doi: 10.17116/rosakush201515495-100

Эффективный инструмент оценки состояния гемостаза во время беременности: тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика)

Д.м.н. Т. С. БУДЫКИНА[1], д.м.н. В. М. ГУРЬЕВА[1], Ф. Ю. ВЕРХОЛОМОВА[2]

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (дир. — акад. РАН, проф. В.И. Краснопольский), Москва, Россия; [2]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (дир. — акад. РАН, проф. А.Г. Румянцев), Москва, Россия

An effective tool to evaluate the hemostasis during pregnancy: dynamic thrombophotometry (thrombodynamics)

T.S. BUDYKINA MD[1]; V.M. GURYEVA, MD[1]; F.Yu. VERKHOLOMOVA[2]

[1]Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia; [2]Dmitry Rogachev Federal Research Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia

Подготовка свертывающей системы крови к быстрому купированию родового кровотечения приводит гемостаз беременной в состояние нового баланса, часто сопряженного с повышенным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений, поэтому задача тщательного и своевременного мониторинга состояния системы гемостаза беременных является одной из важнейших и сложнейших задач в современном акушерстве. В данной статье описывается инновационный метод определения состояния системы гемостаза — тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика). Авторы убеждены, что тромбодинамика может стать исключительно полезным методом точной и своевременной оценки состояния гемостаза во время беременности.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременность, тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика), оценка нарушений гемостаза.

Preparing of blood coagulation system to stop bleeding during labor results in a specific balance of hemostasis of a pregnant woman, often associated with an increased risk of venous thromboembolic complications. The problem of precise and timely monitoring of pregnant women hemostasis is one of the most important and difficult in modern obstetrics. This article describes the innovative hemostasis assay - thrombodynamics. The authors are convinced that thrombodynamics assay may become an extremely useful method of accurate and timely evaluation of the hemostasis system state during pregnancy.

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: pregnancy, thrombodynamics, hemostasis disorders evaluation.

Беременность — особенный период в жизни женщины. Перемены, происходящие в ее организме, затрагивают практически все системы и органы, и нарушения в их работе, которые могли никак не проявлять себя до наступления беременности, способны привести к тяжелым последствиям как для ребенка, так и для будущей мамы.

Одной из систем, подверженной наибольшему влиянию, является система свертывания крови. Главная задача происходящих в ней перемен — обеспечение адекватного гемостаза во время родов. Подготовка свертывающей системы крови к быстрому купированию родового кровотечения приводит гемостаз беременной женщины в состояние нового баланса, часто сопряженного с повышенным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1]. Риск развития таких осложнений во время беременности возрастает пятикратно и достигает своего максимума в послеродовом периоде [2].

Тромботические эпизоды, в свою очередь, могут приводить к тяжелым последствиям, вплоть до внутриутробной гибели плода и смерти беременной. По данным V. Snow и соавт. [3], на каждую 1000 родов приходится до 3 случаев развития ВТЭО. Возникновение ВТЭО в послеродовом периоде является причиной 10% материнской смертности в развитых странах.

Особого внимания акушеров-гинекологов требуют пациентки с ранее выявленными заболеваниями и состояниями, приводящими к росту риска развития тромбозов, такими как тромбофилии, хроническая почечная недостаточность, ожирение и др. Наличие врожденных тромбофилических дефектов в системе гемостаза (мутация

© Коллектив авторов, 2015

e-mail: budyt@ mail.ru

фактора V Лейден, мутации протромбина G20210A, MTHFR, C677T), а также присутствие антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта вносят дополнительный вклад в вероятность развития ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде [4].

Какие же перемены происходят в системе гемостаза после наступления беременности?

Во-первых, возрастают концентрации факторов свертывания крови V, VII, VIII, IX, X, а также фактора фон Виллебрандта и фибриногена, содержание которого с течением беременности повышается в 2 раза [5]. Во-вторых, снижается концентрация естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов C и S [6—8]. В третьих, угнетается фибринолитическая система: снижается активность тканевого активатора плазминогена из-за повышения концентрации ингибиторов PAI-1 и PAI-2 [1].

Все эти изменения являются физиологичными, но приводят систему гемостаза пациентки в гиперкоагуляционное состояние, вследствие чего возрастает риск развития ВТЭО.

