

Концентрация фибронектина в прогнозе выживаемости и развития симптомной геморрагической трансформации у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии

О.В.Лянг^{1,2}, А.Г.Кочетов²⁻⁴, А.А.Архипкин², Ю.В.Новоженова², Е.Н.Шачнев⁴, Н.А.Шамалов², Л.В.Стаховская²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

⁴АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». 127083, Россия, Москва, ул. 8 Марта, д. 1, стр. 12, пом. XXV, ком. 11

✉ o.lyang@fedlab.ru

Актуальность. Тромболитическая терапия (ТЛТ) ишемического инсульта (ИИ) обладает высокой доказанной эффективностью, но нередко сопровождается симптомной геморрагической трансформацией (сГТ) очага поражения, которая может привести к летальному исходу (ЛИ). Продукты лизиса фибрина в процессе элиминации из кровотока подвергаются опсонизации белками, в частности, фибронектином. Фибронектин также участвует в процессах свертывания крови, которые активируются при инсульте.

Цель исследования – оценка динамики и взаимосвязи концентрации плазменного фибронектина с выживаемостью и развитием сГТ при ТЛТ у больных с ИИ.

Материалы и методы. В исследование были включены 66 пациентов в острейшем периоде ИИ. В качестве критериев стратификации были выбраны: отсутствие сГТ и ЛИ, сГТ без ЛИ, ЛИ без сГТ, ЛИ и сГТ. Количественное определение концентрации плазменного фибронектина осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при поступлении пациентов в стационар, через 0–4 ч после проведения ТЛТ, на 1, 2, 3–5 и 7-е сутки. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013.

Результаты. У больных до проведения ТЛТ концентрация фибронектина по мерам центральной тенденции не превышает референтные пределы, по верхним значениям меры рассеяния незначительно и статистически незначимо превышает референтные пределы. В 1-е сутки после ТЛТ наблюдается статистически значимое повышение концентрации фибронектина относительно референтных пределов с последующей нормализацией. У выживших больных с сГТ уровень фибронектина до ТЛТ и в первые 4 ч после ТЛТ статистически значимо выше, чем у больных без сГТ, с пороговой точкой разделения 150 мкг/мл. Вероятность отсутствия сГТ у выживших больных при концентрации фибронектина 150 мкг/мл и меньше в 7,5 раза выше, чем при концентрации более 150 мкг/мл.

Заключение. Более высокие концентрации фибронектина у больных с развитием сГТ, видимо, обусловлены опсонизирующей функцией данного белка, который удаляет низкомолекулярные продукты тромболизиса и продукты деградации клеточного белкового матрикса из кровотока. Вероятно, компенсаторное повышение фибронектина можно рассматривать как маркер высокой концентрации продуктов пристеночного протеолиза, который в свою очередь приводит к повреждению сосудистой стенки и геморрагическому пропитыванию очага поражения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибронектин, тромболитическая терапия, симптомная геморрагическая трансформация, летальный исход.

Для цитирования: Лянг О.В., Кочетов А.Г., Архипкин А.А. и др. Концентрация фибронектина в прогнозе выживаемости и развития симптомной геморрагической трансформации у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.8-13

Original article

Fibronectin concentration in the prediction of survival and symptomatic transformation in patients with ischemic stroke treated by thrombolysis

O.V.Lyang^{1,2}, A.G.Kochetov²⁻⁴, A.A.Arhipkin², Yu.V.Novozhenova², E.N.Shachnev⁴, N.A.Shamalov², L.V.Stakhovskaya²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

³National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15A;

⁴Institute of Laboratory Medicine. 127083, Russian Federation, Moscow, ul. 8 Marta, d. 1, str. 12, pom. XXV, kom. 11

✉ o.lyang@fedlab.ru

Abstract

Background. Thrombolytic therapy (TLT) for ischemic stroke has a high proven efficacy, but is often accompanied by symptomatic hemorrhagic transformation (sHT) of the lesion, which can lead to lethal outcome (LO). The thrombolysis products in elimination from the bloodstream are opsonized by proteins, in particular fibronectin. Fibronectin is also involved in the blood clotting, which is activated in stroke. The aim of this study was to assess dynamics and interactions of fibronectin plasma concentration with the development of survival and symptomatic HT in patients with ischemic stroke treated TLT.

