

**Т.Е. КУРМАНБАЕВ¹, Н.В. ЯКОВЛЕВ^{1,2}, А.А. ХАСАНОВ¹,
И.Г. МУСТАФИН¹, Р.М. НАБИУЛЛИНА¹**

¹Казанский государственный медицинский университет

²Республиканская клиническая больница МЗ РТ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В АКУШЕРСТВЕ

В обзоре представлены современные данные о функционировании системы гемостаза и методах его исследования в акушерстве. Выделены основные принципы и этапы проведения коагуляционных тестов: от скрининговых на начальном этапе до уточняющих для более детального и углубленного обследования; описаны достоинства и недостатки основных методов исследования, активно применяемых в повседневной практике.

Отдельное внимание уделено так называемым «глобальным» тестам оценки состояния системы гемостаза, таким как тромбоэластография (ТЭГ), тромбодинамика (ТД), тест генерации тромбина (ТГТ), низкочастотная пьезоэлектрометрия в сочетании с тромбоэластографией (ТЭГ), поскольку в последнее время интерес к данным тестам значительно возрос в связи с наличием дисбаланса между пониманием физиологии процесса свертывания и результатами тестов стандартной коагулограммы.

Ключевые слова: акушерство, гемостаз, беременность, скрининговые, «глобальные» методы исследования системы гемостаза

Курманбаев Тимур Ерланович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: timka_rus@inbox.ru

Яковлев Никита Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, врач Перинатального Центра. E-mail: nkt.yakovlev@gmail.com

Хасанов Албир Алмазович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail: albirkhasanov@mail.ru

Мустафин Илшат Ганеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики. E-mail: sc-prorector@kgmu.kcn.ru

Набиуллина Роза Муллаяновна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики. E-mail: nabiuullina.rosa@yandex.ru

**T.E. KURMANBAYEV¹, N.V. YAKOVLEV^{1,2}, A.A. KHASANOV¹,
I.G. MUSTAFIN¹, R.M. NABIULLINA¹**

¹Kazan State Medical University

²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

MODERN ASSAYS OF HEMOSTATIC SYSTEM IN OBSTETRIC PRACTICE

The review presents the current assays of hemostatic system as well as methods of its research in obstetrics. The basic principles and steps of the coagulation tests are presented. They include from both screening at an early stage and clarification tests for a more detailed and in-depth examination. The article describes the advantages and disadvantages of the main methods of research which are actively used in everyday practice.

Special attention is paid to the so-called “global” tests which assess the status of hemostasis such as thromboelastography (TEG), trombodnamiks (TD), the thrombin generation test (TGT), a low-frequency pezoektrometrii combined with thromboelastography (TEG). Interest to these tests has increased recently due to the existence of the imbalance between the understanding of the physiology of coagulation and the results of standard coagulation tests.

Key words: obstetric, hemostasis, pregnancy, screenings and “global” assay of hemostatic system

Timur Erlanovich Kurmanbayev – Postgraduate student of the Obstetrics and Gynecology Chair №1. E-mail: timka_rus@inbox.ru

Nikita Vladimirovich Yakovlev – Candidate of Medicine, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Chair №1, Physician of the Perinatal Center. E-mail: nkt.yakovlev@gmail.com

Albir Almazovich Khasanov – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Chair №1. E-mail: albirkhasanov@mail.ru

Ilshat Ganeevich Mustafin – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Chair of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: sc-prorector@kgmu.kcn.ru

Rosa Mullayanovna Nabiullina – Candidate of Medicine, Assistant of the Chair of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: nabiuullina.rosa@yandex.ru

На сегодняшний день в структуре материнской и перинатальной смертности лидирующее место занимают кровотечения и тромбозы, которые напрямую или косвенно связаны с патологией системы гемостаза.

Гемостаз является физиологической равновесной системой, работа которой, с одной стороны, направлена на остановку кровотечения в месте травмы сосуда, с другой – на поддержание жидкого состояния крови в кровеносном русле. Данная система состоит из нескольких компонентов: коагуляционного каскада (системы свертывания), тромбоцитов, сосудистой стенки, противосвертывающих механизмов и системы фибринолиза. Между компонентами системы гемостаза осуществляется тесное взаимодействие посредством комплекса положительных и отрицательных обратных связей. Целевым результатом этого взаимодействия является достижение баланса системы на определенном уровне, зависящем от клинической ситуации. Понятие «баланс» является ключевым в современных представлениях о системе гемостаза [2, 7].

