



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.831-005.1-08 : 616.831-006-089-053.3

Б.С. Сыздыкова, Е.Н. Куанышев, Ф.И. Эленбай, А.Ж. Доскалиев, М.П. Солодовников, Н.Г. Кисамеденов, Т.Т. Пазылбеков

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

### НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В работе обсуждается формирование и функциональные особенности гемостаза у детей, а также влияние опухолей головного мозга на гемостатический потенциал крови. Сдвиги показателей коагуляционного гемостаза у детей являются физиологическими, и как правило, не оказывают существенного влияния на гемостатический потенциал крови, однако они легко могут трансформироваться в коагулопатию. Декомпенсация развивается тем легче, чем меньше возраст ребенка, это связано как с особенностями самой системы гемостаза, так и с незрелостью центральных регуляторных механизмов. А используемые в лечебном процессе глюкокортикоиды склонны снижать уровни прокоагулянтных факторов. Основной причиной развития коагулопатии является поступление в кровоток факторов активатора плазминогена из опухолевых клеток или тканевых факторов из поврежденной паренхимы головного мозга во время операции. Применение тромбоэластографии в мониторинге коагуляции педиатрических нейрохирургических пациентов помогает выявлять пациентов с повышенным риском кровотечения или тромбоэмболических осложнений и эффективно их лечить.

#### Ключевые слова:

гемостаз, тромб, опухоль, нарушение гемостаза, детская нейрохирургия.

#### Введение

Система гемостаза – это комплекс факторов, механизмов, обеспечивающих оптимальное агрегатное состояние крови в организме в целом. В узком (прикладном) смысле термин «гемостаз» (от греч. *haima* - кровь, *stasis* - остановка) применяют для обозначения собственно процесса остановки кровотечения с одной стороны и сохранение жидкого состояния циркулирующей крови с другой [1]. Нормальная физиологическая роль системы гемостаза заключается в обеспечении оптимальных реологических свойств крови, а также реализации процесса гемокоагуляции, адгезии, агрегации и активации форменных элементов крови с образованием тромба при повреждении стенок сосудов или сердца.

Изучение изменений в системе гемостаза при операциях на различных отделах нервной системы у детей является актуальным направлением научной работы. Paula de Robles с соавторами провела систематический обзор заболеваемости и распространенности первичных опухолей головного мозга в 2015 г., по данным которого подтверждается факт того, что опухоли головного мозга являются не только причиной повышения смертности взрослых и детей, так и причиной, приводящей к глубокой инвалидности, что ложится тяжелым бременем как для семьи, так и для системы здравоохранения в целом [2].

Предварительно был проведен анализ десяти пациентов с опухолями головного мозга Детского нейрохирургического отделения. Целью исследования была оценка состояния гемостаза у детей с опухолями головного мозга до и после операции. В качестве метода исследования был выбран интегральный метод контроля гемостаза тромбоэластография (ТЭГ) в сравнении со стандартной коагулограммой. У десяти детей была взята венозная кровь, стабилизированная цитратом натрия, где у восьми пациентов выявлены нарушения коагулограммы, четырем из которых была проведена ТЭГ.

У четырех пациентов из восьми с нарушениями коагулограммы выявлено отсутствие компенсации состояния системы гемостаза на основании стандартной коагулограммы им была проведена трансфузионная терапия.

При использовании интегральной оценки гемостаза четверем пациентам из восьми трансфузии не понадобились.

№	КОАГУЛОГРАМ- МА	ТЭГ	ПЕРЕЛИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ И ПРЕПАРАТОВ
1	коагулопатия	Коагуляционный потенциал норме	Не было
2	Норма		Эр.взвесь лф-1д., СЗП лф-1д
3	коагулопатия	гиперкоагуляция	Не было
4	Норма		Отмытые эритроциты 1д.
5	коагулопатия	коагуляционный потенциал в норме	Не было
6	коагулопатия	Коагуляционный потенциал в норме	Не было
7	коагулопатия	ТЭГ не было	Крио 5 доз 2 дозы СЗП
8	коагулопатия	ТЭГ не было	Крио 3 дозы Эр.взвесь и СЗП Крио 4 дозы
9	коагулопатия	ТЭГ не было	Крио 5 доз Крио 2 дозы СЗП 1доза дозы крио
10	коагулопатия	ТЭГ не было	Крио 1 доза, Крио 4 дозы

Целью нашего исследования является обзор последних литературных данных нарушения гемостаза у детей с первичными опухолями головного мозга, и эффективных методов его контроля.