Materials and methods. The study included 66 patients in the acute period of ischemic stroke. The stratification criteria were: the lack of sHT and LO, sHT without LO, LO without sHT, LO and sHT. Plasma fibronectin concentration was determined by ELISA at admission of patients to the hospital, after 0–4 hours after TLT, at 1th, 2th, 3–5th, and 7th days. Statistical processing of data was made using the software SPSS 8.0 and Microsoft Excel 2013.

Results. Patients before TLT had fibronectin concentration within the reference limits, upper values of the dispersion measure are negligible and statistically insignificant higher than reference limits. In the 1th day after TLT we observed a statistically significant increase in fibronectin concentration with subsequent nor-

malization. Surviving patients with sHT had statistically significantly higher level of fibronectin before TLT and in the first 4 hours after TLT than patients without sHT. Threshold value was 150 mg/ml. The probability of no symptomatic HT in surviving patients with a concentration of fibronectin ≤ 150 mg/ml was 7.5 times higher than with concentrations more than 150 mg/ml.

Conclusion. Higher fibronectin concentrations in patients with sHT, probably due to opsonized functions of this protein that removes low molecular weight products of thrombolysis and degradation products of the cellular protein matrix from the bloodstream. Probably compensatory increase of fibronectin can be considered as a marker of high concentration of the near-wall proteolysis products. They can cause vascular wall damage and hemorrhagic infiltration of the lesion.

Key words: ischemic stroke, fibronectin, thrombolytic therapy, symptomatic hemorrhagic transformation, lethal outcome.

For citation: Lyang O.V., Kochetov A.G., Arkhipkin A.A. et al. Fibronectin concentration in the prediction of survival and symptomatic transformation in patients with ischemic stroke treated by thrombolysis. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.8-13

Актуальность

Профилактика и лечение ишемического инсульта (ИИ) – одной из самых распространенных причин инвалидизации и смертности населения – являются важнейшими задачами современного отечественного здравоохранения [1]. С 2007 г. в России широко применяется тромболитическая терапия (ТЛТ) ИИ, эффективность которой имеет высокий уровень доказательности (класс I, уровень доказательности A) [2]. Введение тромболитика приводит не только к лизису фибрина, но и к активации протеолиза, в том числе пристеночного, который может вызывать повреждение сосудистой стенки. Воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на повреждающее действие протеолитических процессов, сопровождается выделением в очаге воспаления провоспалительных цитокинов, металлопротеиназ и других веществ, вызывающих дальнейшее разрушение сосуда. Нарастающее повреждение сосудистой стенки может приводить к повышению проницаемости стенки сосуда и, как следствие, к грозным осложнениям тромбозиса – симптомной геморрагической трансформации (сГТ) очага поражения или кровоизлиянию в мозг. При этом развитие асимптомной геморрагической трансформации (ГТ) рассматривается как признак удачно проведенного тромболитика. Также следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность ТЛТ, у ряда больных ИИ заканчивается летальным исходом (ЛИ), причиной которого нередко служит сГТ [3].

Продукты лизиса фибрина и протеолиза в процессе элиминации из кровотока подвергаются опсонизации белками, в частности, фибронектином. Фибронектин представляет собой гомодимер, состоящий из двух идентичных полипептидных цепей с молекулярной массой 235–250 кДа, соединенных дисульфидными мостиками у своих С-концов. На доменах полипептидных цепей расположены специфические центры для связывания с клеточными рецепторами и структурами внеклеточного матрикса [4]. Являясь белком-опонином, фибронектин играет важную роль в очищении крови от продуктов распада белков, образующихся как при распаде фибрина после ТЛТ, так и в результате деятельности протеаз, тем самым обеспечивая защиту сосудистой стенки от их повреждающего действия. Фибронектин также принимает непосредственное участие в процессах свертывания крови, которые активируются при инсульте. Благодаря наличию специфических центров для связывания с Пв/IIIa-рецептором тромбоцитов и с коллагеном, фибронектин опосредует адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и уплотняет тромб за счет образования фибрилл на поверхности уже агрегированных тромбоцитов [5, 6]. На сегодняшний день известно, что плазменный фибронектин принимает участие и в плазменном звене гемостаза, связываясь с α -цепью фибрина в результате реакции, катализируемой XIIIa-фактором, способствуя тем самым образованию фибриновых мостиков [7]. Однако роль фибронектина в процессах свертывания крови и тромбоза неоднозначна ввиду противоречивости данных разных исследователей [8].