Существуют два основных компонента гемостаза. *Первичный гемостаз* включает в себя процесс формирования тромбоцитарной пробки. Тромбоциты активируются и подвергаются адгезии и агрегации на участке повреждения. Задачами *вторичного гемостаза* является образование фибринового сгустка, который укрепляет тромбоцитарную пробку. Нерастворимый фибрин образует сетку, в которую включаются тромбоциты и другие клетки крови. Вторичный гемостаз представляет собой каскад реакций ограниченного протеолиза сериновых протеаз, который завершается образованием нерастворимого фибрина из фибриногена под воздействием тромбина. Генерация фибрина происходит одновременно с процессом агрегации тромбоцитов [2, 7, 14].

Реакции свертывания крови ограничиваются и локализуются на участке повреждения с помощью инактивации сериновых протеаз ингибиторами, самым важным из которых является антитромбин. Он ингибирует тромбин и фактор Ха, а также факторы IXa и FXIa в присутствии гепарина или гепарансульфата [2, 7, 14].

Система фибринолиза функционирует для удаления фибрина после выполнения им гемостатической функции и регенерации ткани для восстановления нормального кровотока. Фибринолитическая система состоит из профермента плазминогена, ферментов, превращающих плазминоген в сериновую протеазу – плазмин и системы ингибиторов, контролирую-

щих как активацию плазминогена, так и процесс лизиса фибрина [2, 7, 14].

Беременность является физиологическим состоянием гиперкоагуляции, характеризующимся постепенным повышением прокоагулянтной активности пропорционально сроку беременности [4, 10, 22, 32]. После родов показатели системы гемостаза приходят в норму в течение 4–6 недель; скорость данного процесса напрямую зависит от метода родоразрешения [13, 29]. При осложненной беременности система гемостаза вовлекается в патологию, становясь активным участником сосудистых катастроф. Ее нарушение часто определяет исход родов и течение послеродового периода [33].

В арсенале современного врача акушера-гинеколога имеется большое количество коагуляционных тестов, поэтому в настоящее время при лабораторном исследовании системы гемостаза выделен ряд принципов:

Первоочередными в исследовании применяются скрининговые методы диагностики: время кровотечения, количество тромбоцитов, АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена, РФМК, Д-димер.

На втором этапе для более детального обследования применяются уточняющие тесты: агрегация тромбоцитов с различными индукторами (АДФ, коллаген, ристомин), исследование активности фактора Виллебранда, активность факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, обнаружение волчаночного антикоагулянта и многие другие тесты [2, 3].

С целью более глубокого обследования применяются так называемые «глобальные» тесты: тромбоэластография, тест генерации тромбина, низкочастотная пьезоэлектрометрия в сочетании с тромбоэластографией и тромбодинамика [2, 3, 16].

Скрининговые тесты исследования системы гемостаза. Время кровотечения – это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Время кровотечения не выявляет всех тромбоцитарных нарушений (такого метода вообще не существует), этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатию различного генеза: болезнь Виллебранда и нарушения адгезивных свойств сосудистой стенки. У метода есть серьезные недостатки: плохая стандартизация, результаты теста позволяют лишь предположить наличие тех или иных нарушений, низкая чувствительность, низкая специфичность [2, 6, 8].

Количество тромбоцитов. Существует три метода подсчета тромбоцитов: подсчет количества тромбоцитов в счетной камере Горяева при фазовом контрасте (коэффициент вариации 25-30%), подсчет тромбоцитов в мазке крови по Фонио (коэффициент вариации 10-15%), автоматический подсчет количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе (коэффициент вариации 4%-10%) [2, 6].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – «частичное» и означает, что при выполнении данного теста используются реактивы, содержащие фосфолипиды, а не тканевой фактор. АЧТВ применяется как скрининговый метод для оценки состояния «внутреннего» пути коагуляции, скрининговой диагностики наличия циркуляции волчаночного антикоагулянта, контроля эффективности проведения гепаринотерапии [6]. Метод имеет ряд недостатков, самыми значимыми из которых являются: отсутствие межлабораторной стандартизации метода, отсутствие приборной и реagentной стандартизации, постоянная необходимость корректировки нормы для каждой серии реактивов [6].

