

## «Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике

Ильшат Ганиевич Мустафин<sup>1</sup>, Тимур Ерланович Курманбаев<sup>2\*</sup>,  
Андрей Александрович Шмидт<sup>2</sup>, Юлия Леонидовна Тимошкова<sup>2</sup>,  
Каринэ Маратовна Атаянц<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

Известно, что во время беременности система гемостаза, как и остальные системы организма, претерпевает определённые изменения: происходит постепенное нарастание активности коагуляционного звена системы гемостаза, достигающее максимума перед родами. Однако если беременность осложняется различными гипертензионными состояниями, например преэклампсией, в системе гемостаза возникает дисбаланс: на фоне увеличения активности коагуляционного звена происходит истощение факторов противосвёртывающей системы с дисфункцией фибринолитической системы. Все эти изменения создают патогенетическую основу для возникновения тяжёлых тромбогеморрагических осложнений, смертельно опасных не только для матери, но и для плода. В свете этого своевременное выявление данных нарушений — важная задача современного акушерства. К сожалению, применяемые скрининговые методы оценки системы гемостаза на практике дают крайне ограниченную информацию: тесты имеют малую чувствительность к гиперкоагуляции, а также к умеренной гипокоагуляции, не позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции в режиме реального времени. Кроме того, при выполнении одноимённых тестов с реактивами различных фирм у одного и того же пациента возможна значительная разница в результатах. Недостатки скрининговых тестов стали поводом для поиска теста оценки функционирования системы гемостаза, способного отразить полную картину состояния системы свёртывания крови, а не отдельных её звеньев. Такими тестами служат так называемые «глобальные» тесты оценки системы гемостаза: тест генерации тромбина, тромбоэластография, низкочастотная пьезотромбоэластография и тромбодинамика. Каждый из перечисленных «глобальных» тестов был успешно апробирован в акушерско-гинекологической практике. **Ключевые слова:** беременность, скрининговые коагулографические исследования, «глобальные» методы исследования системы гемостаза, тест генерации тромбина, тромбоэластография, низкочастотная пьезотромбоэластография, тромбодинамика.

**Для цитирования:** Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А. и др. «Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 958–965. DOI: 10.17816/KMJ2019-958.

### “Global” assays of hemostasis in modern obstetrical practice

I.G. Mustafin<sup>1</sup>, T.E. Kurmanbaev<sup>2</sup>, A.A. Shmidt<sup>2</sup>, Yu.L. Timoshkova<sup>2</sup>, K.M. Atayants<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

It is known that during pregnancy, the hemostatic system, like the rest of the body's systems, undergoes certain changes: there is a gradual increase in the activity of coagulation unit of the hemostasis reaching a maximum before childbirth. However, if pregnancy is complicated by various hypertensive conditions, such as preeclampsia, an imbalance is observed in the hemostasis: against the background of an increase in the activity of coagulation link, depletion of anticoagulation factors and dysfunction of fibrinolytic system are observed. All these changes create a pathogenetic basis for the occurrence of severe thrombohemorrhagic complications that are fatal for both mother and fetus. Thus, the timely detection of these violations is an important task for modern obstetrics.

Unfortunately, the applied screening methods for assessing the hemostasis system in practice provide extremely limited information: the tests have low sensitivity to hypercoagulation, as well as moderate to hypocoagulation, they do not allow to fully evaluate the dynamics of coagulation process in real time. In addition, when performing the same tests with reagents of different companies in the same patient, there may be a significant difference in the results. Disadvantages of screening tests became the reason for the search for a test to assess the functioning of the hemostatic system, which can reflect the complete picture of the state of blood coagulation system, and not of its individual links. Such tests are the so-called “global” tests for assessing the hemostatic system: thrombin generation test, thromboelastography, low-frequency piezothromboelastography and thrombodynamics. Each of the listed “global” tests has been successfully tested in obstetric and gynecological practice.

**Keywords:** pregnancy, screening coagulation tests, “global” assays of hemostasis, thrombin generation test, thromboelastography, low-frequency piezothromboelastography, thrombodynamics.