Таким образом, фибронектин за счет своих функций может быть связан с течением и исходом ИИ, но в настоящее

время в литературе нет ни данных о взаимосвязи фибронектина с осложнениями ТЛТ, ни результатов исследований значимости фибронектина при ИИ. Понимание патофизиологических механизмов развития осложнений ТЛТ у больных с ИИ позволит снизить их риск и, возможно, приведет к выработке дополнительных прогностических критериев эффективности ТЛТ.

Целью нашего исследования была оценка динамики и взаимосвязи концентрации плазменного фибронектина с выживаемостью и развитием сГТ у больных с ИИ при проведении ТЛТ.

Материалы и методы

В исследование проспективно методом простой рандомизации были включены 66 пациентов, которые поступали в нейрореанимационное отделение ГКБ №31 в острейшем периоде церебрального ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации. Критерии включения и исключения пациентов были сформулированы на основе Российских клинических рекомендаций по проведению ТЛТ при ИИ [9]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 65 лет (95% доверительный интервал – ДИ 59,0–67,0 года). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. У большей части пациентов инсульт имел полушарную локализацию, по степени тяжести состояния и по эффективности ТЛТ пациенты распределились примерно поровну. Объем очага поражения по медиане составил 33,8 см³. У 28 (42%) пациентов после ТЛТ развилась сГТ очага поражения. ЛИ на госпитальном этапе наблюдался у 14 (21%) пациентов.

В качестве критериев стратификации были выбраны: отсутствие сГТ и ЛИ – 34 человека, сГТ без ЛИ – 18 человек, ЛИ без сГТ – 4 человека, ЛИ и сГТ – 10 человек.

Всем пациентам при поступлении в стационар в диагностических целях и на 1-е сутки пребывания в стационаре для верификации сГТ выполняли компьютерное томографическое исследование головного мозга. Также всем пациентам проводилась базисная терапия и ТЛТ препаратом rt-PA по стандартной схеме. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия назначалась по показаниям, в зависимости от патогенетического варианта ИИ не менее чем через 24 ч после проведения тромболитика, после выполнения компьютерной томографии головного мозга в динамике и исключения развития сГТ.

Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) осуществлялась при поступлении пациентов в стационар, через 0–4 ч после проведения ТЛТ, на 1, 2, 3–5, 7 и 21-е сутки.

Взятие крови для измерения концентрации фибронектина проводилось при поступлении пациентов в стационар, через 0–4 ч после проведения ТЛТ, на 1, 2, 3–5 и 7-е сутки. Определение концентрации плазменного фибронектина в плазме крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа набором «Fibronectin ELISA Kit» производства фирмы Technoclone (США) на микропланшетном спектрофотометре ASYS Expert Plus (Австрия). В качестве референтного использовался интервал, указанный производителем: 70–148 мкг/мл.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование		
Показатель		n (%)
Всего		66 (100%)
Пол	Муж	48 (72%)
	Жен	18 (28%)
Возраст, лет		65,0 (95% ДИ 59,0–67,0)
Локализация очага поражения	Левое полушарие	38 (58%)
	Правое полушарие	22 (33%)
	Ствол	4 (6%)
	Мозжечок	2 (3%)
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия	62 (93%)
	Ишемическая болезнь сердца	32 (48%)
	Мерцательная аритмия	26 (39%)
	Инсульт в анамнезе	24 (36%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (30%)
	Сахарный диабет	8 (12%)
	Сердечная недостаточность	4 (6%)
	Другие нарушения ритма	4 (6%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе		2 (3%)
Средний балл по NIHSS		17,00 (Q 11,00–20,50)
Степень тяжести инсульта	Легкая (от 0 до 7 баллов по NIHSS)	24 (36%)
	Средняя (от 7 до 14 баллов по NIHSS)	18 (28%)
	Тяжелая (более 14 баллов по NIHSS)	24 (36%)
Объем очага, см ³		33,8 (Q 1,8–48,8)
сГТ		28 (42%)
ЛИ		14 (21%)
Эффективность ТЛТ по NIHSS	Значительная	24 (36%)
	Незначительная	18 (28%)
	Отсутствие эффекта	24 (36%)