Протромбиновое время (ПВ) – часто и широко применяемый скрининговый тест для оценки «внешнего» пути коагуляции, определение активности фактора VII, контроля за применением непрямым антикоагулянтов, крайне редко – для количественного определения фибриногена. Существуют различные способы выражения ПВ: *в секундах* – существенным недостатком данного выражения является низкая воспроизводимость, за счет отсутствия использования нестандартизированного тромбопластина; *в виде протромбинового индекса (ПИ)*, который выражается в процентах и определяется как отношение времени свертывания нормальной плазмы ко времени свертывания плазмы больного, умноженного на 100%; *в виде протромбинового отношения (ПО)*, которое определяется как отношение времени свертывания плазмы больного ко времени свертывания нормальной плазмы; *протромбиновый тест по Квику* – процент от нормы, которая вычисляется по калибровочному графику вручную; *международное нормализованное отношение (МНО)* – ПО, возведенное в степень Международного Индекса Чувствительности (МИЧ) тромбопластина. Международное нормализованное отношение имеет следующие ограничения в применении: а) используется только как показатель контроля при приеме непрямым антикоагулянтов; б) не может быть использовано на начальном этапе лечения непрямыми антикоагулянтами, так

как имеется значительная разница между тромбопластинами различных фирм, что способствует очень большой разнице между показателями; в) не может быть использовано как показатель оценки состояния «внешнего» пути коагуляционного звена гемостаза у пациентов, не применяющих непрямым антикоагулянты [6].

Первые три показателя хотя и имеют цифровое выражение, однако по своей сути являются полуколичественными показателями за счет отсутствия калибровки. Выражение ПИ в процентах не несет никакой смысловой нагрузки, так как нет прямой зависимости между количеством факторов свертывания и измерением ПВ в секундах. Два последних выражения ПВ являются дополняющими друг друга [6].

Тромбиновое время (ТВ) – данный тест отражает полимеризацию фибриногена/фибрина и напрямую зависит от количества и качества фибриногена и наличия в плазме антикоагулянтов. Этот показатель определяется по времени свертывания плазмы при добавлении к ней низкой или средней концентрации тромбина (бычьего или человеческого). Данный тест имеет наибольшую чувствительность на присутствие гепарина, среди имеющихся скрининговых тестов. Однако чувствительность к гепарину у ТВ зависит от таких факторов как pH и ионной силы реактивов, происхождения и степени очистки тромбина [6, 8].

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – продукты синтеза фибрина из фибриногена, такие как фибрин-мономеры и олигомеры и их комплексы с продуктами деградации фибрина (ПДФ). В норме в крови из общего пула фибриногена присутствует только сам фибриноген, остальные продукты находятся в минимальных количествах, не определяемых стандартными лабораторными тестами. В случае патологии (например, при ДВС – синдроме), происходит увеличение пула фибриногена, усиленного синтеза фибрина, с образованием фибринопептидов А и В, накоплением мономеров фибрина. При этом, в случае активации процесса фибринолиза происходит активное образование ПДФ. При соединении ПДФ с фибрин-мономерами увеличивается образование РФМК [6, 16].

Определение фибриногена. На сегодняшний день, чаще всего в лабораториях используется определение фибриногена по Клауссу, которое выполняется на коагулометрах. В основе метода лежит определение времени образования сгустка при добавлении к разбавленной в 10-20 раз плазме очень высокой концентрации тромбина. Однако следует учитывать тот факт, что наличие в плазме ПДФ, гипо-

гипер- и дисфибриногемии могут быть причиной ложно низких результатов [6].

Определение Д-димеров. Д-димеры – вещества, образующиеся в процессе лизиса сгустка, под влиянием естественных фибринолитиков (плазмин). Их концентрация в сыворотке напрямую отражает активность фибринолиза и количество лизируемого фибрина. Специфичность данного теста колеблется в пределах 78% – 100%. Значительно выше она у методов ИФА, для которых характерна высокая стоимость данного анализа [6, 9].

Кроме того, существует целый ряд факторов, таких как курение, пожилой возраст, состояние после операции, проведение инвазивных процедур, таких как установка периферического венозного катетера, различные травмы, инфекционные заболевания, коронарный синдром, фибрилляция предсердий, при которых имеется повышение уровня Д-димера. Данный факт следует учитывать при интерпретации полученных результатов теста [21].

