

Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза

А.Н. Баландина^{1,2}, Е.М. Кольцова^{1,2}, А.М. Шибeko^{1,2}, А.Д. Купраш^{1,2},
Ф.И. Атауллаханов^{1,2,3,4}

¹ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва

Нарушения свертывания крови – одна из ведущих непосредственных причин смертности в развитых странах. Для выявления нарушений в системе гемостаза и мониторинга лекарственной терапии используют лабораторные тесты. Стандартные тесты гемостаза имеют ряд ограничений, поэтому идет поиск и разработка новых, более информативных и чувствительных методов. Одна из таких разработок – тромбодинамика, новый метод исследования гемостаза путем измерения скорости роста фибринового сгустка. В обзоре представлены алгоритмы проведения теста тромбодинамики и интерпретации состояния системы свертывания в плазме крови с помощью этого метода, а также критический анализ существующей базы клинических исследований тромбодинамики.

Ключевые слова: лабораторные тесты, мониторинг терапии, свертывание крови, тромбодинамика

Баландина А.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 114–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

© 2018 by NMRC PHOI

Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders

A.N. Balandina^{1,2}, E.M. Koltsova^{1,2}, A.M. Shibeko^{1,2}, A.D. Kuprash^{1,2}, F.I. Ataulakhanov^{1,2,3,4}

¹ Center of Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

Blood clotting disorders are one of the leading direct causes of death in developed countries. Laboratory tests are used to detect abnormalities in the hemostasis system and to monitor drug therapy. Standard tests of hemostasis have a number of limitations, so until now, there is a search and development of new, more informative and sensitive methods. One such device is thrombodynamics, a new method for studying hemostasis by measuring the growth rate of a fibrin clot. This review presents the algorithms for performing the thrombodynamics test and the interpretation of the state of the clotting system in blood plasma using this method, as well as a critical analysis of the existing base of clinical studies of thrombodynamics.

Key words: laboratory assays, monitoring therapy, blood clotting, thrombodynamics

Balandina A.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4): 114–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

Система гемостаза призвана минимизировать кровопотерю после повреждения сосудистой стенки путем формирования в этом месте нерастворимого фибринового сгустка. Эта система должна, с одной стороны, поддерживать нормальную текучесть крови в физиологических условиях и обеспечивать перфузию тканей организма, а с другой стороны – реагировать взрывным образом на повреждение целостности сосудистого русла и обеспечивать остановку кровотечения в месте повреждения.

Свертывающая система – одна из наиболее «проблемных» физиологических систем организма. Нарушение ее баланса наблюдается очень часто

при различных патологических и даже физиологических ситуациях (травмы и кровопотеря, инфекция и сепсис, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, хирургические операции и беременность) и приводят к кровоизлияниям или, наоборот, угрожают тромбозами [1, 2]. Для профилактики и лечения нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических и геморрагических осложнений назначают соответственно антикоагулянтную или гемостатическую терапию. При этом в силу индивидуальных особенностей метаболизма пациентов необходим персонализированный подбор дозы препарата и регулярный контроль ее эффективно-

Correspondence:
Anna N. Balandina, PhD, Head of the Laboratory of translational medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation; leading researcher of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Haemostasis of Center of Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: a_balandina@inbox.ru

сти при помощи лабораторных методов, так как и избыточная, и недостаточная доза препарата чревата развитием осложнений [3].

Выделяют первичный гемостаз (тромбоцитарный), обусловленный адгезией и активацией тромбоцитов в месте повреждения сосуда, и вторичный гемостаз (плазменный), обеспечивающий формирование непроницаемого для жидкости тромба за счет образования геля на основе полимера фибрина [4]. Система плазменного свертывания представляет собой совокупность белков (факторов свертывания), участвующих в каскаде ферментативных реакций. Практически все факторы системы свертывания крови циркулируют в кровотоке в форме неактивных предшественников. В каскаде свертывания продукт каждой ферментативной реакции становится катализатором для следующей реакции. Конечная цель работы этого каскада – превращение растворимого белка фибриногена в мономерный фибрин, который затем полимеризуется, образуя нерастворимый фибриновый сгусток. Физический принцип этого процесса заключается в превращении жидкости в гель – особую форму коллоидной системы, в которой пористая сеть молекул пронизывает жидкость на микроскопическом уровне.

Несмотря на то что все факторы и ингибиторы свертывания растворены в плазме крови равномерно, образование сгустка – пространственно-неоднородный процесс [5]. Запуск свертывания крови происходит в месте повреждения эндотелия сосуда – на поверхности, где расположен трансмембранный белок тканевый фактор (ТФ). ТФ присутствует на всех клетках организма, за исключением клеток эндотелия и клеток крови, и является кофактором для постоянно присутствующего в крови в небольших концентрациях активированного фактора свертывания VII (фVIIa). Комплекс ТФ-фVIIa (внешняя тенеза) способен активировать факторы IX и X, тем самым запуская каскад свертывания. Соответственно и первые активные факторы свертывания появляются там же – у поверхности клеток, содержащих ТФ. Этот начальный этап свертывания регулируется только скоростями соответствующих ферментативных реакций. Чем выше скорости, тем быстрее начнет формироваться тромб. Постепенная диффузия уже активировавшихся факторов свертывания приводит к сборке комплексов внутренней тенезы (фIXa-фVIIIa) и протромбиназы (фXa-фVa) уже на мембранах активированных тромбоцитов или микровезикул – эти комплексы активируют факторы свертывания вдали от поверхности с ТФ, и формирование сгустка начинает распространяться в пространстве. В этой стадии процесса важны не только скорости взаимодействия белков в ходе реакций, но и скорости их диффузии.

На сегодняшний день существуют различные подходы к исследованию свертывания крови с учетом пространственной неоднородности этого процесса [6–11]. При этом активатор свертывания, содержащий ТФ, экспрессирующие ТФ-клетки или смесь ТФ и других активаторов, иммобилизуется на поверхность и активирует свертывание в цельной крови, богатой тромбоцитами или свободной от тромбоцитов плазме. Процесс свертывания регистрируется методами оптической микроскопии по динамике образования фибрина или продукта взаимодействия тромбина и эндогенного субстрата. Подавляющее большинство методов предполагает расположение поверхности с активатором напротив объектива камеры – в этом случае измеряется интегральный ответ-сигнал. Другой способ – расположение поверхности с активатором перпендикулярно объективу камеры, что позволяет непосредственно регистрировать все стадии пространственного роста сгустка.

Тромбодинамика – первый клинический лабораторный тест, учитывающий пространственную организацию процесса роста фибринового сгустка. Этот метод разработан в начале 2000-х годов командой российских ученых во главе с членом-корреспондентом РАН, доктором биологических наук, профессором Фазоилом Иноятовичем Атауллахановым.

Цель настоящего обзора – познакомить специалистов с особенностями и возможностями теста тромбодинамики и представить существующие клинические данные о применении этого теста в различных ситуациях на практике.

Принцип метода тромбодинамики. В основе метода тромбодинамики лежит принцип разделения в пространстве процесса активации и роста фибринового сгустка. Активация свертывания запускается от поверхности с иммобилизованным рекомбинантным ТФ, которая имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда [12]. Далее сгусток распространяется в плазме уже без контакта с активирующей поверхностью.

Тест тромбодинамики проводится с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2». Предварительно подготовленные образцы плазмы крови помещают в два канала измерительной кюветы. Затем в кювету вводят специальную вставку-активатор, на торцы которой нанесено покрытие, содержащее липиды и ТФ [12]. В момент соприкосновения плазмы крови с вставкой-активатором запускается процесс свертывания, и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Этот процесс регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки цифровой фотокамерой при помощи метода темного поля (регистрация картины светорассеяния) в течение

ние 30 мин. Полученная серия фотоизображений показывает, как размеры, форма и структура фибринового сгустка меняются во времени (рисунки 1).