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 8.0, Microsoft Excel 2013. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% ДИ (95% ДИ 5–95%) при нормальном распределении, в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q 25–75%) при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием дисперсионного анализа ANOVA, t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Значение вероятности (*p*) менее 0,05 (двухсторонняя проверка) демонстрировало статистическую значимость. Ассоциации между переменными выявлялись с помощью коэффициента корреляции (*r*) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок, коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Выбор и оценка характеристик пороговых критических значений переменных (чувствительность, специфичность, точность, правдоподобие) проводились с использованием таблицы с рабочей характеристической кривой (ROC-кривой) и таблицы сопряженности. Выбор пороговых значений подтверждался оценкой достоверности расхождения концентрацион-



ных кривых Каплана–Мейера по преваленсу заболевания.

Результаты

У пациентов наблюдалось нарастание уровня плазменного фибронектина после ТЛТ до конца 1-х суток наблюдения, причем в точках 0–4 ч и 1-е сутки концентрация фибронектина была статистически значимо выше верхней границы референтного интервала (рис. 1). Ко 2-м суткам

Таблица 2. Концентрация плазменного фибронектина (мкг/мл) по исходным степеням тяжести ИИ

Точка наблюдения	Степень тяжести (по шкале NIHSS)		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Исходно при поступлении	114,4 (Q 49,6; 143,5)	109,8 (Q 96,8; 111,1)	154,2 (Q 94,7; 230,6)
0–4 ч	102,0 (Q 79,7; 128,8)	144,7 (Q 89,4; 223,0)	169,9 (Q 79,2; 301,3)
1-е сутки	97,7 (Q 63,8; 125,8)	129,1 (Q 72,8; 389,7)	154,6 (Q 135,2; 189,5)
2-е сутки	67,1 (Q 27,3; 92,2)	181,1 (Q 133,1; 215,3)	102,8 (Q 73,6; 146,0)
3–5-е сутки	133,4 (Q 35,7; 157,5)	147,4 (Q 125,5; 496,3)	57,6 (Q 24,5; 113,8)
7-е сутки	145,4 (Q 90,4; 156,9)	127,6 (Q 111,1; 173,4)	111,8 (Q 54,5; 210,2)

Таблица 3. Результаты пошагового регрессионного логистического анализа в прогнозе развития/отсутствия сГТ по пороговому значению исходной концентрации фибронектина 150 мкг/мл

Концентрация фибронектина	В	Ст. ошибка	Вальд	ст.св.	Знч.	ОШ	95% ДИ ОШ	
							нижняя	верхняя
>150 мкг/мл	1,099	0,816	1,810	1	0,178	3,000	0,606	14,864
≤150 мкг/мл	2,015	0,753	1,164	1	0,007	7,500	1,715	32,796

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Рис. 2. Динамика концентрации фибронектина по наличию ЛИ у больных с ИИ.