Используемые скрининговые тесты диагностики состояния системы в реальности дают крайне ограниченную информацию о функционировании системы гемостаза по целому ряду причин. Тесты отражают только начальный этап образования тромбина (около 5% от его общего потенциала), измерение в кювете заканчивается при образовании первых нитей фибрина. Эти исследования не позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции для каждого конкретного пациента в режиме реального времени. Тесты не чувствительны к явлениям гиперкоагуляции, а также к умеренной гипокоагуляции. Отсутствие стандартизации результатов тестов делает порой невозможным интерпретацию результатов одноименных тестов при выполнении их с реактивами различных фирм. Кроме того, в качестве активатора используются вещества, концентрации которых превышают таковые в организме человека в десятки раз [11, 16].

Существует определенный парадокс: исследование системы гемостаза во время беременности является обязательным, но границы нормальных значений лабораторных показателей на различных сроках беременности имеются не для всех показателей [11, 16, 25, 27].

В последнее время значительно возрос интерес к так называемым «глобальным» методам изучения состояния системы гемостаза по причине того, что возник дисбаланс между пониманием физиологии процесса свертывания и данными стандартных коагулологических исследований [27].

Наиболее значимыми из них являются тест генерации тромбина (ТГТ), тром-

боэластография (ТЭГ), низкочастотная пьезоэлектрометрия с ТЭГ и тромбодинамика (ТД).

Тест генерации тромбина. Тромбин является ключевым ферментом и участвует во многих процессах гемостаза. Нарушения в образовании тромбина играют ключевую роль в генезе тромбозов и кровотечений. Оценивается скорость образования тромбина в рекальцифицированной богатой или обедненной тромбоцитами крови. По мере синтеза, тромбин гидролизует специфический хромогенный субстрат, в результате чего возникает флуоресцентный сигнал, который обеспечивает объективную оценку всего процесса выработки тромбина по отношению к инициации, фазе распространения и прекращения реакции [12, 23, 24, 31]. Впервые данная методика была предложена в 1953 г. R. Macfarlane и R. Biggs для оценки состояния системы гемостаза у больных с гемофилией и проводилась с цельной кровью. Тест имел ряд весомых недостатков, важным из которых была огромная вариабельность результатов. Позже группа ученых под руководством Н. Hemker в 1990 г. переработала методику проведения теста, автоматизировала учет образования тромбина в нескольких образцах плазмы [12, 26, 28]. Все это в большей степени было направлено на стандартизацию и упрощение оценки результатов. Данный тест имеет ряд недостатков, связанных со стандартизацией анализа. В частности, данный тест весьма чувствителен к предварительно-аналитическому этапу подготовки образца, в том числе методом сбора, характером материала пробирки и использованного антикоагулянта, а также аналитических показателей (уровня тканевого фактора, концентрации липидов, наличия хилеза). Результаты теста могут различаться даже в условиях одной и той же лаборатории [27].

Тромбоэластография. При проведении данного метода используется цельная кровь, что дает более полную оценку картины свертывания *in vivo*. Тромбоэластография использует технологию, которая существовала в течение более чем 40 лет [27]. Современные компьютеризированные тромбоэластографы – удобные устройства, позволяющие оценить на месте состояние системы гемостаза. В основе метода лежит измерение увеличения вязкости крови по мере процесса образования сгустка, с одновременной регистрацией данного процесса [15]. На основе полученных данных производится расчет параметров, которые оценивают качество, время образования и лизиса сгустка. Данный метод в последнее время очень активно используется в практической ме-

дицине при операции на сердце, трансплантации печени, сепсисе, различных травмах, в акушерстве, также для оценки эффективности применения антикоагулянтов и фибринолитиков [15, 18, 27].

Проблемы стандартизации данного метода также активно обсуждаются в литературе. Недавно проведенные исследования продемонстрировали возможность взаимозамены между реактивами одной и той же фирмы. Тем не менее, остается открытым вопрос об оценке надежности результатов. Чтобы увеличить надежность результатов, требуются несколько ежедневных калибровок и обученный персонал [27]. Кроме того, отечественными исследователями выделен целый ряд недостатков данного метода: отсутствие изготовления приборов на территории нашей страны и высокая стоимость зарубежных приборов; недостаточная стандартизация исследований; отличный друг от друга спектр данных ТЭГ, используемых различными исследователями (от 4 до 20 показателей); недостаточная чувствительность метода при оценке основных звеньев системы гемостаза, особенно в случае функциональной гипоксии [20].