Особенности преаналитического этапа. Биоматериалом для исследования являются нативные образцы свободной от тромбоцитов плазмы крови. Объем, необходимый для проведения исследования, – 120 мкл. Взятие проб цельной крови следует производить путем обычной венопункции в объеме не менее 2 мл. При этом первую порцию крови необходимо использовать для других анализов. Цельную кровь набирают в пластиковые коагулологические пробирки с цитратом натрия. Категорически запрещается использовать стеклянные или силиконизированные стеклянные пробирки для забора крови с целью проведения исследования тромбоэластики. Использование вакуумных систем забора крови различных производителей может оказывать значительное влияние на результаты тромбоэластики. Как и при выполнении любых лабораторных тестов гемостаза, рекомендуется провести дополнительное исследование и набрать собственный диапазон нормальных референсных значений на пробирках, используемых в данной лаборатории.

Минимальное влияние на результаты тромбоэластики у здоровых доноров оказывают следующие типы вакуумных пробирок для забора крови: *Monovette plastic 4,5 мл 3,2% citrate (Sarstedt)*; *Vacutainer plastic 2,7 мл 3,2% citrate (Becton Dickinson)*; *Vacuette plastic 4,5 мл 3,2%, 3,8% citrate* и *CTAD (Greiner Bio-One)*; *Vanosafe plastic 4,5 мл 3,2%, 3,8% citrate (Terumo Europe N.V.)* [13].

Цельная кровь должна храниться при комнатной температуре не более 1 ч после взятия. Транспортировка цельной крови крайне нежелательна, так как

трудно гарантировать адекватные условия (соблюдение температурного режима, отсутствие резких встряхиваний). В этих случаях возможна ложная регистрация гиперкоагуляционных отклонений. Наши исследования показали, что использование пневмопомпы также приводит к гиперкоагуляционным сдвигам показателей [14].

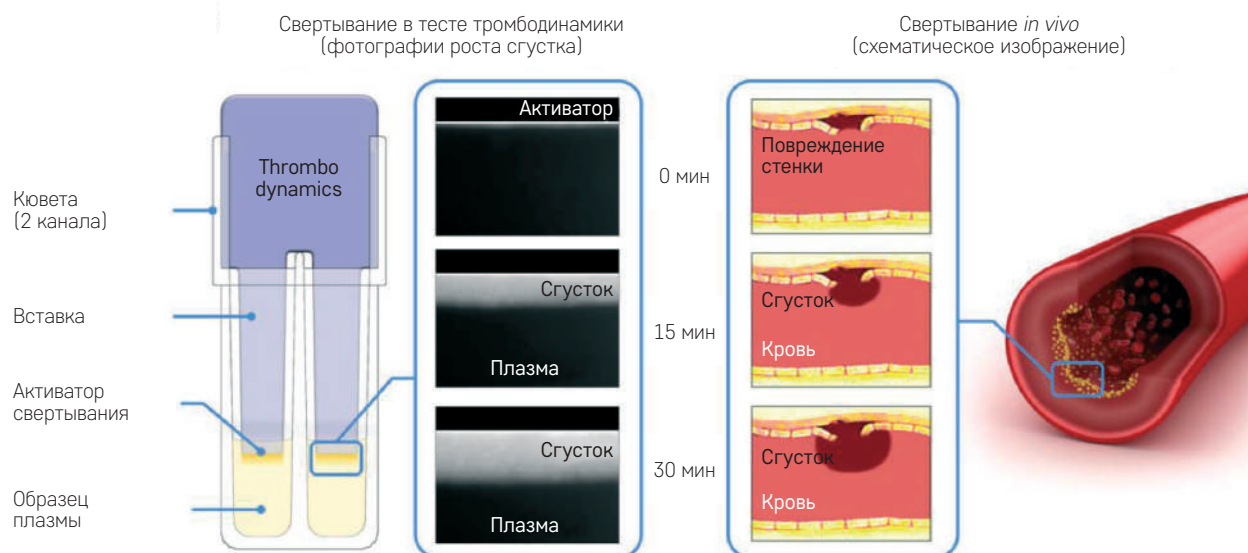
Для исследования используется свободная от тромбоцитов плазма крови, которую приготавливают путем двукратного последовательного центрифугирования с отбором надосадка. Первое центрифугирование проводят на 1600 g в течение 15 мин, повторное – на 10 000 g, 5 мин (допускается использование центрифугирования на 1600 g в течение 20 мин). Свежеприготовленную плазму крови до момента проведения исследования максимально можно хранить 3 ч при комнатной температуре.

Замороженную плазму можно использовать только в исследовательских целях. Свежезамороженную плазму крови можно хранить максимально в течение 12 мес. при температуре не выше -40°C (замораживать образцы рекомендуется однократно в специализированных криопробирках в объеме не более 0,5 мл при температуре -70°C или в жидком азоте). Размораживать пробирки с замороженной плазмой необходимо на водяной бане при температуре 37°C в течение 5 мин; после размораживания исследование должно быть проведено в течение 3 ч. Повторное замораживание-размораживание образцов плазмы не допускается.

Хилезные пробы плазмы могут быть использованы, однако при этом параметр D не будет отражать качество фибриновой сети. Гемолизные пробы можно использовать только в тех случаях, когда гемолиз обусловлен состоянием пациента (например, при

Рисунок 1

Принцип измерения тромбоэластики



гемолитической анемии) и не является следствием нарушения преаналитических процедур.

Не допускается забор крови из катетера с гепариновым замком или в случае проведения инфузии гепарина через катетер – это чревато получением ложного результата, так как тест чувствителен даже к низкой концентрации гепарина.

Интерпретация результатов теста. На основе полученных в ходе проведения анализа изображений экспериментальной кюветы с растущим в ней сгустком программное обеспечение строит зависимости размера сгустка и площади спонтанных сгустков от времени (рисунки 2). Полученные кривые позволяют рассчитать численные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка. По кривой зависимости размера сгустка от времени определяют следующие параметры: задержку роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальную скорость роста сгустка (Vi), стационарную скорость роста сгустка (Vst) и размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D – интенсивность светорассеяния). Кроме того, вычисляют время появления спонтанных сгустков (Tsp – время до заполнения спонтанными сгустками 5% площади кюветы вдали от фронта основного сгустка). Принцип расчета схематично представлен на рисунке 3, а описание всех параметров теста – в таблице 1.

Параметр Tlag по смыслу схож с временем свертывания (протромбиновое время) в стандартных лабораторных коагулологических тестах и может быть использован для контроля антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (ABK): на фоне

терапии лаг-тайм удлиняется. Кроме того, Tlag чувствителен к эффекту терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) – ингибиторами фактора Ха (ривароксабан) и протромбина (дабигатран), а также удлиняется при тяжелом дефиците факторов внешнего и общего путей.