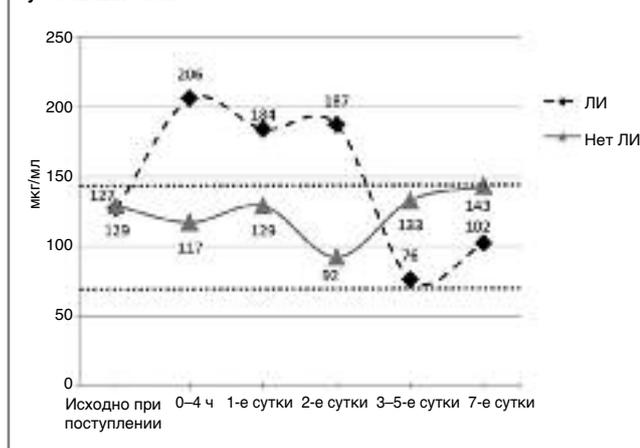
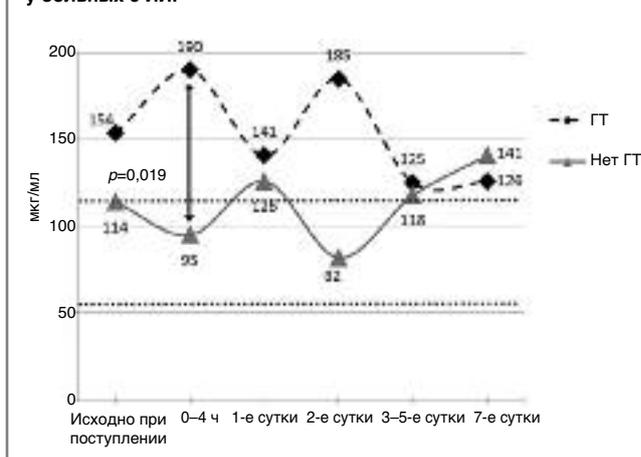


Рис. 3. Динамика концентрации фибронектина по наличию сГТ у больных с ИИ.



концентрация фибронектина снижалась до значений референтного диапазона.

По степеням тяжести ИИ не было выявлено статистически значимых различий по уровню плазменного фибронектина ни в одной из точек наблюдения, однако наблюдалась тенденция к более высоким концентрациям при поступлении, в точке 0–4 ч и 1-е сутки у больных с более высоким баллом NIHSS (табл. 2).

Корреляционный анализ показал прямые средней силы, но статистически незначимые взаимосвязи между исходной степенью тяжести ИИ и исходной концентрацией плазменного фибронектина ($r=0,429$, $p=0,086$), между исходной степенью тяжести ИИ и концентрацией плазменного фибронектина (0–4 ч) ($r=0,314$, $p=0,086$), между исходной степенью тяжести ИИ и концентрацией плазменного фибронектина (2-е сутки) ($r=0,542$, $p=0,105$).

По наличию ЛИ была выявлена разная динамика концентрации фибронектина. У больных с ЛИ наблюдалось повышение уровня фибронектина после ТЛТ с последующим снижением к 3–5-м суткам. У больных без ЛИ уровень фибронектина практически не изменялся на протяжении первых 7 сут и не выходил за границы референтного диапазона (рис. 2).

При анализе динамики фибронектина по наличию сГТ было выявлено статистически значимое повышение концентрации плазменного фибронектина (0–4 ч) в группе пациентов с сГТ в сравнении с группой пациентов без нее в

2,1 раза ($p=0,019$). Получена прямая средней силы статистически значимая корреляция между наличием сГТ и исходной концентрацией плазменного фибронектина ($r=0,343$, $p=0,05$). Также выявлена прямая средней силы статистически значимая корреляция между наличием сГТ и концентрацией плазменного фибронектина (0–4 ч) ($r=0,552$, $p=0,019$). В целом у пациентов с наличием сГТ наблюдались более высокие концентрации фибронектина во всех точках наблюдения, за исключением последней (рис. 3).

У больных с сГТ и ЛИ исходно определялись статистически значимо более низкие уровни фибронектина, чем при сГТ без ЛИ: 101 и 200 мкг/мл соответственно ($p=0,026$), но после ТЛТ у этих же больных наблюдалось статистически значимое повышение более чем в 2 раза, до 206 мкг/мл ($p=0,017$); рис. 4.