**For citation:** Mustafin I.G., Kurmanbaev T.E., Shmidt A.A. et al. “Global” assays of hemostasis in modern obstetrical practice. *Kazan medical journal*. 100 (6): 958–965. DOI: 10.17816/KMJ2019-958.

Беременность — физиологическое состояние гиперкоагуляции с увеличением коагулянтного потенциала крови соответственно сроку беременности [1–3]. Однако если беременность осложняется различными гипертензионными состояниями, например преэклампсией, в системе гемостаза возникает дисбаланс: на фоне увеличения активности коагуляционного звена происходит истощение факторов противосвёртывающей системы с дисфункцией фибринолитической системы. Все эти изменения создают патогенетическую основу для возникновения тяжёлых тромбгеморрагических осложнений, смертельно опасных не только для матери, но и для плода [4–6]. В свете этого своевременное выявление данных нарушений — важная задача современного акушерства.

В исследовании системы гемостаза сформированы следующие принципы. На первом этапе применяют скрининговые методы диагностики: определяют время кровотечения, количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, D-димера. На втором этапе обследования проводят уточняющие тесты для более детального исследования: исследование агрегации тромбоцитов с различными индукторами (аденозиндифосфатом, коллагеном, ристомидином), активности фактора Виллебранда, активности факторов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем, выявление волчаночного антикоагулянта и многие другие тесты [7, 8].

Информативность любого гемостазиологического теста зависит от правильности соблюдения преаналитического этапа. Быстрый забор крови шприцем приводит к вспениванию, что способствует активации тромбоцитов и факторов коагуляционного звена. Медленный забор крови, особенно с длительной компрессией жгутом, способствует чрезмерной активации

системы фибринолиза с одной стороны, а с другой — необратимой активации факторов свёртывания [8, 9].

К сожалению, даже при правильном соблюдении преаналитического этапа используемые скрининговые тесты диагностики состояния системы гемостаза в реалии дают крайне ограниченную информацию о её функционировании по целому ряду причин:

- тесты не чувствительны к явлениям гиперкоагуляции, а также к умеренной гипокоагуляции;

- исследования не позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции для каждого конкретного пациента в режиме реального времени;

- отсутствие стандартизации результатов тестов делает порой невозможной интерпретацию результатов одноимённых тестов при выполнении их с реактивами различных фирм.

Кроме того, в качестве активатора используют вещества, концентрации которых превышают таковые в организме человека в десятки раз [9–11].

По этим причинам в последнее время возрос интерес к так называемым «глобальным» методам изучения состояния системы гемостаза, потому что возник дисбаланс между пониманием физиологии процесса свёртывания и данными стандартных коагулологических исследований. Наиболее значимые из них — тест генерации тромбина, тромбоэластография (ТЭГ), низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) и тромбодинамика [11–14].

**Тест генерации тромбина** впервые был предложен в 1953 г. R. Macfarlane и R. Biggs для оценки состояния системы гемостаза у больных гемофилией, его проводили с цельной кровью. Позже, группа учёных под руководством Н. Hemker в 1990 г. переработала методику проведения теста, автоматизировала учёт

образования тромбина в нескольких образцах плазмы крови [11, 13, 15, 16].

Принцип теста генерации тромбина заключается в определении количества тромбина (в нмоль), который образуется при рекальцификации цитратной плазмы крови в присутствии фиксированной концентрации тканевого фактора и флюорогенного субстрата. С помощью флюориметра и компьютерной обработки данных за определённый отрезок времени измеряют площадь кривой генерации тромбина, имеющей восходящую часть, участок достижения максимума и нисходящую часть, характеризующую инактивацию этого фермента [15].

В качестве активатора свёртывания используют тканевой фактор человека и отрицательно заряженные фосфолипиды. После инкубации смеси при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$  в лунку вносят буфер, содержащий ионизированный кальций и флюорогенный субстрат (*Z-Gly-Gly-Arg-AMC*). Образующийся тромбин расщепляет субстрат, в результате чего высвобождается флюорофор. Его излучение регистрируют через равные промежутки времени, причём его интенсивность прямо пропорциональна концентрации образовавшегося тромбина, кривую генерации которого отмечают на графике [15, 17].

