВЖК было выявлено, что чрезмерное повышение концентрации РАІ-1 в цереброспинальной жидкости способствует значительному ингибированию фибринолиза в субарахноидальном пространстве, ухудшению санации ликворных путей от крови, прогрессированию постгеморрагической гидроцефалии и неблагоприятному исходу ВЖК. Прогноз выживаемости зависит от совокупности 4 признаков – двух клинических (масса тела при рождении и возраст на момент операции) и двух лабораторных (концентрация РАІ-1 и D-димеров в ЦСЖ).

ВЫВОДЫ

1. При заболеваниях ЦНС (гидроцефалия, эпилепсия, опухоли, кровоизлияния) происходят разные по характеру изменения ликворной концентрации отдельных компонентов свертывающей и фибринолитической систем. Наиболее выражены они после внутричерепного кровоизлияния. В случае новообразования головного мозга имеется положительная корреляция между степенью анаплазии опухоли и концентрацией ингибитора активатора плазминогена РАІ-1 в цереброспинальной жидкости.

2. В крови во время нейрохирургического вмешательства происходит активация свертывающей и фибринолитической систем. Отсутствие корреляционных зависимостей между изученными показателями в крови и цереброспинальной жидкости указывает на автономность процессов свертывания и фибринолиза, протекающих в ликворном пространстве.

3. В первые дни после церебро-субарахноидального кровоизлияния в цереброспинальной жидкости происходит выраженная активация процессов свертывания и фибринолиза. К 3–5-м суткам ликворная концентрация всех исследованных показателей, за исключением D-димеров, снижается. К концу второй недели наблюдается достоверное снижение всех компонентов свертывающей и фибринолитической систем, в том числе и D-димеров.

4. Определение комплекса показателей (FPA, PAI-1, D-димеры, tPA) в цереброспинальной жидкости в сочетании с количеством эритроцитов позволяет оценивать процесс ликворной санации у больных с церебро-субарахноидальным кровоизлиянием.

5. У новорожденных детей после внутрижелудочкового кровоизлияния с неблагоприятным исходом (прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия или летальный исход) ликворный уровень PAI-1 достоверно выше, чем у детей с компенсированной гидроцефалией. Прогноз выживаемости зависит от совокупности 4 признаков – двух клинических (масса тела при рождении и возраст на момент операции) и двух лабораторных (концентрация PAI-1 и D-димеров в цереброспинальной жидкости).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для мониторинга процесса санации цереброспинальной жидкости после церебро-субарахноидального кровоизлияния нейрохирургам, неврологам, реаниматологам рекомендуется определять ликворную концентрацию FPA, PAI-1 и D-димеров наряду с традиционными маркерами.

Для прогнозирования исхода внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных детей рекомендуется определение PAI-1 в цереброспинальной жидкости. Критерием благоприятного прогноза следует считать ликворную концентрацию PAI-1 ниже 150 нг/мл.

Использование комплексной оценки двух лабораторных маркеров (концентрация PAI-1 и D-димеров в ЦСЖ) и двух клинических показателей (масса тела при рождении и возраст на момент операции) позволяет прогнозировать выживаемость новорожденных после внутрижелудочкового кровоизлияния.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в возможности определения в ЦСЖ отдельных компонентов свертывания и фибринолиза в качестве маркеров повреждения мозговой ткани и предикторов развития осложнений и исходов при заболеваниях ЦНС. Наиболее перспективным, на наш взгляд, является определение в ЦСЖ больных нейрохирургического профиля PAI-1, поскольку этот белок вовлечен в целый ряд процессов, включая регуляцию локального фибринолиза, неопластический рост опухоли, воспалительные реакции. Дальнейшее изучение проблемы позволит рассмотреть возможность использования ликворной концентрации PAI-1 в качестве онкомаркера при злокачественных новообразованиях головного мозга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации

1. Дрягина, Н.В. Состояние свертывающей и фибринолитической систем в спинномозговой жидкости больных нейрохирургического профиля / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.А. Кондратьева, С.А. Кондратьев, В.Р. Касумов, Е.Ю. Лашко, А.С. Иова // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 34-38. (входил в перечень до 30.11.2015).
2. Дрягина, Н.В. Изменения в свертывающей и фибринолитической системах во время нейрохирургических операций / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Р.В. Назаров // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2013. – Т. V, № 2. – С. 25-30.
3. Дрягина, Н.В. История изучения прокоагулянтных и фибринолитических свойств СМЖ // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Т. VII, № 1. – С. 14-17.
4. Дрягина, Н.В. Ликворология: исторический аспект и современные возможности / Н.В. Дрягина, Н.М. Калинина, А.В. Козлов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2016. – Т. VIII, № 1. – С. 61-68.

Научные издания, статьи, тезисы докладов и статей

5. Зими́на, В.А. Исследование спинномозговой жидкости. Учебное пособие для врачей / В.А. Зими́на, Н.И. Балакова, Н.В. Дрягина, А.В. Козлов // СПбМАПО, 2009. – 92 с.
6. Дрягина, Н.В. Компоненты свертывающей и фибринолитической систем в СМЖ больных во время нейрохирургических операций // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 29-30.
7. Дрягина, Н.В. Маркеры свертывающей и фибринолитической систем в спинномозговой жидкости детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.Ю. Лашко, А.С. Иова // Материалы II Северо-Кавказской научно-практической конференции (Нальчик, 15-16 июня 2012 г.). – С. 102.
8. Дрягина, Н.В. Компоненты свертывающей и фибринолитической систем в спинномозговой жидкости детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.Ю. Лашко, А.С. Иова // Поленовские чтения. Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции (Санкт-Петербург. 17-19 апреля 2012 г.). – СПб., 2012. – С. 348.
9. Дрягина, Н.В. Изменения в свертывающей и фибринолитической системах во время и после нейрохирургических операций // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2013. – Т. V (специальный выпуск). – С. 317.

10. Дрягина, Н.В. Состояние свертывающей и фибринолитической систем в цереброспинальной жидкости детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.Ю. Лашко, А.С. Иова, Е.Ю. Крюков // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2013. – № 2 (36). – С. 92-97.

11. Дрягина, Н.В. Активация свертывающей и фибринолитической систем в цереброспинальной жидкости после церебро-субарахноидальных и внутрижелудочковых кровоизлияний / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.А. Лашко, А.С. Иова // *Эфферентная терапия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 59.

12. Дрягина, Н.В. Сравнение методов определения концентрации белка в спинномозговой жидкости / Н.В. Дрягина, В.В. Слепышева, А.В. Козлов // *Лабораторная диагностика*. – 2013. – № 3 (30). – С. 15-18.

13. Дрягина, Н.В. Маркеры свертывания и фибринолиза в ЦСЖ больных нейрохирургического профиля / Н.В. Дрягина, Р.В. Назаров, Н.А. Лестева // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. – 2014. – Т. VI (специальный выпуск). – С. 252-253.

14. Дрягина, Н.В. Маркеры свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости в оценке исходов у детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.А. Лашко, А.С. Иова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2014. – № 9. – С. 64.

15. Дрягина, Н.В. Активация гемостаза во время и после нейрохирургических операций / Н.В. Дрягина, Р.В. Назаров // *Эфферентная терапия*. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 45-46.

16. Дрягина, Н.В. Оценка исходов у детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием с использованием компонентов свертывания и фибринолиза в цереброспинальной жидкости / Н.В. Дрягина, А.В. Козлов, Е.Ю. Лашко, А.С. Иова // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. – 2016. – Т. VIII, специальный выпуск. – с. 239.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПШ	– вентрикулоперитонеальное шунтирование
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ИФА	– иммуноферментный анализ
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
ЦСАК	– церебро-субарахноидальное кровоизлияние
ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
FPA	– фибринопептид А
РАI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1 типа
tPA	– тканевой активатор плазминогена
tPA-РАI-1	– комплекс тканевой активатор плазминогена – ингибитор активатора плазминогена