Низкочастотная пьезоэлектрометрия в сочетании с ТЭГ. Принцип метода основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенный в кювету с кровью пациента [19, 20]. Частота колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживается равными автоматически. Объем исследуемой крови (0,6 мл) подобран эмпирически и содержит минимальную, но достаточную как для качественной, так и для количественной оценки, концентрацию всех факторов, участвующих в изучаемом процессе гемокоагуляции и фибринолиза. По результатам полученной амплитуды НВПГ строится график агрегантного состояния крови, по которому производится оценка состояния системы гемостаза [20].

Тромбодинамика. Метод предложен в 1994 г. группой исследователей под руководством Ф.И. Атауллаханова [1]. Центральной идеей метода является мониторинг пространственного формирования фибрина по инициативе тканевого фактора в плазме с помощью видео-микроскопии так, что стусок изначально формируется на активаторе, а затем распространяется в плазме [5, 17]. В соответствии со свертыванием в естественных условиях тканевой фактор расположен на поверхности вставки-активатора, и стусок распространяется из-за активации факторов свертывания и диффузии. Важно отметить, что разделение фаз активации и

распространения фаз делает анализ особенно чувствительным к присутствию активаторов коагуляции в плазме, таких как циркулирующий тканевой фактор или фактор XIa. Скорость пространственного роста стуска указывает на общий прокоагулянтный потенциал плазмы, в то время как образование активатор-независимых спонтанных центров может указывать на наличие микрочастиц и долгоживущие факторы свертывания [5, 30].

Гиперкоагуляция, обнаруженная методом тромбодинамики у пациентов с сепсисом, была подтверждена последующим увеличением Д-димера и иногда явлениями тромбоза. Спонтанное свертывание и увеличение скорости пространственного роста стуска наблюдались у пациентов, имеющих высокий тромботический риск при следующих состояниях: лимфома, лимфогранулематоз, тромбофилии, гемолитическая анемия, острый лейкоз, инфаркт миокарда; то же самое наблюдалось в детальном изучении множественной миеломы. Данный метод продемонстрировал эффективность выявления гиперкоагуляции у пациентов с бета-талассемией [17, 25].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что на сегодняшний день не существует одного «идеального» теста для оценки состояния системы гемостаза, поэтому следует использовать весь комплекс имеющихся тестов, начиная с ориентировочных и уточняющих. Беременным, имеющим высокий риск тромботических и геморрагических осложнений, целесообразно дополнительно применять «глобальные» методы исследования системы гемостаза, которые позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции для каждого конкретного пациента в режиме реального времени.

Список литературы

1. Атауллаханов Ф.И. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель / Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия, А.Ю. Сафрошкина // Биофизика. – 1994. – Т. 39. № 1. – С. 97-106.
2. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Мот. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 217 с.
3. Берковский А.Л. Проблемы стандартизации в коагулологии. Лабораторное сопровождение. НПО Ренам / А.Л. Берковский, С.В. Бабенко, А.В. Суворов // Гематологический Научный Центр МЗ РФ. – 2015. – 45с.
4. Бышевский А.Ш. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией / А.Ш. Бышевский, В.А. Полякова, А.Ю. Рудзевич // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 4 (44). – С. 13-30.
5. Вуймо Т.А. Анализ возможностей теста тромбодинамика при лабораторном кон-