В кривой генерации тромбина учитывают следующие показатели [15, 18]:

– *lag time* (время запаздывания, мин) — время, измеренное от внесения смеси флюорогенного субстрата с ионизированным кальцием в лунку с образцом плазмы крови и активатором до момента значимого отклонения сигнала;

– *peak thrombin* (пиковая концентрация тромбина, нмоль) — максимальная концентрация тромбина в единицу времени;

– *time to peak/tppeak* (время достижения пика тромбина, мин) — время, за которое достигается максимальная концентрация тромбина;

– *ETP* — *endogenous thrombin potential* (эндогенный тромбиновый потенциал, нмоль×мин) — площадь под кривой генерации тромбина, учитывающей особенности инактивации этого фермента.

Величина пика активного тромбина оказалась независимым показателем риска рецидива тромбоза у пациентов, отказавшихся от непрямой антикоагулянтной терапии. Вероятность повторного тромбоза в данных работах параллельно оценивали по уровню D-димеров. Определено, что значение активности генерируемого тромбина превосходило по прогностической значимости количественное определение D-димеров [15, 18, 19].

Метод апробирован в акушерской практике с целью оценки состояния системы гемостаза при преэклампсии. Обнаружено, что при тяжёлой преэклампсии, особенно с ранним её началом, увеличивается тромботический потенциал по сравнению с нормально протекающей беременностью и беременностью с хронической артериальной гипертензией. Однако значимых различий в показателях теста генерации тромбина в I и II триместрах гестации у пациенток с развившейся в III триместре тяжёлой преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными обнаружено не было [20].

Тест генерации тромбина применён для оценки системы гемостаза при неудачах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выявлена связь между «неудачами» ЭКО и повышенной генерацией тромбина. При этом показатели «стандартной» коагулограммы не отличались от нормальных значений. Следует отметить, что наличие гипертромбинемии определяется ещё до пункции фолликулов [21].

Тест генерации тромбина имеет ряд недостатков, связанных со стандартизацией анализа. В частности, он весьма чувствителен к предварительно-аналитическому этапу подготовки образца, в том числе методу сбора, характеру материала пробирки, использованного антикоагулянта и аналитических показателей (уровня тканевого фактора, концентрации липидов, наличия хилёза). Результаты теста могут различаться даже в условиях одной и той же лаборатории [11, 13, 14].

**ТЭГ** позволяет провести быструю и надёжную оценку сгустка, используя минимальное количество цельной крови. Впервые метод был апробирован при трансплантации печени, позднее — при сердечной недостаточности, сепсисе, различных травмах, а также для оценки эффективности применения антикоагулянтов. В акушерской практике метод применяли для оценки дефицита факторов системы гемостаза и контроля проводимой инфузионной терапии при кровотечениях [11, 21–24].

В основе метода лежит оценка увеличения вязкости крови по мере образования сгустка с одновременной регистрацией данного процесса [11, 13, 23]. Для проведения анализа необходим образец цитратной крови, взятый из вены. Принцип метода заключается в инкубации 360 мкл цельной крови при  $37^{\circ}\text{C}$  в нагретой цилиндрической кювете, которая колеблется в течение 10 с под углом  $4^{\circ}45'$  в чаше со штифтом, свободно подвешенным и соединённым с проводом [9, 11, 22]. На основе полученных данных производится расчёт параметров, которые

оценивают качество, время образования и лизиса сгустка. Процесс образования сгустка с последующим его лизисом регистрируется графически через преобразователь [9, 11, 22].

Существует несколько модификаций ТЭГ, применяемых для более полной оценки состояния системы гемостаза [22].

– INTEM: в качестве активатора свёртывания используют эллагиновую кислоту. Применяют для оценки активности факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I и Виллебранда.

– EXTEM: в качестве активатора используют тромбопластин или тканевой фактор, полученный из мозга кролика. Он наиболее чувствителен к фибринолизу. Скрининг-тест для определения активности факторов внешнего пути свёртывания (К-зависимые факторы: II, VII, IX, X).

– FIBTEM: активатор свёртывания тот же, что и при EXTEM. Добавление цитохалазина D способствует ингибированию активности тромбоцитов, позволяя оценить изолированно активацию фибриногена. Параметры образовавшегося сгустка зависят только от количества образовавшегося фибрина.