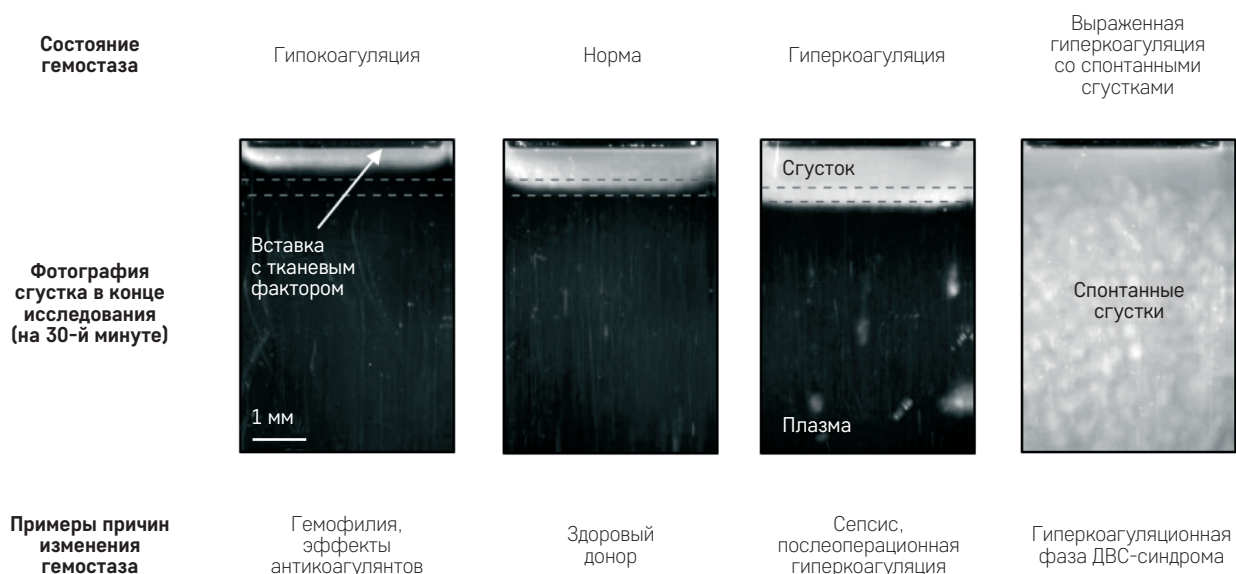
Параметр V – основной в тесте тромбодинамики, высокочувствительный к изменениям гемостаза различной природы, начиная с гемофилии и заканчивая гиперкоагуляционными состояниями различной природы – например, в послеоперационном периоде, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и т.п. Уменьшение V происходит при терапии гепаринами и ABK, тяжелом дефиците факторов внутреннего и общего пути. Параметр Vi имеет похожий смысл, однако он более чувствителен к нарушениям во внешнем пути; Vst по сути аналогична V (отличие возникает при выраженной гиперкоагуляции с множественным формированием спонтанных сгустков, при этом алгоритмы расчета позволяют определять V, но не Vst).

Появление спонтанных сгустков указывает на высокий протромботический потенциал исследуемой плазмы. К образованию Tsp приводят присутствие в крови активированных факторов свертывания (например, факторов IXa и XIa), тканевого фактора, повышенная концентрация прокоагулянтных микро-везикул [15]. Уменьшение Tsp указывает на усиление протромботических нарушений.

Показатель CS – интегральная характеристика, которая отражает совокупную работу отдельных элементов свертывающей системы. Параметр D позво-

Рисунок 2

Фотографии фибринового сгустка в тесте тромбодинамики, характерные для различных состояний системы свертывания



ляет выявить нарушения в концентрации или функциональной активности фибриногена: при дефиците фибриногена D пропорционально снижается; повышение концентрации фибриногена сопровождается умеренным ростом D.

Рисунок 3

Принцип расчета параметров теста тромбодинамики: представлена зависимость размера фибринового сгустка и площади спонтанных сгустков от времени (принцип определения основных параметров тромбодинамики изображен схематично)

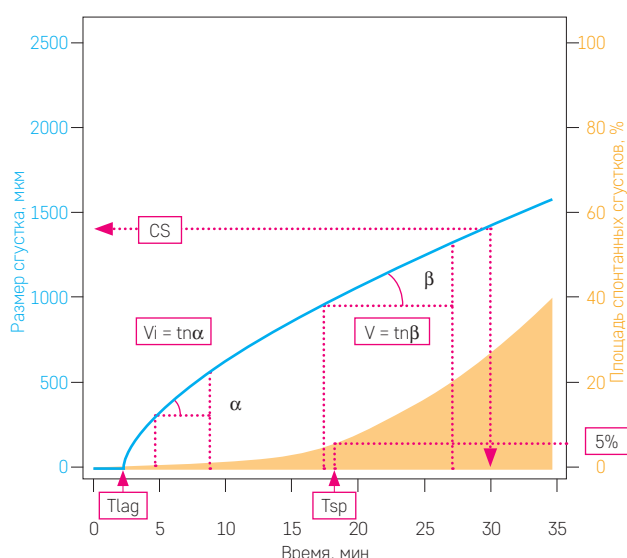


Таблица 1

Описание параметров тромбодинамики

Параметр	Обозначение	Единица измерения	Диапазон норм	CV, %	Описание
Задержка роста сгустка	Tlag	мин	0,1–1,5	19	Время между контактом плазмы со вставкой-активатором и началом образования сгустка
Скорость роста сгустка	V	мкм/мин	20–29	6	Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени, рассчитанный на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка. Если из-за интенсивного образования спонтанных сгустков параметр V не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается на 5-минутном интервале, предшествующем началу образования спонтанных сгустков [Tsp–5 мин, Tsp]
Время появления спонтанных сгустков	Tsp	мин	Отсутствует	14*	Время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором
Начальная скорость роста сгустка	Vi	мкм/мин	38–56	6	Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени, рассчитанный на интервале 2–6 мин после начала роста сгустка
Стационарная скорость роста сгустка	Vst	мкм/мин	20–29	6	Тангенс угла наклона кривой зависимости размера сгустка от времени, рассчитанный на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка. В случае отсутствия спонтанных сгустков совпадает с V
Размер сгустка	CS	мкм	800–1200	5	Размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором
Плотность сгустка	D	отн. ед.	15 000–32 000	16	Интенсивность рассеяния света фибриновым сгустком, пропорциональна плотности фибриновой сети

Примечание: CV – коэффициент вариации, рассчитывается как отношение стандартного отклонения к среднему значению величины [16]; * в норме спонтанные сгустки не наблюдаются, поэтому коэффициент вариации был определен для нормальной плазмы с добавлением фактора Xia в концентрации, исходя из данных [17].

Диагностика гиперкоагуляционных нарушений.

При оценке чувствительности любого теста оценки системы гемостаза к тем или иным нарушениям свертывания исследователи сталкиваются с несколькими проблемами: во-первых, не все нарушения приводят к клинически значимым событиям (тромбозу, кровотечению); во-вторых, состояние системы гемостаза часто очень лабильно (например, при развитии ДВС-синдрома), поэтому нужно учитывать, что реализация события может запаздывать относительно того момента, когда происходило соответствующее изменение системы свертывания.