**Эпидемиология.** По данным американского регистра онкологических заболеваний, частота первичных новообразований головного мозга у детей составляет 5,05 случаев на 100 тыс. населения в год [3]. Среди всех онкологических заболеваний ежегодная летальность у пациентов детского возраста с церебральными новообразованиями занимает ведущее место и составляет 0,8 на 100 тыс. Встречаемость и распределение опухолей головного мозга зависит от возраста ребенка. Например, они редко выявляются у детей до года и составляют примерно 1,1 на 100 тыс. рожденных. Распространенность церебральных новообразований у больных первых 2 лет жизни уже приближается к обычным показателям для детского возраста в целом (2-5 на 100 тыс. рожденных) [4]. Вместе с тем, по последним литературным данным доля опухолей головного мозга высокой степени злокачественности достигает 60% у детей грудного возраста [5].

**Гемостатическая реакция у детей.** У детей с опухолями головного мозга во время нейрохирургической операции имеется риск развития геморрагического и тромботического осложнения. Осложнения эти связаны с особенностями детского организма. Так развитие нервной системы начинается примерно на 3-неделе беременности, но даже к появлению на свет ребенка формирование ЦНС остается не полностью сформированным [6, 7, 8].

Созревание головного мозга в различных отделах происходит неравномерно. Раньше созревают более старые в фило- и онтогенетическом отношении участки мозга, ответственные за регуляцию жизненно важных функций организма. Ретикулярная формация ствола головного мозга, где локализуется первичный центр регуляции агрегатного состояния крови, и кора больших полушарий, оказывающая основное регулирующее влияние, относятся к наименее дифференцированным отделам ЦНС у детей [9]. Незавершенное развитие мозга проявляется его функциональным несовершенством.

Формирование системы гемостаза, которая включает в себя как прокоагулянтные, так и антикоагулянтные белки, начинается еще в утробе, хотя уровни многих из этих белков отличаются от тех, которые наблюдаются в норме у взрослых. При рождении все факторы свертывания присутствуют, но большинство факторов достигают типичных взрослых уровней к 6 месяцам, а некоторые до подростко-



вого возраста. Уровни большинства прокоагулянтов и природных антикоагулянтов низки, в результате, скрининг-тесты коагуляции, АЧТВ и протромбиновое время, пролонгированы по сравнению со взрослыми [10, 11]. Некоторые компоненты гемостатической системы даже имеют фетальные формы, действия которых варьируются от взрослых форм, таких как белок С и фибриноген. Показано, что эти фетальные формы генерируют и регулируют тромбин по-разному или синтезируются с другой скоростью [12, 13].

Хотя у младенцев уровень коагуляционных белков меньше, чем у взрослых, у типичного здорового ребенка значительно меньше случаев тромбоза и кровотечения [14,15,16]. Здоровые новорожденные не показывают легкие кровоподтеки, не демонстрируют чрезмерное кровотечение в хирургии [17]. Что касается тромбоза, младенцы и дети редко развивают тромбоз даже с известными протромботическими генетическими мутациями [18, 19].

Основная причина отсутствия чрезмерного кровотечения и тромбоза у новорожденных, несмотря на физиологически более низкие уровни как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов белков, заключается в том, что, хотя уровни низки, сокращение обоих наборов белков является сбалансированным [20, 21]. Например, низкий уровень АТ компенсирует низкий уровень протромбина. Этот момент продемонстрирован в исследованиях с использованием тромбоэластографии в которых время свертывания и время образования сгустка были короче у новорожденных, чем у взрослых, несмотря на гораздо более низкий уровень протромбина [21]. В другом исследовании было показано что, хотя новорожденные и дети, производят меньше тромбина, чем взрослые, они могут фактически продуцировать тромбин быстрее из-за меньшего наличия ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и меньшего антитромбина (АТ) [22].

В свою очередь, на головной мозг ребенка, находящийся в периоде созревания, внутричерепной опухолевой процесс оказывает дезинтегрирующее влияние. Объемное образование способно оказывать как прямое механическое влияние на регулирующие центры, так и опосредованное – через нарушение крово- и ликвороциркуляции. Наиболее значимые изменения гемостаза развиваются при поражении стволовых структур мозга [5]. Дезинтегрирующим фактором является и нейрохирургическая операция в условиях общей анестезии.