– HEPTEM: активатор свёртывания тот же, что и при INTEM. Добавление гепариназы способствует инаktivации гепарина в образце. Модификацию используют для дифференциации гипокоагуляции, вызванной гепарином.

– APTEM: активатор свёртывания тот же, что и при EXTEM. В данной модификации в образец добавляют апротинин, который ингибирует фибринолиз [22].

Метод апробирован с целью выявления гипокоагуляционных изменений у беременных, получающих низкомолекулярные гепарины, и коррекции их дозы: по данным ТЭГ выявлены гипокоагуляционные изменения, при этом показатели стандартной коагулограммы были в пределах нормальных значений [24].

ТЭГ также применена для оценки и коррекции коагуляционных нарушений при остром жировом гепатозе беременных. При этом по данным стандартной коагулограммы выявлены снижение уровня фибриногена, увеличение международного нормализованного отношения, в общеклиническом анализе крови — тромбоцитопения, что требовало введения криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы. Однако по данным ТЭГ выявлена тяжёлая кинетическая и структурная гипокоагуляция с вторичной гипофибриногемией на фоне дефицита факторов свёртывания, что требует введения концентрата фибриногена и факторов свёртывания [25].

Кроме того, ТЭГ служит оптимальным методом оценки гемостаза при кровотечениях [19].

Метод не лишён ряда недостатков, основной из которых — проблема стандартизации, активно обсуждаемая в литературе. Проведённые недавно исследования продемонстрировали возможность взаимозаменения между реактивами одной и той же фирмы. Тем не менее, остаётся открытым вопрос об оценке надёжности результатов. Чтобы увеличить надёжность результатов, необходимы несколько ежедневных калибровок и обученный персонал [11, 13, 21]. Кроме того, отечественными и зарубежными исследователями выделены и другие недостатки данного метода [11, 13, 21, 24]:

– 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, гипокальциемии и гипотермии.

**НПТЭГ.** Принцип метода основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закреплённой на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента [26–28]. Частота колебаний иглы в воздухе и жидкости поддерживается одинаковой автоматически. Объём 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 строят график агрегантного состояния крови, по которому и оценивают состояние системы гемостаза [5, 11, 26–28].

В основу анализа графического изображения НПТЭГ положены изменения относительных значений вязкоупругих свойств крови, происходящие во время коагуляции, за период повреждения сосудистой стенки — достижение максимальной плотности сгустка в процессе его полимеризации и ретракции [26]. Динамика исследуемого процесса — переход крови в ходе коагуляции из жидкого состояния в твёрдо-эластичное — определяется изменениями агрегантного состояния крови и регистрируется в виде интегрированной кривой НПТЭГ, каждая точка

которой ( $A_t$ ) определяется состоянием системы в конкретный момент времени исследования ( $T_t$ ) [27].

Метод НПТЭГ позволяет без предварительной пробоподготовки провести комплексную оценку всех звеньев гемокоагуляции в цельной крови пациентов. Он активно апробирован в кардиохирургической, травматологической и акушерско-гинекологической практике [27, 29–32].

При исследовании функционирования системы гемостаза методом НПТЭГ у беременных с преэклампсией обнаружена структурная гиперкоагуляция на фоне отсутствия реакции противосвёртывающей системы и системы фибринолиза [29, 32].

**Тромбодинамика.** Тест тромбодинамики предназначен для исследования *in vitro* пространственно-временной динамики свёртывания крови, инициированной локализованным активатором свёртывания в условиях, близких к условиям свёртывания крови *in vivo*. Для его проведения образцы плазмы крови помещают в каналы прозрачной измерительной кюветы, которая находится в водяном термостате. Затем в каналы кюветы вводят специальную вставку (активатор), на торце которой нанесено нанопокрывание с активатором свёртывания (тканевой фактор). Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется цифровой видеокамерой в рассеянном свете. Полученная серия кадров даёт детальную информацию о динамике свёртывания крови во времени и пространстве [33–36].