У выживших больных с сГТ исходно и в первые 4 ч после ТЛТ наблюдались статистически значимо более высокие концентрации фибронектина по сравнению с больными без сГТ и ЛИ ($p<0,05$), но к 1-м суткам после ТЛТ в обеих группах наблюдалась сходная динамика (рис. 5).

Наибольшая статистическая значимость различий в концентрации фибронектина была выявлена исходно при поступлении у выживших больных с наличием и отсутствием сГТ. Именно эти подгруппы использовались для расчета пороговых значений. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной доли пациентов по сГТ подтвердили статистически значимое раннее (критерий Breslow 0,002) и позднее



[критерий Log Rank (Mantel-Cox) 0,004] расхождение анализируемых функций по концентрации фибронектина (рис. 6).

Характеристическая кривая концентрации фибронектина по развитию сГТ показала высокую статистически значимую чувствительность и специфичность с верхней границей ДИ площади под кривой, равной единице [0,831 (95% ДИ 0,625–1,000, $p=0,009$)].

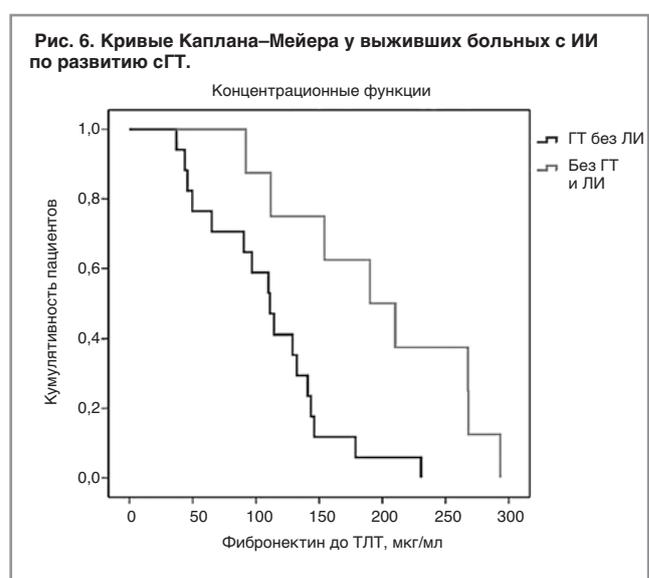
Выбор порогового значения концентрации фибронектина был основан на анализе таблицы к ROC-кривой и частотных гистограмм, и оно составило 150 мкг/мл. Чувствительность и специфичность, характеризующие прогностическую значимость выбранного порогового значения составили 75% (95% ДИ 56,6–89,7) и 88,2% (95% ДИ 72,7–98,2) при высоком индексе точности правильности результатов 84,0% (95% ДИ 67,3–95,8).

Риск развития сГТ при концентрации фибронектина более 150 мкг/мл оказался в 22,5 (95% ДИ 2,6–198) раза статистически значимо выше, чем при концентрации фибронектина менее 150 мкг/мл ($p=0,004$). Широкий доверительный интервал риска от 2 до 198 потребовал проведения дополнительного анализа для коррекции уровня риска, осуществленного методом пошаговой логистической регрессии. Риск развития сГТ при концентрации фибронектина более 150 мкг/мл оказался в 3 раза выше, чем при концентрации менее 150, но статистически незначимо ($p=0,178$). Так как пороговая концентрация, как было выявлено ранее, обладала большей специфичностью и прогностической ценностью отрицательного результата, был проведен логистический пошаговый регрессионный анализ также и по отсутствию сГТ. Уравнение, прогнозирующее отсутствие сГТ, оказалось не только статистически значимым, но и с большей вероятностью отсутствия сГТ (табл. 3).