Изменения в системе гемостаза при нейрохирургических операциях на головном мозге у детей остаются малоизученной. Свертывающая и противосвертывающая системы у детей сбалансированы в функциональном плане на ином уровне, чем у взрослых. Сдвиги показателей коагуляционного гемостаза у детей являются физиологическими, адаптивными и, как правило, не оказывают существенного влияния на гемостатический потенциал крови. Однако они легко могут трансформироваться в коагулопатию, направленность которой будет зависеть от влияния ряда факторов [9,23,24]. Декомпенсация развивается тем легче, чем меньше возраст ребенка [25]. Это связано как с особенностями самой системы гемостаза, так и с незрелостью центральных регуляторных механизмов.

Вне зависимости от возраста у всех пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями наблюдаются нарушения системы гемостаза [5]. Основной причиной развития этих осложнений является поступление в кровотоки факторов активатора плазминогена из опухолевых клеток или тканевых факторов из поврежденной паренхимы головного мозга во время операции и проактиваторов фибринолиза, которыми богаты ткани мозга [26].

В детском организме срабатывают те же самые причины, однако, в добавок к этому, декомпенсация нормального гемостатического потенциала крови развивается тем быстрее, чем меньше возраст ребенка. Недоношенность приводит к более выраженному снижению уровней как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, вследствие чего у этих детей существенно возрастает риск как геморрагических, так и тромбических осложнений, но особенно ДВС-синдрома [27,28].

Таким образом незрелость всех органов и систем у детей грудного возраста обуславливает высокий риск осложнений в периоперационном периоде, среди которых самым грозным является несовместимая с жизнью кровопотеря [29].

Кортикостероидная терапия. Препараты глюкокортикостероиды или глюкокортикоиды являются противовоспалительными средствами, которые назначаются при самых различных расстройствах организма. Обусловлено это оказанием влияния препарата на огромное количество функций клеток и всего организма, соответственно по этой же причине и развиваются побочные эффекты глюкокортикоидных средств [30]. Van Zaane В. провел систематический обзор всех исследований, где упоминалось влияние использования глюкокортикоидов на коагуляцию и фибринолиз. И провел



мета-анализ 36 научных публикаций, где было упомянуто применение глюкокортикостероидных средств. Результат анализа выявил существенные эффекты глюкокортикоидов на прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические факторы. Так, например, глюкокортикоиды склонны к снижению уровня нескольких прокоагулянтных факторов и в то же время приводят к ухудшению фибринолитической активности. В 23 исследованиях из 36 глюкокортикоиды были использованы для лечения воспалительных процессов, результатами которых стало подтверждение снижения уровня фибриногена, антигена и кофактора фактора Виллебранда, также наблюдалось увеличение уровня антитромбина III, протеина С и общего протеина S. Большинство исследований предполагали, что глюкокортикоиды ингибируют фибринолитическую активность, главным образом из-за увеличения уровня и активности антигена ингибитора активатора плазминогена-1. В целом, воздействие тех или иных глюкокортикоидов зависит не только от дозы и продолжительности используемого препарата, но и от разнообразия исследуемой популяции, от самого заболевания и от тяжести заболевания [31].

Контроль гемостаза. Исследователи Медицинского факультета Каирского Университета провели исследование по оценке изменения коагуляции периоперационного периода с использованием тромбоэластографии и стандартных лабораторных показателей коагулограммы (гематокрит, тромбоциты, протромбиновое время, АЧТВ и фибриноген) у детей с опухолями головного мозга. Исследование было проведено на 40 пациентах со средним возрастом  $9 \pm 3$  лет.

Были сравнены две группы пациентов: 1) с развившимися осложнениями в виде гематомы в послеоперационном периоде и 2) пациенты без осложнений в виде гематомы. Результаты показали, что коагулограмма в пред и интраоперационном периоде в обеих группах была в пределах нормы и не было зафиксировано какой-либо статистически значимой разницы. В то время как тромбоэластография уже в предоперационном периоде отражала состояние гипокоагуляции у пациентов с гематомами в послеоперационном периоде. Сопоставление тромбоэластографии также дало существенную статистическую разницу и по другим показателям [32].

Ранее было установлено, что интракраниальная хирургия ассоциируется с более высокой частотой нарушений коагуляции, чем общие хирургические операции [33].