- троле антикоагулянтной терапии. – Москва, 2013. – 28 с.
6. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушенной гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свири. – Москва, 2005. – 227 с.
7. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2007. – 364 с.
8. Кирющенко М.А. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / М.А. Кирющенко, П.А. Шмаков, Р.Г. Андамова, Е.В. Тамбовцева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 101-106.
9. Кирющенко П.А. Уровень Д-димера как один из основных показателей системы гемостаза при физиологической беременности и в раннем послеродовом периоде / П.А. Кирющенко, М.А. Тамбовцева, Е.В. Андамова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 2 (46). – С. 65-69.
10. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Л.М. Смирнова и др. – М., 2011. – 1056 с.
11. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А.П. Момот, Л.П. Цыпкина, И.А. Тараненко и др. // Под научн. ред. А.П. Момота. – Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. – 138 с.
12. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 55. – № 2. – С. 32-39.
13. Оганесян Н.А. Референтные значения Д-димера у беременных и родильниц / Н.А. Оганесян, Л.С. Бут-Гусайм, С.В. Юркевич // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 3(47). – С. 55-65.
14. Пантелеев М.А. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе, А.И. Воробьев, Ф.И. Атауллаханов // Под редакцией А.И. Воробьева. – Москва. – 2011 – 192 с.
15. Рыжков С.В. Клиническая значимость проведения тромбоэластографии в практике акушера-гинеколога / С.В. Рыжков, Е.И. Полонская, Е.В. Заболотная и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 12. – С. 98-101.
16. Серебрянский И.И. Глобальные и локальные тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – № 12. – С. 27-34.
17. Сошитова Н.П. Выделение группы риска прогрессирования / рецидива у больных со спонтанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на терапии варфарином / Н.П. Сошитова, Ф.Ю. Верхоломова, И.Г. Манукян и др. // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 5(33). – С. 15-22.
18. Тамбовцева М.А. Оценка системы гемостаза с помощью ротационной тромбоэластометрии при физиологически протекающей беременности. – ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. – Москва, 2010. – 15 с.
19. Тютрин И.И. Функциональное состояние системы гемостаза беременных по данным «глобального» теста НПТЭГ / И.И. Тютрин, В.В. Удут, В.Ф. Клименкова // Патол. физиол. эксперим. терапия. – 2014. – № 2. – С. 16-20.
20. Тютрин И.И. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: методическое руководство / И.И. Тютрин, В.В. Удут, М.Н. Шписман. – Томск: Меднорд-Техника, 2013. – 67 с.
21. Фурман Н.В. Значение определения уровня D-димера плазмы крови для диагностики тромбоэмболии легочной артерии / Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, П.Я. Довгалецкий // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 37-40.
22. Abbassi-Ghanavati M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham // J Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114. – № 6. – P. 1326-1331.
23. Brummel-Ziedins K. Models for thrombin generation and risk of disease // J Thromb Haemost. – 2013. – № 11. – P. 212-223.
24. Dargaud Y. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery / Y. Dargaud, A. Lienhart, C. Negrier // J Blood. – 2010. – № 116. – P. 234-241.
25. Gracheva M. Conventional and new global haemostasis laboratory test reveal hypercoagulation in primary multiple myeloma patients. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / M. Gracheva, E. Urnova, L. Mendeleva et al. // J Thromb Haemost. – 2013. – № 6. – P. 24-31.
26. Hemker H.C. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential / H. Hemker, S. Wielders, H. Kessels, S. Beguin // J Thromb Haemost. – 1993. – № 70. – P. 617-624.
27. Kathleen E. Global Assays of Hemostasis / E. Kathleen, K. Brummel-Ziedins, S. Alisa Wolberg // J Curr Opin Hematol. – 2014. – № 21(5). – P.395-403.
28. Macfarlane R.G. Thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia / R.G. Macfarlane, R. Biggs // J Clin Pathol. – 1973. – № 6. – P. 3-8.
29. Morikawa M. Changes in D-dimer levels after cesarean section in women with singleton and twin pregnancies / M. Morikawa, T. Yamada, R. Akaishi et al. // J Thromb Res. – 2011. – № 9. – P. 59-66.
30. Panteleev Mikhail A. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects // Mikhail A Panteleev, Hendrik Coenraad Hemker // J Thrombosis Journal. – 2015. – № 13. – P. 51-60.
31. Poletaev A. A global hemostasis assays in laboratory monitoring of low molecular weight heparin treatment in patients after surgery. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / A. Poletaev, A. Balandina, S. Rabotinskiy et al. // J Thromb Haemost. – 2013. – № 11. – P. 36-42.
32. Ramsay M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium / M. Ramsay // J New York Cambridge University Press. – 2010. – № 7. – P. 3-12.
33. Uchikova E.H. Changes in haemostasis during normal pregnancy / E.H. Uchikova, I.I. Ledjev // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 119. – P. 185-188.