Для решения первой проблемы обычно используют когорту пациентов из группы высокого риска развития осложнений (тромбоза или кровотечения) и сравнивают с группой здоровых добровольцев. Для диагностики тромботических нарушений в доклинической стадии применяют ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС). Кроме того, возможно сравнение показателей тестов с наличием в крови маркеров тромбоза и лизиса сгустка (таких как D-димеры или растворимый фибрин-мономерный комплекс) и определения концентрации факторов свертывания (при коагулопатии) или антикоагулянтов (во время проведения антикоагулянтной терапии). Используют также смоделированные *in vitro* состояния, добавляя препараты, известным образом влияющие на гемо-

Таблица 2

Клинические апробации тромбодинамики

Заболевание/состояние	Количество пациентов	Что показано	Ссылка
Диагностика гиперкоагуляционных нарушений			
Пациенты с колоректальным раком после оперативного вмешательства	55	Риск развития тромбоза на фоне профилактической дозы НМГ в 5 раз выше в группе пациентов с гиперкоагуляцией, по данным тромбодинамики	[18]
Пациенты со ЗНО желудка и толстой кишки после оперативного вмешательства	64	Тромбодинамика регистрирует повышенную V и образование спонтанных сгустков в 1-е сутки после операции у пациентов с тромботическими осложнениями на фоне профилактической дозы НМГ	[19]
Пациенты с гемобластозами в состоянии сепсиса и септического шока	16	Гиперкоагуляция, по данным тромбодинамики, развивается за несколько дней до повышения концентрации D-димеров и манифестации тромбоза	[20]
Пациенты с идиопатическим ТГВ	60	В момент поступления больных тромбодинамика регистрировала нормакоагуляцию	[27]
Пациенты с ТГВ	60	В момент поступления больных тромбодинамика регистрировала гиперкоагуляцию у 57% пациентов	[21]
Пациенты после тотального протезирования тазобедренного сустава	42	Параметр тромбодинамики V достоверно увеличивается выше диапазона референсных значений после операции (до начала профилактики НМГ)	[19]
Пациенты с множественной миеломой	25 – впервые диагностированы 34 – в ремиссии	Пациенты обеих группы демонстрируют достоверное увеличение V по сравнению с группой здоровых добровольцев	[22]
Беременные женщины без осложнений	81 – I триместр 113 – II триместр 94 – III триместр	Тромбодинамика регистрирует сдвиг свертывания в сторону гиперкоагуляции на протяжении всей беременности	[23]
Беременные женщины без осложнений	301	Тромбодинамика регистрирует сдвиг свертывания в сторону гиперкоагуляции на протяжении всей беременности	[24]
Женщины с ПЭ в послеродовом периоде	32 без ПЭ 34 с ПЭ	Гиперкоагуляция, по данным тромбодинамики, регистрируется в обеих группах в течение 5 суток после кесарева сечения; в группе с ПЭ, несмотря на проводимую терапию НМГ, V достоверно выше	[25]
Женщины с бесплодием	113	В группе женщин с гиперкоагуляцией до начала протокола стимуляции в цикле экстракорпорального оплодотворения, по данным тромбодинамики, беременность не наступила (13 женщин). В группе с нормакоагуляцией частота беременности – 28%	[28]
Пациент с β-талассемией после спленэктомии	1	В послеоперационном периоде на фоне профилактической дозы НМГ зарегистрирован тромбоз портальной вены, при этом тромбодинамика отражала гиперкоагуляционные нарушения в периоде, предшествующем регистрации тромбоза	[31]
Пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких	2	После установки центрального венозного катетера зарегистрированы тромбоз подключичной вены и ТЭЛА и тромбоз подъяремной вены, при этом тромбодинамика регистрировала гиперкоагуляционные изменения	[31]
Пациент с артериальной фибрилляцией после проведения радиочастотной абляции	1	В послеоперационном периоде, несмотря на проводимую терапию ривароксабаном, на 3-и сутки диагностирована транзиторная ишемическая атака, при этом зарегистрирована гиперкоагуляция, по данным тромбодинамики	[31]
Пациенты с ПНГ	3	Моменты развития гемолитических кризов (зарегистрированы 2 случая) сопровождались гиперкоагуляционными нарушениями; при нормакоагуляции кризов не было	[33]
Контроль эффективности терапии гепаринами			
Пациенты с колоректальным раком после оперативного вмешательства	1	Риск развития кровотечения на фоне профилактики НМГ ассоциирован с низкой V (6 мкм/мин) в тесте тромбодинамики	[34]
Беременные женщины с ИИ или ОНМК в анамнезе	14 – с ИИ 42 – с ОНМК в анамнезе	Через 4 ч после инъекции НМГ или НФГ V снизилась с 47 мкм/мин (группа с ИИ) или 38 мкм/мин (группа с ОНМК в анамнезе) до 28 мкм/мин	[35]
Пациенты с множественной миеломой в ремиссии	34	Через 24 ч после начала инфузии НФГ (500 МЕ/ч) V снизилась с 29 до 15 мкм/мин	[22]
Пациенты с идиопатическим ТГВ	60	Через 2 ч после введения НФГ (450 МЕ/кг/сут) V снизилась с 24 до 12 мкм/мин	[27]
Пациенты с ТГВ	32 – на НФГ 28 – на НМГ	Через 2 ч после введения НФГ (450 МЕ/кг/сут) V снизилась с 31 до 17 мкм/мин; через 4 ч после введения НМГ (6000 МЕ) V снизилась с 30 до 14 мкм/мин	[21]
Пациенты с колоректальным раком после оперативного вмешательства	55	Через 6 ч после введения НМГ (4000 МЕ) V снизилась с 32 до 15 мкм/мин	[18]

Таблица 2

Клинические апробации тромбодинамики (продолжение)

Заболевание/состояние	Количество пациентов	Что показано	Ссылка
Женщины после кесарева сечения	97	У женщин через 24 ч после инъекции НМГ (4000 МЕ) V составила 32 мкм/мин и была достоверно ниже, чем у женщин, не получавших НМГ (36 мкм/мин); при этом V была выше в группе женщин на НМГ с нулевой анти-Ха-активностью (35 мкм/мин), у женщин с остаточной концентрацией гепарина в крови – 27 мкм/мин	[26]
Контроль эффективности терапии варфарином			
Пациенты с идиопатическим ТГВ	60	При среднем значении МНО – 2,6 Tlag составило 3,9 мин, V – 17 мкм/мин; через неделю после начала терапии варфарином V достоверно выше в группе пациентов с тенденцией к повышению D-димеров	[27]
Пациенты с ТГВ	60	При среднем значении МНО – 2,9 Tlag составило 1,8 мин; V – 23 мкм/мин; наблюдается корреляция МНО с Tlag (коэффициент Спирмана – 0,66)	[36]
Пациенты, проходящие кардиохирургическое лечение	75	Наблюдается корреляция МНО с Tlag ($r^2 = 0,66$), но не с V ($r^2 = 0,24$); при целевом значении МНО (2–3) Tlag – 1,8 мин; V – 24 мкм/мин	[37]
Контроль эффективности терапии ПОАК			
Пациенты с ТГВ	7 – на дабигатране 12 – на ривароксабане	Через 2 ч после приема дабигатрана Tlag удлинлось с 0,9 до 2,6 мин; через 2 ч после приема ривароксабана Tlag удлинлось с 0,9 до 2,9 мин; в обеих группах V достоверно не менялась и составляла до начала терапии 29 мкм/мин; у одного пациента зафиксировано обильное кровоизлияние в конъюнктиву левого глаза, что потребовало прекращения терапии (Tlag на момент манифестации кровотечения – 8,8 мин)	[38]
Диагностика коагулопатий			
Пациенты с тяжелой формой гемофилии А	20	V – 14 мкм/мин	[25]
Пациенты с циррозом печени	21	Не обнаружено достоверных различий в показателях тромбодинамики у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы	[25]
Пациенты с гемобластомами в состоянии сепсиса и септического шока	16	Снижение V регистрировали у 6 пациентов с летальным исходом	[20]

Примечание: ЗНО – злокачественные новообразования; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ПЗ – презклампсия; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ИИ – ишемический инсульт; ОМНК – острое нарушение мозгового кровообращения; V – скорость роста сгустка.

стаз, непосредственно в плазму здоровых доноров или пациентов. Естественно, наивысшую доказательную силу имеют исследования с клиническими исходами и большой выборкой включенных в исследование пациентов. Для решения второй проблемы проводят лонгитюдальные исследования.