Таким образом, выявлено, что вероятность отсутствия сГТ при концентрации фибронектина 150 мкг/мл и менее статистически значимо выше в 7,5 раза, чем при концентрации более 150 мкг/мл ($p=0,007$) с прогностической ценностью регрессионной модели 84%.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что у больных с ИИ до проведения ТЛТ концентрация фибронектина по мерам центральной тенденции не превышает референтные пределы, по верхним значениям меры рассеяния незначительно и статистически незначимо превышает референтные пределы. В 1-е сутки после ТЛТ наблюдается статистически значимое повышение концентрации фибронектина относительно референтных пределов с последующей нормализацией. У выживших больных с сГТ уровень фибронектина до ТЛТ и в первые 4 ч после ТЛТ статистически значимо выше, чем у больных без сГТ, с по-



роговой точкой разделения 150 мкг/мл. Вероятность отсутствия сГТ у выживших больных при концентрации фибронектина 150 мкг/мл и менее согласно регрессионной логистической модели в 7,5 раза выше, чем при концентрации более 150 мкг/мл.

Более высокие концентрации фибронектина у больных с развитием сГТ, видимо, обусловлены одной из функций данного белка, а именно – опсонизацией разных внеклеточных метаболитов, в том числе низкомолекулярных продуктов тромболиза и продуктов деградации клеточного белкового матрикса, с целью удаления их из кровотока. Вероятно, данный защитный механизм и компенсаторное повышение концентрации фибронектина можно рассматривать как маркер высокой концентрации продуктов протеолиза, в том числе пристеночного, который, в свою очередь, является этиологической причиной повреждения сосудистой стенки, приводящей к геморрагическому пропитыванию очага поражения.

Литература/References

- Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. / Insult. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014. [in Russian]
- Скворцова В.И., Шамалов И.А., Рамазанов Г.Р. и др. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Скорая медицинская помощь. 2008; 9 (4): 8–12. / Skvortsova B.I., Shamalov I.A., Ramazanov G.R. i dr. Tromboliticheskaia terapiia pri ishemičeskom insul'te. Sckoraia meditsinskaja pomoshch'. 2008; 9 (4): 8–12. [in Russian]

3. Шамалов Н.А., Кустова М.А., Толмачев А.П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 39: 4–10. / Shamalov N.A., Kustova M.A., Tolmachev A.P. Tromboliticheskaia terapiia pri ishemicheskom insulte: prediktory bezopasnosti i effektivnosti. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 39: 4–10. [in Russian]
4. Березовская Г.А., Карпенко М.А., Петрищев Н.Н. Фибронектин – фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013; 12 (4): 12–9. / Berezovskaia G.A., Karpenko M.A., Petrishchev N.N. Fibronektin – faktor riska ili zashchity posle intrakoronarnogo stentirovaniia? Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2013; 12 (4): 12–9. [in Russian]
5. Cho J, Degen JL, Collier BS et al. Fibrin but not adsorbed fibrinogen supports fibronectin assembly by spread platelets. Effects of the interaction of alphaIIb beta3 with the C terminus of the fibrinogen gamma-chain. Biol Chem 2005; 9: 280.
6. Olorundare OE, Peyruchaud O, Albert RM et al. Assembly of a fibronectin matrix by adherent platelets stimulated by lysophosphatidic acid and other agonists. Blood 2001; 5: 98.
7. Matsuka YV, Migliorni MM, Ingham KC. Cross-linking of fibronectin to C-terminal fragments of the fibrinogen alpha-chain by factor XIIIa. Protein Chem 2001; 7: 16.
8. Wang Y, Ni H. Fibronectin maintains the balance between hemostasis and thrombosis. Cell Mol Life Sci 2016; 73 (17): 3265–77.
9. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. М., 2015. / Klinicheskie rekomendatsii po provedeniiu tromboliticheskoi terapii u patsientov s ishemicheskim insultom. М., 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лянг Ольга Викторовна – канд. биол. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, врач клинической лабораторной диагностики НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: o.lyang@fedlab.ru

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, зав. отд. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», зам. генерального дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». E-mail: kochetov.lab@yandex.ru

Архипкин Александр Алексеевич – канд. биол. наук, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: arhipkin@yahoo.com

Новоженова Юлия Владимировна – науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: foxyul@mail.ru

Шачнев Евгений Николаевич – науч. сотр. АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». E-mail: en.shachnev@yandex.ru

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, зам. дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»