Принцип действия тромбоэластографии заключается в том, что он обеспечивает представление изменений вязкости и изменений упругости в коагулирующем образце крови, и чувствителен ко всем взаимодействующим клеточным и плазменным компонентам в крови, которые влияют на скорость образования сгустка, структуру и разрушение сгустка крови. Тромбоэластография определяет не количество тромбоцитов в крови, оценивает саму функцию тромбоцитов. А показатель тромбоэластографии МА (maximum amplitude of clot strength) помимо функции тромбоцитов, отражает активность факторов свертываемости крови VIII и XIII.

Таким образом, ТЭГ полезна в периоперационной оценке и мониторинге коагуляции педиатрических нейрохирургических пациентов и помогает в выявлении пациентов с повышенным риском кровотечения или тромбоэмболических осложнений и тем самым тщательного мониторинга и раннего принятия соответствующих мер, которое может положительно отразиться на заболеваемости и смертности [34].

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) является результатом нерегулируемой активации коагуляции, что приводит к одновременному получению внутрисосудистого тромба и диффузному кровотечению. ДВС синдром чаще всего ассоциируется с инфекцией, травмой, акушерскими осложнениями и злокачественными новообразованиями. Нейрохирурги Университета Флорида подчеркнули, что опухоли головного мозга редко бывают связаны на прямую с развитием этого синдрома, однако все же развитие этого осложнения во время удаления опухоли головного мозга, связано с высокой смертностью [35, 36]. Проведенный литературный обзор показал, что около половины опубликованных случаев развития ДВС синдрома после удаления опухолей имели летальный исход [37].

Тромбоэластография является быстрым методом определения процесса полимеризации фибрина, что дает представление об общей картине гемостаза, функции тромбоцитов и наличия фибринолиза. А также тромбоэластография позволяет во время операции определять и замерять параметры гемостаза, состояние гиперкоагуляции и гиперфибринолиза. В то время как, синдром ДВС имеет несколько стадий развития, где успешный результат лечения зависит от своевременного выявления стадий развития и принятия соответствующих мер. Нейрохирурги Университета Флорида показали благополучный



исход лечения ДВС синдрома, развившийся после удаления гигантской менингиомы при применении тромбоэластиграфии [37].

Как венозный, так и артериальный тромбоз, может сопровождать почти любой тип рака. Среди всех онкобольных пациентов самый высокий риск у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга и раком яичника, поджелудочной железы и легких [38, 39].

Помимо образования тромба в результате активации системы свертывания крови в ответ на повреждение сосуда, канадские педиатры Университета Альберта выделили четыре различных механизма, при которых опухоли могут влиять на баланс между коагуляцией, воспалением и фибринолизом, что увеличивает риск тромбоза:

**Воздействие на прокоагулянтную активность.** Активация системы коагуляции возможно происходит благодаря активации любого промежуточного зимогена или кофактора, однако, наиболее вероятным и хорошо документированным механизмом является активация X фактора или усиление активности активированного X фактора. Стимулирование активации происходит экспрессией тканевого фактора на поверхности опухолевых клеток. Различные опухолевые клетки могут экспрессировать цистеиновую протеазу, называемую так же прокоагулянтном рака [40]. Поскольку прокоагулянт рака проявляется только на злокачественных клетках, он использовался как маркер злокачественных опухолей [41]. Способность прокоагулянта рака потенцировать активацию как фактора X, так и тромбоцитов, указывающих на его вклад в тромботические тенденции, может быть значительной. Третьим механизмом выделяют канадские ученые экспрессию рецептора/ активатора фактора V, который способствует образованию протромбиназы и активации фактора Ха-протромбина [42]. И наконец, опухоли могут также выделять протеазу, называемую муцином, которая непосредственно активирует протромбин [43].

**Антифибринолитическая активность.** Часто опухолевые клетки могут секретировать активаторы фибринолитической системы, включая как тканевой активатор плазминогена, так и урокиназный активатор плазминогена [44]. А некоторые опухоли также способны секретировать ингибитор обоих этих активаторов плазминогена, называемых ингибитором активатора плазминогена-1 [45].

**Про-воспалительная активность.** Опухолевые клетки могут также высвободить или индуцировать высвобождение воспалительных цитокинов. Эти цитокины, включающие TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа) и IL-1 (интерлейкин-1), индуцируют прокоагулянтную активность, снижают антикоагулянтную активность и повышают антифибринолитическую активность. В совокупности эти действия, как правило, усугубляют прокоагулянтную тенденцию [46].