Диагностические параметры тромбодинамики [33, 37]:

– *Tlag* (мин), лаг-тайм — время, которое проходит от момента контакта плазмы крови с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка;

– *Cs* (мкм) — размер сгустка на 30-й минуте;

– *V* (мкм/мин) — скорость роста сгустка, характеризует центральную фазу формирования сгустка — распространение свёртывания;

– *Vi* (мкм/мин), начальная скорость роста сгустка;

– *Tsp* (мин) — время появления спонтанных сгустков в объёме плазмы крови, характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы;

– *D* (усл. ед.) — плотность и размеры сгустка характеризуют структуру фибринового сгустка, концентрацию фибриногена в плазме крови и процесс роста сгустка в целом.

Тест тромбодинамики апробирован для оценки состояния коагуляционного звена си-

стемы гемостаза при беременности, осложнённой преэклампсией. Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с тяжёлой преэклампсией выявлена наиболее выраженная гиперкоагуляция с увеличением скорости роста сгустка (*V*), повышением относительной плотности сгустка (*D*), появлением спонтанных сгустков (*Tsp*), в то же время отклонений от нормальных показателей стандартной коагулограммы выявлено не было. Вышесказанное позволяет рекомендовать основные показатели теста тромбодинамики в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению при тяжёлой преэклампсии [38].

Таким образом, для оценки состояния системы гемостаза на первом этапе применяют скрининговые методы диагностики, которые просты в выполнении и служат ориентировочными. На втором этапе обследования используют уточняющие тесты, применяемые для более детального обследования, в том числе «глобальные» [7, 8].

Однако неправомерно говорить о том, что «глобальные» тесты способны заменить скрининговые и наоборот. Использование каждого должно быть по показаниям, диктуемым клинической ситуацией («в нужное время и в нужном месте») [39]. К примеру, с целью коррекции дозы низкомолекулярных гепаринов во время беременности возможно проведение ТЭГ, особенно при нормальных показателях стандартной коагулограммы. ТЭГ также оптимально использовать с целью выявления и коррекции нарушений в системе гемостаза при акушерских кровотечениях, при преэклампсии, особенно тяжёлой её форме. В решении вопроса о родоразрешении дополнительное значение может иметь метод тромбодинамики. Тест генерации тромбина можно использовать для обнаружения повышенной генерации тромбина, часто выявляемой при «неудачах» ЭКО [19, 21, 24, 25, 38].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. и др. *Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике.* Руководство для врачей. М.: МИА. 2011; 1056 с. [Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Smirnova L.M. et al *Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike.* Rukovodstvo dlya vrachey. (Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice. A guide for doctors.) Moscow.: MIA. 2011; 1056 p. (In Russ.)]
2. Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; (2): 43–45.