Ниже приведены результаты клинических апробаций тромбодинамики по оценке эффективности метода при диагностике гиперкоагуляционных нарушений системы свертывания. Характеристика исследований приведена в таблице 2.

У пациентов с колоректальным раком [18], перенесших плановое оперативное вмешательство и получавших стандартную комплексную антитромботическую профилактику (эноксапарин – 40 мг, 1 раз в сутки), превышение критического значения параметра V (32,5 мкм/мин) в послеоперационном периоде достоверно увеличивает частоту развития тромбоза (диагностику проводили с помощью УЗАС) с 6,3–12,9% до 42,2–52,4%, то есть примерно в 5 раз. В другом исследовании у пациентов, поступивших

на хирургический этап лечения по поводу злокачественного новообразования (ЗНО) желудка и толстой кишки, показатели тромбодинамики отражали более выраженные протромботические изменения в группе пациентов с наличием тромбоза [19].

У пациентов с гемобластомами в состоянии сепсиса и септического шока [20] параметр V в тесте тромбодинамики регистрирует гиперкоагуляцию на несколько дней раньше, чем происходит увеличение уровня D-димеров в крови. Был зарегистрирован один случай развития клинически значимого тромбоза, при этом параметр V указывал на появление гиперкоагуляционных нарушений за день до клинической манифестации тромбоза, тогда как концентрация D-димеров достигла верхней границы нормы только в день манифестации тромбоза.

У пациентов из групп высокого риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО – состояние после эндопротезирования суставов [19], пациенты, перенесшие тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей [21], пациенты с множественной

миеломой [22], беременные женщины [23, 24] и женщины в раннем послеродовом периоде после операции кесарева сечения [25, 26]) тест тромбодинамики показал увеличение показателя V по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольной группы. Исключение составили пациенты с идиопатическим ВТЭО – их показатели соответствовали нормакоагуляции [27]. Это можно объяснить поздним обращением данных пациентов в клинику (среднее время от развития симптоматики до обращения составляло 10 суток), если предположить при этом, что гиперкоагуляция, спровоцировавшая тромбоз, носила временный характер (объективные причины развития тромбоза не были выявлены).

У женщин с бесплодием проведение вспомогательных репродуктивных технологий неэффективно (беременность не наступила ни у одной женщины), если $V > 32,3$ мкм/мин [28]. Это наблюдение хорошо согласуется с представлениями о том, что в патофизиологии бесплодия одной из причин может быть нарушение свертывания крови [19].

В литературе описаны три клинических случая, где прослеживается связь гиперкоагуляционных нарушений, по данным тромбодинамики, с развитием тромбоза [29–31]. Кроме того, описан клинический случай пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) [32]: показано, что V возрастала в момент наступления гемолитического криза (известно, что сопутствующие данному заболеванию тромботические осложнения связывают с моментами наступления гемолитических кризов [33]).

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что тромбодинамика регистрирует гиперкоагуляционные состояния у пациентов с высоким риском тромботических осложнений. Результаты теста тромбодинамики обладают высокой прогностической ценностью и хорошо коррелируют с клинической картиной и лабораторными маркерами тромботического процесса. Обоснованно применение тромбодинамики до или во время предполагаемого развития тромботического осложнения, но не после него.

Контроль эффективности терапии гепаринами. Результаты клинических апробаций по оценке эффективности метода тромбодинамики при мониторинге антикоагулянтной терапии гепаринами приведены в таблице 2. Тромботические нарушения на фоне приема гепарина описаны выше.

Влияние гепаринов на параметры тромбодинамики *in vitro* детально изучено в работе [16]: показано, что V – наиболее чувствительный параметр. У пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) в виде непрерывной инфузии при множественной миеломе [22] или подкожных инъекций при лечении ТГВ [21, 27], наблюдается гипокоагуляция, которая наиболее заметно проявляется сниже-

нием параметра V. Аналогичная картина отмечена у пациентов, получавших низкомолекулярный гепарин (НМГ) в раннем послеоперационном периоде [18, 34] и при лечении ТГВ [21]. У беременных женщин с ишемическим инсультом, произошедшим во время беременности, или наличием острого нарушения мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта в анамнезе скорость роста сгустка достоверно снижалась после введения НФГ или НМГ [35].

У женщин, родоразрешенных путем проведения операции кесарева сечения и получавших профилактические дозы НМГ, показатель V через 24 ч после инъекции НМГ (оценивали минимальный эффект гепарина перед очередной инъекцией) достоверно реже находился в диапазоне гиперкоагуляции по сравнению с женщинами, не получавшими НМГ [26]. При этом при наличии остаточных концентраций гепарина в крови V была достоверно ниже по сравнению с образцами крови, где анти-Ха-активность равнялась нулю.

Описан клинический случай у пациента с колоректальным раком [34], перенесшего плановое оперативное вмешательство и получавшего НМГ: в случае развития у него послеоперационного кровотечения значение V было вдвое ниже, чем у пациентов без зарегистрированной кровоточивости (6 мкм/мин; среднее значение – 15 мкм/мин) [18].

Таким образом, проведенные исследования показали, что тромбодинамика отражает эффект гепаринотерапии – главным образом это проявляется в снижении скорости роста сгустка. При этом, по-видимому, можно выделить целевые диапазоны V для различных режимов лечения (терапии и профилактики) [39]. Кроме того, единичные исследования показали, что у пациентов во время лечения гепаринами на фоне развития осложнений в виде кровоточивости и тромбозов показатель V в тесте тромбодинамики меняется в соответствии с клинической картиной.

Контроль эффективности терапии варфарином. Результаты клинических апробаций по оценке эффективности метода тромбодинамики при мониторинге антикоагулянтной терапии варфарином приведены в таблице 2. Эффект терапии варфарином проявляется в удлинении времени задержки роста сгустка и умеренном снижении скорости роста сгустка. На 10-е сутки от начала терапии варфарином у пациентов с идиопатическими ТГВ нижних конечностей в группе с неэффективной терапией (наличие повышенной концентрации D-димеров > 400 мкг/л) регистрировали достоверное увеличение показателя V – до 21 мкм/мин (для группы с D-димерами < 400 мкг/л – 17 мкм/мин). Международное нормализованное отношение (МНО) в аналогичном сравнении не продемонстрировало чувствительность к эффективности терапии [27].

У больных кардиохирургического профиля в стадии подбора стартовой дозы варфарина в постоперационном периоде было показано, что Tlag в тромбодинамике отражает эффект варфарина пропорционально МНО ($r^2 = 0,66$), а V не коррелирует со значением МНО [37]. На фоне варфаринотерапии у пациентов с верифицированным диагнозом «ТГВ нижних конечностей» выявлена средняя корреляция между МНО и Tlag (коэффициент корреляции Спирмена – 0,655); в группе пациентов с МНО > 2 выявлена высокая корреляция (коэффициент корреляции Спирмена – 0,732); статистически значимых изменений V на фоне варфаринотерапии не отмечено [36].

Таким образом, исследования показали, что тест тромбодинамики регистрирует удлинение Tlag на фоне приема варфарина, что умеренно коррелирует со значением МНО. Тромбодинамика может дать дополнительную (по сравнению с МНО) информацию о фазе роста сгустка; возможно, ее можно использовать для выявления пациентов с неэффективной терапией варфарином.

Контроль эффективности терапии новыми оральными антикоагулянтами. В литературе встречаются единичные упоминания клинических данных по оценке эффективности метода тромбодинамики при мониторинге терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). Описан клинический случай, где на фоне проводимой в течение 2 мес. антикоагулянтной терапии дабигатраном и ривароксабаном у пациентов с верифицированным диагнозом «ТГВ нижних конечностей» отмечена нормализация V; антикоагулянтный эффект отражался в удлинении Tlag. У одного пациента удлинение Tlag более 9 мин было ассоциировано с развитием кровотечения [38] (см. таблицу 2). Другой клинический случай описывает развитие транзиторной ишемической атаки на фоне приема ривароксана, при этом V находилась в области гиперкоагуляции [30].