**Воздействие на другие неопухолевые клетки, изменяя их протромботическую активность.** Сцепление опухолевых клеток с клетками эндотелия, тромбоцитами и лейкоцитами происходит за счет молекул адгезии, присутствующих на поверхности опухолевых клеток. Опухолевые клетки также активируют прилежащие нормальные клетки, которые способствуют повышению уровня тканевого фактора, молекул адгезии, антифибринолитиков, экспрессию цитокинов и фактора активации тромбоцитов, что приводит к дальнейшему усилению коагуляции [47]. Наконец, по мере увеличения объема опухоли она приводит к уменьшению кровотока и застоя крови в окружающих и дистальных тканях, что способствует тромбозу.

Подводя итог к вышесказанному, причина возникновения нарушения гемостаза многофакторна, но все они приводят к повышению заболеваемости и смертности детей с опухолями головного мозга. Для определения патогенеза этих осложнений, подбора превентивного лечения и выработки соответствующей стратегии в этой области необходимо проведение многоцентровых перспективных исследований.

### **Заключение**

Оперативное вмешательство на головном мозге у детей связано с риском развития геморрагических и тромботических осложнений. Эти осложнения обусловлены многофакторным влиянием на систему гемостаза.

В педиатрической практике, опухоли в большинстве случаев богаты сосудами, поэтому удаление их всегда сопровождается массивной для детского возраста кровопотерей. У грудных детей учитывая незрелость свертывающей системы крови и исходным малым объемом циркулирующей крови необходимо эффективно обеспечить трансфузиологическую помощь. Гемостаз всегда должен быть тщательным, иначе не избежать послеоперационных осложнений. Из основного осложнения можно отметить послеоперационное кровотечение [31].





На сегодняшний день при оказании трансфузионной терапии стандартный коагулологический тест не обеспечивает полноту оценки системы гемостаза. В литературе отмечается высокая прогностическая значимость тромбоэластограммы в периоперационном периоде, как по отношению к геморрагическим, так и тромботическим осложнениям. Таким образом предупреждаются не нужные трансфузии, которые сопровождаются высоким риском возникновения нежелательных эффектов (посттрансфузионные реакции и осложнения, тромбозы и кровотечения).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза // Вопросы современной педиатрии – 2014. - № 2. - С. 65-76.
2. Paula de Robles, Kirsten M. Fiest, Alexandra D. Frolkis, Tamara Pringsheim, Callie Atta, Christine St. Germaine- Smith, Lundy Day, Darren Lam, and Nathalie Jette «The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis» // Neuro-Oncology. - 2015. - 17(6). – P. 776–783.
3. Antonio A.F. D.E.Sales, MD. PhD Role of stereotaxis in the treatment pf CP. Divizion of Neurosurgery, University of California Los Angeles School of Medicine. // Journal of child neurology. - 1996. - Vol.11 (Suppl 1). - P. 43-50.
4. Хачатрян В.А., Ким А.В. «Клинические рекомендации по хирургическому лечению детей с нейроэпителиальными опухолями головного мозга» Санкт-Петербург, 2014.
5. Матуев К.Б., Горельшев С.К., Лубнин А.Ю., Хухлаева Е.А., Холодов Б.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В. Опухоли головного мозга у детей грудного возраста: отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. - № 13.
6. Jenny Ross BA (Hons), Dan Horton-Szar, Colin Smith. «Crash Course Nervous System», Fourth Edition, Edinburgh, UK, 2012.
7. Boldrini, M., Fulmore, C.A., Tartt, A.N., Simeon, L.R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G.B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A.J., et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging // Cell Stem Cell. – 2018. – 22. – P. 589–599. e5.
8. Dennis, C.V., Suh, L.S., Rodriguez, M.L., Kril, J.J., and Sutherland, G.T. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study // Neuropathology and Applied Neurobiology. – 2016. - 42 (7). – P. 621–638.
9. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. М.: Медицина, 1975. - С. 448.
10. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant // Blood. – 1988. – 72. – P. 1651–7.
11. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant // Blood. – 1978. – 70. – P. 165–172.
12. Andrew M., Vegh B., Johnston M., et al. Maturation of the hemostatic system during childhood // Blood. – 1992. – 80. – P. 1998–2005.
13. Manco-Johnson M.J. Development of hemostasis in the fetus // Thrombosis Research. – 2005. – 115. – P. 55–63.
14. Monagle P, Barnes C., Ignjatovic V., et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories // Thrombosis and haemostasis. – 2006. - 95(2). – p. 362–372.
15. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients // Thrombosis and haemostasis. – 1995. – 74. – P. 415–425.
16. Ignjatovic V., Mertyn E., Mongale P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations // Seminars in Thrombosis and Haemostasis. – 2011. - 37(7). – P. 723–9.
17. Cvirn G., Gallistl S., Leschnik B., et al. Low tissue factor pathway inhibitor (Tfpi) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates // J Thrombosis and haemostasis. – 2003. – 1. – P. 263–8.
18. Van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R., et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands // J Pediatr. – 2001. – 139. – P. 676–81.
19. Newall F., Wallace T., Crock C., et al. Venous thromboembolic disease: a single center case series study // J Paediatr Child Health. – 2006. – 42. – P. 803–7.
20. Monagle P, Ignjatovic V., Savoia H. Haemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. Invited Review // Blood reviews. – 2010. – 24. – P. 63–68.
21. Strauss T., Levy-Shraga Y., Ravid B., et al. Clot for-