- [Vereina N.K., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S. The dynamics of indicators of hemostasis in case of physiologically progressing pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (2): 43–45. (In Russ.)]
3. Зефирова Т.П., Сабиров И.Х., Замалева Р.С., Железова М.Е. Физиологическая гемодилюция во втором триместре беременности и её роль в перинатальных исходах. *Практич. мед.* 2016; (1): 53–57. [Zefirova T.P., Sabirov I.Kh., Zamaleeva R.S., Zhelezova M.E. Physiological hemodilution during the second trimester of pregnancy and its role in perinatal outcomes. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; (1): 53–57. (In Russ.)]
4. Шабалов Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорождённого. *Педиатрия*. 2000; (3): 84–91. [Shabalov N.P. Dynamic of hemostasis in first week of life as reflection of adaptive mechanisms to extrauterine life. *Pediatriya*. 2000; (3): 84–91. (In Russ.)]
5. Белова Н.Г., Агаркова Л.А., Удут В.В., Желев В.А. Особенности взаимосвязи сосудисто-тромбоцитарного гемостаза матери и новорождённых детей при физиологической беременности и беременности, осложнённой гестозом. *Сибирский мед. ж.* 2011; 10 (4): 91–93. [Belova N.G., Agarkova L.A., Udut V.V., Zhelev V.A. Peculiarities of interconnection of vascular thrombocytic haemostasis of mother and newborn during physiological pregnancy and pregnancy complicated by gestosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 10 (4): 91–93. (In Russ.)]
6. Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R., Chitlur M. Neonatal hemostatic disorders: Issues and challenges. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; (5): 48–49. DOI: 10.1055/s-0036-1593415.
7. Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др. *Лабораторные методы исследования системы свёртывания крови*. Методические рекомендации. 2-е изд. М.: АТГПСС им. А. Шмидта–Б.А. Кудряшова. 2011; 15 с. [Bokarev I.N., Doronina A.M., Kozlova T.V. et al. *Laboratornye metody issledovaniya sistemy svertyvaniya krovi*. Metodicheskie rekomendatsii. 2-е izd. (Laboratory methods for studying the blood coagulation system. Guidelines.) Moscow: ATGPSS im. A. Shmidta–B.A. Kudryashova. 2011; 15 p. (In Russ.)]
8. Берковский А.Л., Бабенко С.В., Суворов А.В. *Проблемы стандартизации в коагулологии. Лабораторное сопровождение*. М.: Гематологический научный центр МЗ РФ. 2015; 45 с. [Berkovskiy A.L., Babenko S.V., Suvorov A.V. *Problemy standartizatsii v koagulologii. Laboratornoe soprovozhdenie*. (Problems of standardization in coagulology. Laboratory support.) Moscow: Gematologicheskii nauchnyy tsentr MZ RF. 2015; 45 p. (In Russ.)]
9. Долгов В.В., Свиринов П.В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза*. М.-Тверь: Триада. 2005; 227 с. [Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza*. (Laboratory diagnosis of hemostasis.) Moscow-Tver': Triada. 2005; 227 p. (In Russ.)]
10. Момот А.П., Молчанова И.В., Семёнова Н.А. и др. Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015; (2): 21–30. [Momot A.P., Molchanova I.V., Semёnova N.A. et al. Blood plasma ability to generate thrombin at physiological pregnancy and after delivery. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015; (2): 21–30. (In Russ.)]
11. Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А. и др. Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве. *Аспирантский вестн. Поволжья*. 2016; (5–6): 68–73. [Kurmanbaev T.E., Yakovlev N.V., Khasanov A.A. et al. Modern methods for assessing the status of the hemostatic system in obstetrics. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2016; (5–6): 68–73. (In Russ.)]
12. Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Функциональное состояние системы гемостаза беременных по данным «глобального» теста НПТЭГ. *Патол. физиол. эксперим. терап.* 2014; (2): 16–20. [Tyutrin I.I., Udut V.V., Klimenkova V.F. The functional state of the hemostatic system of pregnant women according to the “global” NPTEG test. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; (2): 16–20. (In Russ.)]
13. Kathleen E., Ziedins K.B., Wolberg S.A. Global assays of hemostasis. *J. Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21 (5): 395–403. DOI: 10.1016/j.jcrr.2013.10.010.
14. Tynngård N., Lindahl L.T., Ramström S. Assays of different aspects of haemostasis — what do they measure? *Thrombosis J.* 2015; 13 (8): 1–10. DOI: 10.1186/s12959-015-0036-2.
15. *Современные методы распознавания состояния тромбоцитарной готовности*. Монография. Под ред. А.П. Момота. Барнаул. 2011; 138 с. [Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti. Monografiya. (Modern methods for recognizing the state of thrombotic readiness. Monograph.) Ed. by A.P. Momot. Barnaul. 2011; 138 p. (In Russ.)]
16. Hemker H.C., Giesen P.L., Ramjee M. et al. The thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *J. Thromb. Haemost.* 2000; (83): 589–591. DOI: 10.1055/s-0037-1613868.
17. Danforth C.M., Orfeo T., Everse S.J. et al. Defining the boundaries of normal thrombin generation: investigations into hemostasis. *PLoS ONE*. 2012; (7): 202–215. DOI: 10.1371/journal.pone.0030385.
18. Duarte R.C.F., Rios D.R.A., Rezende S.M. et al. Standardization and evaluation of the performance of the thrombin generation test under hypo- and hypercoagulability conditions. *Hematol. Transf. Cell Ther.* 2019; 41 (3): 244–252. DOI: 10.1016/j.htct.2018.08.007.
19. Момот А.П. *Патология гемостаза в генезе репродуктивных потерь*. Итоги III Международного конгресса «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». Новосибирск. 2017; 121–123. [Momot A.P. The pathology of hemostasis in the genesis of reproductive loss. Itogi III Mezhdunarodnogo kongressa “Novy etekhnologii v akusherstve, ginekologii, perinatologii i reproduktivnoy meditsine”. Novosibirsk. 2017; 121–123. (In Russ.)]
20. Látová V., Procházka M., Procházková J. et al. Pre-eclampsia and thrombin generation test. *J. Čes. Gynék.* 2013; (78): 466–472. PMID: 24313434.
21. Момот А.П. *Тест генерации тромбина. Перспективы использования при лабораторной диагностике нарушений в системе гемостаза*. II научно-образовательный форум «Новейшие тесты и технологии в современной лабораторной медицине: вклад в реальную клиническую практику». Владивосток. 2015; 1–27. [Momot A.P. Thrombin generation test. Prospects for use in laboratory diagnosis of disorders in the hemostatic system. II nauchno-obrazovatel'ny forum “Noveyshie testy i tekhnologii v sovremennoy laboratornoy meditsine: vklad v real'nyu klinicheskuyu praktiku”. Vladivostok. 2015; 1–27. (In Russ.)]
22. Crochemore T., de Toledo Piza F.M., dos Reis Rodrigues R. et al. A new era of thromboelastometry. *Einstein*. 2017; 15 (3): 380–385. DOI: 10.1590/S1679-45082017MD3130.
23. Тамбовцева М.А. *Оценка системы гемостаза с помощью ротационной тромбоэластометрии при физиологически протекающей беременности*. М.: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. 2010; 15 с. [Tambovtseva M.A. *Otsenka sistemy gemostaza s pomoshch'yu rotatsionnoy tromboehlastometrii pri fiziologicheskii protokayushchey beremennosti*. (Evaluation of the hemostasis system using rotational