На сегодняшний день лишь с осторожностью можно предположить, что тромбодинамика отражает эффективность и безопасность терапии ПОАК, однако клинических данных, подтверждающих это, катастрофически мало.

Диагностика коагулопатий. Результаты клинических апробаций по оценке эффективности метода тромбодинамики при диагностике коагулопатий приведены в таблице 2.

Обследование пациентов с тяжелой формой гемофилии А показало снижение параметра V в среднем до 14 мкм/мин, при этом нижняя граница нормы (20 мкм/мин) не отмечена ни у одного из пациентов [25].

У пациентов в состоянии сепсиса или септического шока [20] за несколько дней до наступления смерти наблюдалось снижение V вплоть до дости-

жения гипокоагуляционного состояния (по-видимому, вследствие прогрессирования ДВС и тотального истощения белков системы свертывания). В данном случае показатели теста тромбодинамики могут служить прогностическим критерием летального исхода.

У пациентов с циррозом печени и у здоровых добровольцев показатели тромбодинамики не отличались [40]; в интерпретации авторов, это свидетельствует об отсутствии явно выраженных геморрагических нарушений у данной категории пациентов, как и предполагалось ранее. Данные клинических исследований демонстрируют чувствительность тромбодинамики к тяжелому дефициту факторов свертывания крови.

Сравнение метода тромбодинамики с существующими лабораторными тестами. Для характеристики теста важно его сравнение с другими методами диагностики, применяющимися в данной области. В настоящем обзоре мы не ставили задачу детального анализа сходства и различий между тестами тромбодинамики, стандартной коагулограммы и другими глобальными тестами, такими как тест генерации тромбина и тромбоэластография. Практически в каждой публикации, процитированной нами в таблице 2, проведено исследование с использованием нескольких тестов гемостаза. Мы рассмотрим основные обнаруженные закономерности.

В двух работах *in vitro* проведен сравнительный анализ чувствительности различных тестов гемостаза к гиперкоагуляционным изменениям и гепарину [16, 17]. Эти работы показали, что метод тромбодинамики обладает высокой чувствительностью, сравнимой с тестом генерации тромбина, и воспроизводимостью, сравнимой с активированным частичным протромбиновым временем (АЧТВ).

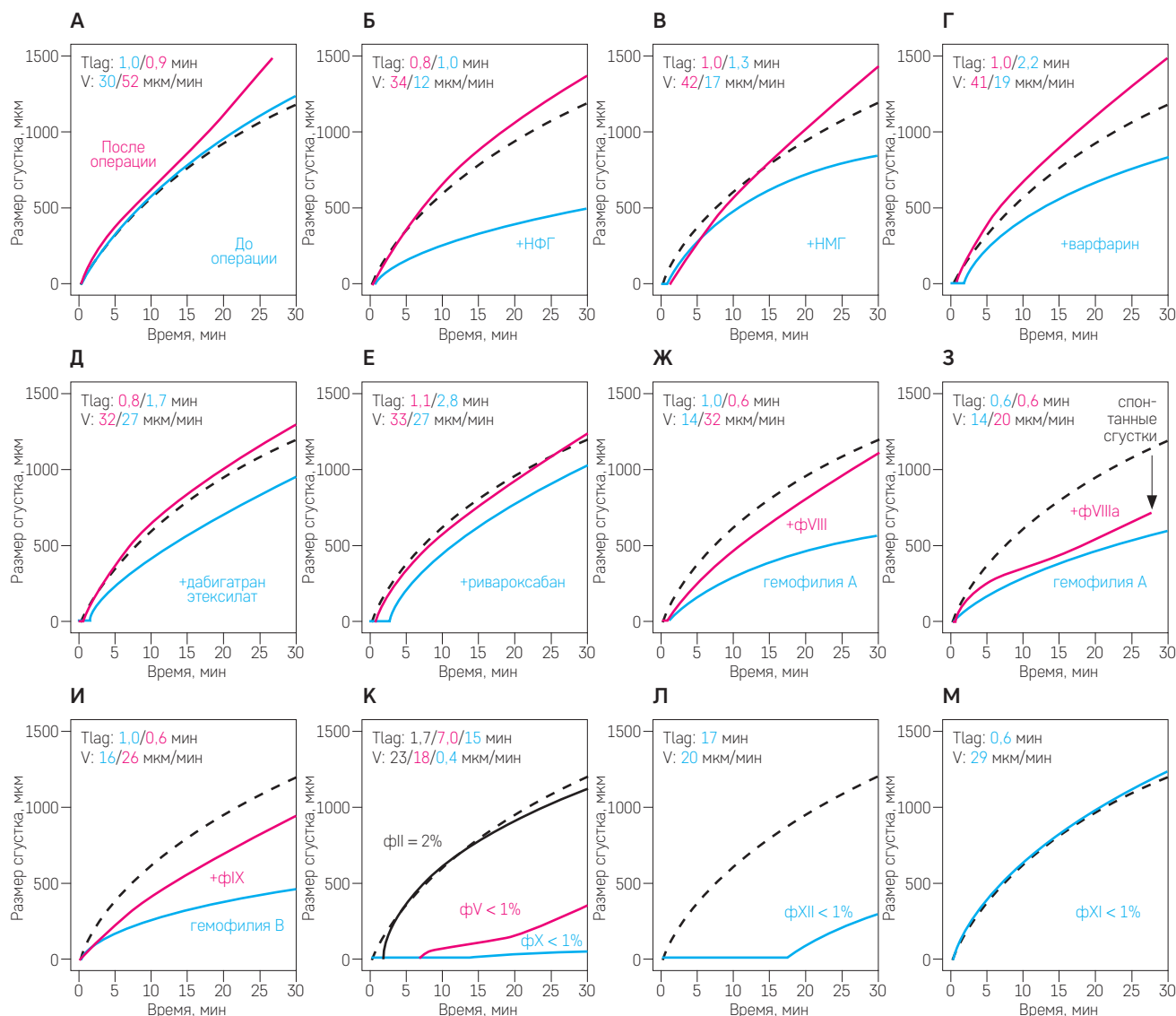
Клинические исследования демонстрируют, что тест тромбодинамики более чувствителен к терапии гепаринами, чем АЧТВ, тест генерации тромбина и тромбоэластография [20, 22, 26, 41]. При этом чувствительность метода тромбодинамики к гепаринам сопоставима с чувствительностью теста на анти-Ха-активность [41]. Кроме того, в других тестах гемостаза, в отличие от тромбодинамики, не выявлена связь показателей с возрастанием D-димеров [20, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве обобщения возможностей теста тромбодинамики реагировать на нарушения гемостаза на рисунке 4 представлены характерные примеры кривых зависимости размера фибринового сгустка от времени в случае различных патологий и лекарственной терапии. Повышенная скорость роста сгустка регистрируется у пациентов в состоянии сепсиса