- mation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age // *Thrombosis and haemostasis*. – 2010. – 103. – P. 344–50.
22. Rickles F.R., Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer // *Thrombosis Research*. – 2001. – 102. – P. V215–V224.
  23. Арендт А., Нерсисянц С. И. «Основы нейрохирургии детского возраста»: Издательство «Медицина», Москва, 1968.
  24. Palmer J., Sparrow O., Jannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. // *Neurosurgery* - 1994. – 35. – P. 1061-1065.
  25. Лубнин А. Ю., Громова В. В. Проблема операционной кровопотери и применение современных кровесберегающих методик в нейроанестезиологии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2003. - № 3. – С. 26-30.
  26. Sawaya R., O.J. Ramo, P. Glas-Greenwalt, S.Z. Wu Plasma fibrinolytic profile in patients with brain tumours // *Thrombosis and Haemostasis*. - 1991. - Vol.1, N.I. - P. 15-19.
  27. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы, М: Медицина; 1988.
  28. Маркина М. С, Лубнин А. Ю., Мадорский С. В., Киричкова О. А. Анализ клинической эффективности и безопасности комбинированной профилактики тромбоэмболических осложнений у нейрохирургических больных в периоперационном периоде // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* - 2006. – № 6. – С. 17-21.
  29. Матуев К.Б., Горелышов С.К. Лубнин А.Ю., Леменова Н.В., Сорокин В.С. Кровопотеря в хирургии опухолей головного мозга у детей грудного возраста. // «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко». - 2013. - №4.
  30. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // *The New England Journal of Medicine*. - 2005. -353 (16). – P. 1711–23.
  31. Van Zaane B., Nur E., Squizzato A., Gerdes V. E. A., Buller H. R., etc. Systematic review on the effect of glucocorticoid se on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8: 2483–2493.
  32. Nahla El Kadya, Hisham Khedra, Mohammad Yosrya and Sherief El Mekawib. Perioperative assessment of coagulation in paediatric neurosurgical patients using thromboelastography // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2009. – 26. – P. 293–297.
  33. Prasad K.S., Sharma B.S., Marwaha N., et al. Haemostatic derangements in patients with intracranial tumors // *Br J Neurosurg*. – 1994. – 81. – P. 695–702.
  34. Laszlo Bajzara, Anthony K. Chanb, Mary Patricia Massicottec and Lesley G. Mitchellc. Thrombosis in children with malignancy. – 2006. - 1040-8703.
  35. Brecknell J.E., Mclean C.A., Hirano H., Malham G.M. Disseminated intravascular coagulation complicating resection of a malignant meningioma // *BR J Neurosurg*. – 2006. - 20(4). – P. 239-241.
  36. Eom K.S., Kim J.M., Kim T.Y. Disseminated intravascular coagulation in a patient undergoing removal of metastatic brain tumor // *J Korean Neurosurg Soc*. – 2008. - 44(5). – P. 341-344.
  37. Velez A.M., Friedman W.A. Disseminated intravascular coagulation during resection of a meningioma: case report // *Neurosurgery*. – 2011. - 68(4). – P. E1165-9.
  38. Thodiyil P.A., Kakkar A.K. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers // *Thrombosis and haemostasis*. – 2002. – 87. – P. 1076–1077.
  39. Seinturier C., Bosson J.L., Colonna M., et al. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study // *J Thrombosis and haemostasis*. – 2005. – 3. – P. 1362–1367.
  40. Olas B., Wachowicz B., Mielicki W.P. Cancer procoagulant and blood platelet activation // *Cancer Lett*. – 2001. – 169. – P. 165–171.
  41. Gordon S.G., Mielicki W.P. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 1997. – 8. – P. 73–86.
  42. Van De Water L, Tracy P.B., Aronson D., et al. Tumor cell generation of thrombin via functional prothrombinase assembly // *Cancer Res*. – 1985. – 45. –P. 5521–5525.
  43. Pineo G.F., Regoeczi E., Hatton M.W., Brain M.C. The activation of coagulation by extracts of mucus: a possible pathway of intravascular coagulation accompanying adenocarcinomas // *J Lab Clin Med*. – 1973. – 82. – P. 255–266.
  44. Meissauer A., Kramer M.D., Hofmann M., et al. Urokinase-type and tissue-type plasminogen activators are essential for in vitro invasion of human melanoma cells // *Exp Cell Res*. – 1991. – 192. P. 453–459.
  45. Stefansson S., McMahon G.A., Petitclerc E., Law-