- nal thromboelastometry in physiological pregnancy.) Moscow: FGBU Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. akad. V.I. Kulakova. 2010; 15 p. (In Russ.)]
24. Рыжков С.В., Полонская Е.И., Заболотная Е.В. и др. Клиническая значимость проведения тромбоэластографии в практике акушера-гинеколога. *Международ. ж. прикладных и фундаментал. исслед.* 2014; (12): 98–101. [Ryzhkov S.V., Polonskaya E.I., Zabolotnaya E.V. et al. The clinical significance of thromboelastography in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2014; (12): 98–101. (In Russ.)]
25. Crochemore T., de Toledo Piza F.M., Silva E., Corrêa T.D. Thromboelastometry-guided hemostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnancy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2015; 9: 1–5. DOI: 10.1186/s13256-015-0690-9.
26. Шписман М.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. и др. Реалии и перспективы инструментальной диагностики функционального состояния системы гемостаза в медицине критических состояний. *Бюлл. сибирской мед.* 2009; (4): 189–194. [Shpisman M.N., Tyutrin I.I., Udut V.V. et al. Reality and perspective of instrumental diagnostics hemostasis system functional state in critical medicine. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2009; (4): 189–194. (In Russ.)]
27. Клименкова В.Ф., Бочков Ю.А., Шписман М.Н. и др. Выявление тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии. *Фундаментал. исслед.* 2012; (8-2): 330–333. [Klimenkova V.F., Bochkov Yu.A., Shpisman M.N. et al. Identification of thrombosis risk as an early marker of gestosis using low-frequency piezothromboelastography. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; (8-2): 330–333. (In Russ.)]
28. Тютрин И.И., Удут В.В. *Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств.* Томск: ИД Томского гос. ун-та. 2016; 170 с. [Tyutrin I.I., Udut V.V. *Nizkochastotnaya p'ezotromboehlastografiya tsel'noy krvi: algoritmy diagnostiki i korrektsii gemostaziologicheskikh rasstroystv.* (Piezotromboelastografiya low-frequency whole blood: algorithms for the diagnosis and correction of hemostasiological disorders.) Tomsk: ID Tomskogo un-ta. 2016; 170 p. (In Russ.)]
29. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. *Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств.* Методическое руководство. Томск: Меднорд-Техника. 2013; 67 с. [Tyutrin I.I., Udut V.V., Shpisman M.N. *Nizkochastotnaya p'ezotromboehlastografiya v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroystv.* Metodicheskoe rukovodstvo. (Low-frequency piezothromboelastography in the diagnosis of hemostasiological disorders. Methodical guide.) Tomsk: Mednord-Tekhnika. 2013; 67 p. (In Russ.)]
30. Фанаскова Е.В., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспиринотерапии. *Бюлл. сибирской мед.* 2017; 16 (3): 145–155. [Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E. et al. Possibility of application of low-frequency piezothromboelastography method for the evaluation of haemostatic potential of blood in coronary bypass surgery on the background of long aspirinotherapy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017; 16 (3): 145–155. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155.
31. Лебедева М.Н., Терещенкова Е.В., Тютрин И.И. и др. Применение метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови у больных с идиопатическим сколиозом. *Бюлл. СО РАМН.* 2014; 34 (6): 61–66. [Lebedeva M.N., Tereshchenkova E.V., Tyutrin I.I. et al. Application of low-frequency piezoelectric thromboelastography for assessing hemostatic potential of the blood in patients with idiopathic scoliosis. *Byulleten' SORAMN.* 2014; 34 (6): 61–66. (In Russ.)]
32. Запорожан В.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. и др. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.* 2014; 1 (3): 5–14. [Zaporzhan V.N., Tyutrin I.I., Udut V.V. et al. The state of the RASK system in pregnant women with pre-eclampsia according to the “global test” of low-frequency piezothromboelastography. *Klinichna anesteziologiya ta intensivna terapiya.* 2014; 1 (3): 5–14. (In Russ.)]
33. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И. *Практическая коагулология.* Под ред. А.И. Воробьева. М.: Практическая медицина. 2011; 192 с. [Panteleev M.A., Vasil'ev S.A., Sinauridze E.I., Vorob'ev A.I. *Prakticheskaya koagulologiya.* (Practical coagulology.) Ed. by A.I. Vorob'ev. Moscow: Prakticheskaya medicina. 2011; 192 p. (In Russ.)]
34. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М. и др. *Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза.* Учебное пособие. Под ред. А.М. Шлутко. М.: Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. 2014; 85 с. [Ataullakhanov F.I., Balandina A.N., Vardanyan D.M. et al. *Primenenie testa trombodnamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza.* Uchebnoe posobie. (The use of thrombodynamics test to assess the state of the hemostatic system. Tutorial.) Ed. by A.M. Shulutko. Moscow: Pervyy Moskovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. I.M. Sechenova. 2014; 85 p. (In Russ.)]
35. Panteleev M.A., Hemker H.C. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects. *Thrombosis J.* 2015; (13): 51–60. DOI: 10.1186/s12959-014-0032-y.
36. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A. et al. An enhanced clot growth rate before *in vitro* fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS ONE.* 2019; 14 (5): 1–19. DOI: 10.1371/journal.pone.0216724.
37. Ворошила Е.С., Овсепян Р.А., Плотко Е.Э. и др. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации. *Вестн. РГМУ.* 2015; (4): 40–45. [Voroshilina E.S., Ovsepyan R.A., Plotko E.E. Reference ranges for standard coagulation tests and thrombodynamics assay during normal pregnancy at various gestational ages. *Vestnik RGMU.* 2015; (4): 40–45. (In Russ.)]
38. Чечулина О.В., Курманбаев Т.Е., Мустафин И.Г. и др. *Оценка системы гемостаза в практике врача акушера-гинеколога.* Методы исследования. Учебно-методическое пособие для врачей. Казань: МедДок. 2018; 65 с. [Chechulina O.V., Kurmanbaev T.E., Mustafin I.G. et al. *Otsenka sistemy gemostaza v praktike vracha akushera-ginekologa.* Metody issledovaniya. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey. (Assessment of the hemostatic system in the practice of an obstetrician-gynecologist. Research Methods. Teaching aid for doctors.) Kazan': MedDok. 2018; 65 p. (In Russ.)]
39. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свёртывания крови. *Рос. ж. детской гематол. и онкол.* 2015; (1): 27–35. [Roytman E.V. Know-how of laboratory diagnosis of blood coagulation conditions. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2015; (1): 27–35. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-27-35.