Рисунок 4

Примеры зависимости размера сгустка от времени в различных клинических ситуациях: **А** – до и через сутки после проведения операции; **Б** – до и через 2 ч после инъекции 10 000 МЕ НФГ; **В** – до и через 4 ч после инъекции 3000 МЕ НМГ; **Г** – до и через неделю после начала терапии варфарином в дозе 5 мг/сут; **Д** – до и через 2 ч после приема 110 мг дабигатрана этексилата; **Е** – до и через 2 ч после приема 15 мг ривароксана; **Ж** – до и через 30 мин после инъекции 50 МЕ фVIII у пациента с тяжелой формой гемофилии А; **З** – до и через 30 мин после инъекции 50 МЕ фIX у пациента с тяжелой формой гемофилии В; **И** – до и через 30 мин после инъекции фактора VIIa в дозировке 90 мкг/кг у пациента с ингибиторной формой гемофилии А; **К** – пациенты с тяжелым дефицитом протромбина и фV и фX; **Л** – пациент с тяжелым дефицитом фVII; **М** – пациенты с тяжелым дефицитом фXI и фXII (пунктирная линия показывает кривую зависимости размера сгустка от времени в норме; значения параметров роста сгустка приведены с соответствующим цветовым обозначением)



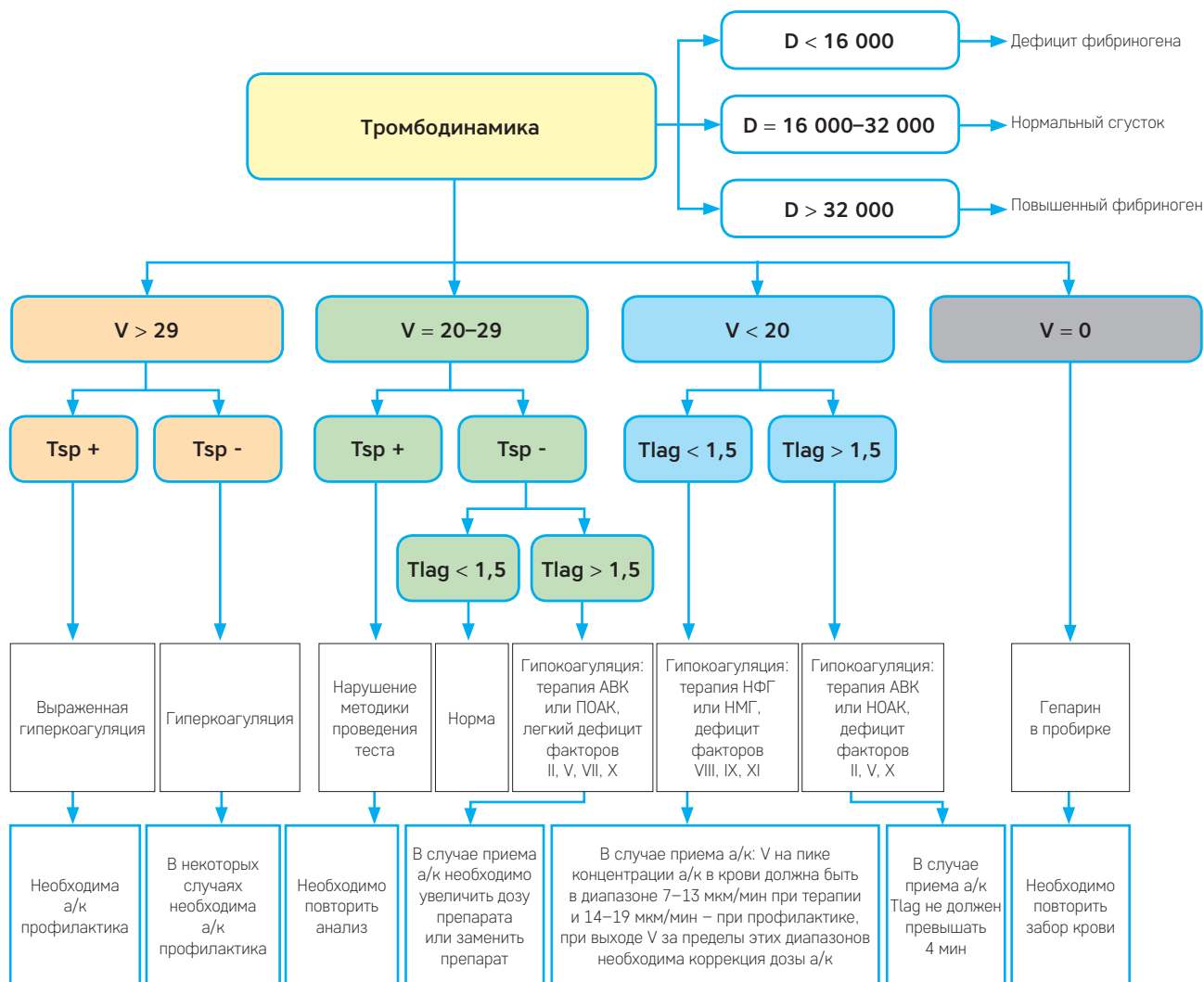
и септического шока, в послеоперационном периоде, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Возникновение спонтанных сгустков характерно для послеоперационного периода и развития ДВС-синдрома. Терапия НМГ и НФГ приводит к снижению V, не влияя на фазу активации свертывания, тогда как терапия варфарином и ПОАК пролонгирует фазу активации и приводит к умеренному снижению V. Дефицит факторов свертывания VIII, IX и XI приводит к снижению V; дефицит факторов II, V и X ассоциирован одновременно с пролонгацией фазы активации и снижением V; дефицит фактора VII приводит только к удлинению Tlag. Введение пациентам

с гемофилией дефицитного белка приводит к нормализации гемостаза. Интересно, что введение шунтирующего препарата (фактора VIIa) мало влияет на V, однако в пиковой концентрации может сопровождаться образованием спонтанных сгустков.

Описанные в настоящем обзоре результаты позволяют наметить основу рекомендаций по применению метода тромбодинамики в диагностике нарушений свертывания крови. Исходя из полученных клинических и *in vitro* данных, мы предлагаем следующую схему интерпретации результатов теста тромбодинамики (рисунок 5): основной параметр оценки – скорость роста сгустка; дополнительные характе-

Рисунок 5

Схема дифференциальной диагностики нарушений свертывания с помощью теста тромбодинамики (а/к – антикоагулянты)



ристики – время задержки (в случае гипокоагуляции) и время появления спонтанных сгустков (при гиперкоагуляции). Кроме того, независимо от динамических параметров роста сгустка, оценивается его структура – по оптическим свойствам (параметр D).

Помимо применения метода тромбодинамики непосредственно в клинической практике, возможно его использование для оценки качества плазмы крови [2], характеристики новых антикоагулянтных препаратов [32, 40, 42] или тромбогенных свойств различного рода имплантов.

Клинические исследования показывают, что тест тромбодинамики дает возможность получать информацию о наличии повышенного риска развития тромбозов и кровотечений, оценивать эффективность проводимой антикоагулянтной терапии различными типами препаратов. К сожалению, на сегодняшний день в литературе представлены результаты исследований с участием сравнительно небольшого количества пациентов (до 100 человек), при этом описаны преимущественно единичные случаи зарегистрированных осложнений в виде тромбозов и кровоте-

ний. Необходимы дальнейшие масштабные исследования для определения четких критериев применения методов тромбодинамики в практике врача.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа А.Н. Баландин и Е.М. Кольцовой поддержана грантом Президента РФ для молодых кандидатов МК-913.2017.4, работа А.М. Шибек – грантом РНФ 17-74-10193 (данные рисунка 4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Ф.И. Атауллаханов является одним из авторов теста тромбодинамики.