- rence D.A. Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling // *Curr Pharm Des.* – 2003. – 9. P. 1545–1564.
46. Hillen H.F. Thrombosis in cancer patients // *ESMO, Annual, of oncology.* — 2000. — Vol. 11 (suppl. 3). — P. 273–276.
47. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // *Critical Reviews in Oncology/hematology.* – 2004. – 50 (3). – P. 187–196.

#### ТҮЙІНДЕМЕ

*Б.С. Сыздыкова, Е.Н. Куанышев, Ф.І. Өленбай, А.Ж. Доскалиев, М.П. Солодовников, Н.Г. Кисамеденов, Т.Т. Пазылбеков*  
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

### БАСТАПҚЫ МИ ІСІГІ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ БҰЗЫЛУЫ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Балаларда нейрохирургиялық операциялар кезіндегі гемостаз жүйесінің бұзылуын зерттеу медицина саласында бүгінгі таңдағы өте маңызды міндеттердің бірі болып саналады. Бұл еңбекте балалардың гемостаз жүйесінің құрылуы және қызметі ерекшеліктері, сонымен қатар ми ісігінің қан ұюына әсер етуі талқыланады. Гемостаз жүйесі компоненттері арасында көптеген оң және теріс қайтарма байланыстар болады. Клиникалық жағдайларға байланысты белгілі бір деңгейде тепе-теңдікті сақтау осы байланыс нәтижесінің мақсаты болып табылады. Тромбоэластография әдісі хирургия саласында, гемостаздық бұзылу жағынан алғанда, балалар нейрохирургиясында гемостаз жүйесі бұзылуын анық және жылдам зерттейді, сонымен қатар ауруды емдеу мен диагностикалау тиімділігін қадағалауға мүмкіндік береді.

#### Негізгі сөздер:

гемостаз, тромб, ісік, гемостаздық бұзылу, балалар нейрохирургиясы.

#### SUMMARY

*B.S. Syzdykova, Y.N. Kuanyshv, G.I. Olenbay, A.Zh. Doskaliyev, M.P. Solodovnikov, N.G. Kissamedenov, T.T. Pazyzbekov*  
JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan

### HEMOSTASIS DISORDERS IN CHILDREN WITH PRIMARY BRAIN TUMORS. LITERATURE REVIEW

The paper discusses the formation and functional characteristics of hemostasis in children, as well as the effect of brain tumors on the hemostatic potential of blood. Shifts in coagulation hemostasis in children are physiological and, as a rule, do not have a significant effect on the hemostatic potential of the blood, but they can easily transform into coagulopathy. Decompensation develops more easily, the lower the child's age, this is due both to the peculiarities of the hemostasis system itself and to the immaturity of the central regulatory mechanisms. And used in the treatment process glucocorticoids tend to reduce the levels of procoagulant factors. The main cause of coagulopathy is the entry into the bloodstream of plasminogen activator factors from tumor cells or tissue factors from the damaged brain parenchyma during surgery. The use of thromboelastography in monitoring the coagulation of pediatric neurosurgical patients helps to identify patients with an increased risk of bleeding or thromboembolic complications and effectively treat them.

#### Keywords:

hemostasis, thrombosis, tumor, hemostasis disorder, pediatric neurosurgery.