ORCID

Balandina A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7032-6951>
 Koltsova E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>
 Shibeko A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-3125>
 Kuprash A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-9156>
 Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Литература

1. Шиффман Ф.Д. Патология физиология крови. СПб: Бином 2000.
2. DeLoughery T. Hemostasis and thrombosis. Portland: Springer International Publishing 2004.
3. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb J* 2015; 13: 4.
4. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Практическая коагулология. Москва: Практическая медицина 2011.
5. Panteleev M.A., Dashkevich N.M., Ataullakhanov F.I. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res* 2015; 136: 699–711.
6. Ishii M., Kaikita K., Ito M., Sueta D., Arima Y., Takashio S., et al. Direct Oral Anticoagulants Form Thrombus Different From Warfarin in a Microchip Flow Chamber System. *Sci Rep* 2017; 7: 7399.
7. Okorie U.M., Denney W.S., Chatterjee M.S., Neeves K.B., Diamond S.L. Determination of surface tissue factor thresholds that trigger coagulation at venous and arterial shear rates: amplification of 100 fM circulating tissue factor requires flow. *Blood* 2008; 111: 3507–13.
8. Runyon M.K., Kastrup C.J., Johnson-Kerner B.L., Ha T.G., Ismagilov R.F. Effects of shear rate on propagation of blood clotting determined using microfluidics and numerical simulations. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 3458–64.
9. Kastrup C.J., Runyon M.K., Shen F., Ismagilov R.F. Modular chemical mechanism predicts spatiotemporal dynamics of initiation in the complex network of hemostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 15747–52.
10. Ovanesov M.V., Ananyeva N.M., Panteleev M.A., Ataullakhanov F.I., Saenko E.L. Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 321–31.
11. Dashkevich N.M., Ovanesov M.V., Balandina A.N., Karamzin S.S., Shestakov P.I., Soshitova N.P., et al. Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave. *Biophys J* 2012; 103: 2233–40.
12. Fadeeva O.A., Panteleev M.A., Karamzin S.S., Balandina A.N., Smirnov I.V., Ataullakhanov F.I. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Mosc)* 2010; 75: 734–43.
13. Dashkevich N.M., Vuimo T.A., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Soshitova N.P., Panteleev M.A., et al. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res* 2014; 133: 472–6.
14. Poletaev A.V., Koltsova E.M., Ignatova A.A., Kuprash A.D., Gitelson P.G., Sepoyan A.M., et al. Alterations in the parameters of classic, global and innovative assays of hemostasis caused by sample transport via a pneumatic tube system. *Thromb Res* 2018; 170: 156–64.
15. Lipets E., Vlasova O., Urnova E., Margolin O., Soloveva A., Ostapushchenko O., et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014; 9: e87692.
16. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G., et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta* 2018; 180: 282–91.
17. Грачева М.А., Баландина А.Н., Атауллаханов Ф.И., Ройтман Е.В. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях in vitro. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2016; 4: 64–72.
18. Лобастов К.В., Баринцев В.Е., Бояринцев В.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в группе высокого риска (неортопедический хирургический профиль). Москва: Издательство Триумф 2016.
19. Ivanov P., Tsvyatkovska T., Konova E., Komsa-Penkova R. Inherited thrombophilia and IVF failure: the impact of coagulation disorders on implantation process. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68: 189–98.
20. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N., Fadeeva O.A., Kretchetova A.V., Galstian G.M., et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 498–507.
21. Черняков А.В., Баландина А.Н., Вardanян Д.М., Григорьев А.С., Ступин В.А. Современные методы контроля эффективности гепаринотерапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в стационаре. Современная наука актуальные проблемы теории и практики Серия «Естественные и технические науки» 2016; 3: 69–77.
22. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Tarandovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V., et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 3418–25.
23. Ворошилина Е.С., Овсепян Р.А., Плотно Е.Э., Герасимова О. Б., Баскова О. Ю., Будыкина Т.С. и др. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации. *Вестник РГМУ* 2015; 4: 40–5.
24. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Кудинова И.Ю. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза

- при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. Проблемы репродукции 2015; 1: 89–97.
25. Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешенных путем кесарева сечения. Казанский медицинский журнал 2016; 97: 873–81.
 26. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I., Shpilyuk M.A., Seregina E.A., Dashkevich N.M., et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. J Perinat Med 2018; 46: 251–60. Doi: 10.1515/jpm-2016-0333
 27. Крылов А.Ю., Шулутко А.М., Серебрянский И.И., Верхолюмова Ф.Ю., Хмырова С.Е., Манукян И.Г. и др. Пути повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей. Московский хирургический журнал 2013; 5: 4–13.
 28. Ataullakhanov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Vuyimo T.A., Panteleev M.A. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. Semin Thromb Hemost 2016; 42: 696–716. Doi: 10.1055/s-0036-1592303
 29. Яценко А.А., Петренко Т.И., Филимонов П.Н. Случаи тромботических событий у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких 2017; 95: 35–40.
 30. Vuimo T., Belikov E., Litinskaya O., Davtyan K. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radiofrequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Am J Med Case Reports 2015; 3: 333–7.
 31. Seregina E.A., Nikulina O.F., Tsvetaeva N.V., Rodionova M.N., Gribkova I.V., Orel E.B., et al. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with β -thalassemia. Int J Hematol 2014; 99: 588–96. Doi: 10.1007/s12185-014-1559-1
 32. Seregina E.A., Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., Zaparyi A.P., Erasov A.V., Gribkova I.V., et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Cells Mol Dis 2015; 54: 144–50. Doi: 10.1016/j.bcmd.2014.11.021
 33. Socié G., Mary J.Y., de Gramont A., Rio B., Leporrier M., Rose C., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet (London, England) 1996; 348: 573–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774569>
 34. Сошитова Н.П., Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А., Родоман Г.В. Недостаточная эффективность и безопасность стандартного алгоритма профилактики послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений, обусловленная индивидуальной реакцией системы гемостаза. Флебология 2015; 9: 50–7.
 35. Ахвледиани К.Н., Логутова Л.С., Травкина А.А., Петрухин В.А., Влазов П.Н., Лубнин А.Ю. и др. Ишемический инсульт и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога 2015; 15: 65–71.
 36. Варданян Д.М., Черняков А.В., Ступин В.А., Григорьев А.С., Баландина А.Н. Контроль эффективности варфаринотерапии у больных с венозными тромбозами в хирургическом стационаре. Современная наука актуальные проблемы теории и практики Серия Естественные и технические науки 2016; 5: 60–6.
 37. Гончарова Е.И., Спиридонова Е.А., Баландина А.Н., Полетаев А.В., Сепоян А.М., Атауллаханов Ф.И. и др. Диагностика нарушений в системе гемостаза при применении варфарина у больных кардиохирургического профиля. Общая реаниматология, 2015; 11: 51–9.
 38. Черняков А.В., Баландина А.Н., Ступин В.А., Варданян Д.М., Овчинников С.В., Григорьев А.С. Возможности теста Тромбодинамика в оценке антикоагулянтного эффекта новых пероральных антикоагулянтов. In: XII Съезд хирургов России «Актуальные вопросы хирургии». 2015. 658.
 39. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Верхолюмова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Карамзин С.С. и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Москва: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 2015.
 40. Potze W., Adelmeijer J., Porte R.J., Lisman T. Preserved clot formation detected by the Thrombodynamics analyzer in patients with cirrhosis. Thromb Res 2015; 135: 1012–6. Doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.025
 41. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M., et al. Thrombodynamics – a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018, 28; 13 (6): e0199900. Doi: 10.1371/journal.pone.0199900
 42. Parunov L.A., Fadeeva O.A., Balandina A.N., Soshitova N.P., Kopylov K.G., Kumsikova M.A., et al. Improvement of spatial fibrin formation by the anti-TFPI aptamer BAX499: changing clot size by targeting extrinsic pathway initiation. J Thromb Haemost 2011; 9: 1825–34. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04412.x