Проведение тщательного и своевременного мониторинга состояния системы гемостаза беременных является одной из важнейших и сложнейших задач в современном акушерстве. Используемые методы диагностики должны позволять проводить интегральную оценку состояния гемостаза, предупреждать о возможном развитии тромботических осложнений, оценивать целесообразность назначения и осуществлять мониторинг эффективности антикоагулянтной терапии.

Рутинные клоттинговые* тесты (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбиновое время — ПВ и фибриноген) до сих пор остаются наиболее часто используемыми тестами для оценки состояния системы свертывания крови беременных. Однако эти тесты характеризуют лишь отдельные блоки системы и не позволяют определить интегральное состояние гемостаза [9, 10].

В случае возникновения необходимости назначения антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения ВТЭО во время беременности препаратами выбора чаще всего становятся низкомолекулярные гепарины (НМГ). Контроль терапии обычно осуществляется при помощи определения анти-Ха активности. Важно отметить, что уровень анти-Ха активности позволяет определить содержание низкомолекулярного гепарина в плазме, однако не дает возможности оценить интегральное воздействие антикоагулянта на систему гемостаза [11]. В работе C. McLintock и соавт. [12] были описаны случаи возникновения тромбоэмболических осложнений у беременных женщин, находящихся на антикоагулянтной терапии НМГ, несмотря на то что значения анти-Ха активности находились в целевом диапазоне.

Отсутствие возможности провести объективную суммарную оценку состояния системы гемостаза на основании рутинной панели коагулометрических тестов не является их единственным недостатком. Клоттинговые тесты созданы с целью, прежде всего, предупреждать о возможности развития геморрагических состояний. Нефизиологическая, заведомо избыточная активация системы гемостаза в исследуемой пробе при проведении этих тестов делает их практически нечувствительными к отклонениям состояния системы свертывания в сторону гиперкоагуляции.

В настоящий момент все больший интерес у клинических врачей и специалистов лабораторной службы вызывают глобальные тесты системы гемостаза: тест генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (ТЭМ), а также тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика). Эти тесты позволяют провести оценку итогового гемостатического потенциала крови пациентки с учетом всех возможных факторов влияния.

Исследование динамики показателей ТГТ в течение беременности было проведено A. Rosenkranz и соавт. [13] и P. Chowdary и соавт. [14]. V. Rossetto и соавт. [15] показали чувствительность ТГТ к присутствию низкомолекулярного гепарина *in vitro*. К сожалению, на настоящий момент отсутствуют когортные исследования, которые связывали бы клинические исходы с численными значениями параметров данного теста [14].

По данным M. Othman и соавт. [16], ТЭГ определяет нарастание гиперкоагуляционного состояния с увеличением срока гестации. Также доказана чувствительность показателей ТЭГ к терапии антикоагулянтами [17]. Несмотря на наличие описанных случаев обнаружения гиперкоагуляционных изменений показателей ТЭГ и ТЭМ у пациенток в остром состоянии преэклампсии с низким уровнем тромбоцитов или при развитии HELLP-синдрома, достоверной разницы между результатами ТЭГ и ТЭМ для здоровых беременных и беременных с преэклампсией в большинстве исследований показать не удалось [18].

Таким образом, привычные рутинные и глобальные коагулометрические тесты не всегда успешно позволяют оценить состояние системы гемостаза, и проблема поиска метода диагностики, способного оценить степень риска развития тромботических осложнений, помочь подобрать адекватную и эффективную дозу антикоагулянта для беременных, остается актуальной.

В данной статье будет подробно описан метод тромбофотометрии динамической — метод тромбодинамики — разработанный в России инновационный метод определения состояния свертывающей системы крови. В настоящее время метод тромбодинамики продемонстрировал уникальную чувствительность как к гипо-, так и к гиперкоагуляционным состояниям различной природы, доказал свою способность выделять пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений и стал удобным и надежным инструментом для подбора и коррекции антикоагулянтной терапии [19]. Авторы данной работы убеждены, что тромбодинамика может стать исключительно полезным методом точной и своевременной оценки состояния гемостаза, в том числе в акушерстве и гинекологии.

Сначала рассмотрим методику проведения исследования. Отличительной особенностью метода тромбодинамики является его физиологичность. Метод тромбодинамики служит для качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. В основу метода положено представление о том, что в живом организме свертывание крови активируется локально, в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих молекулы тканевого фактора. Рост фибринового

* — от англ. clot — сгусток крови, тромб.

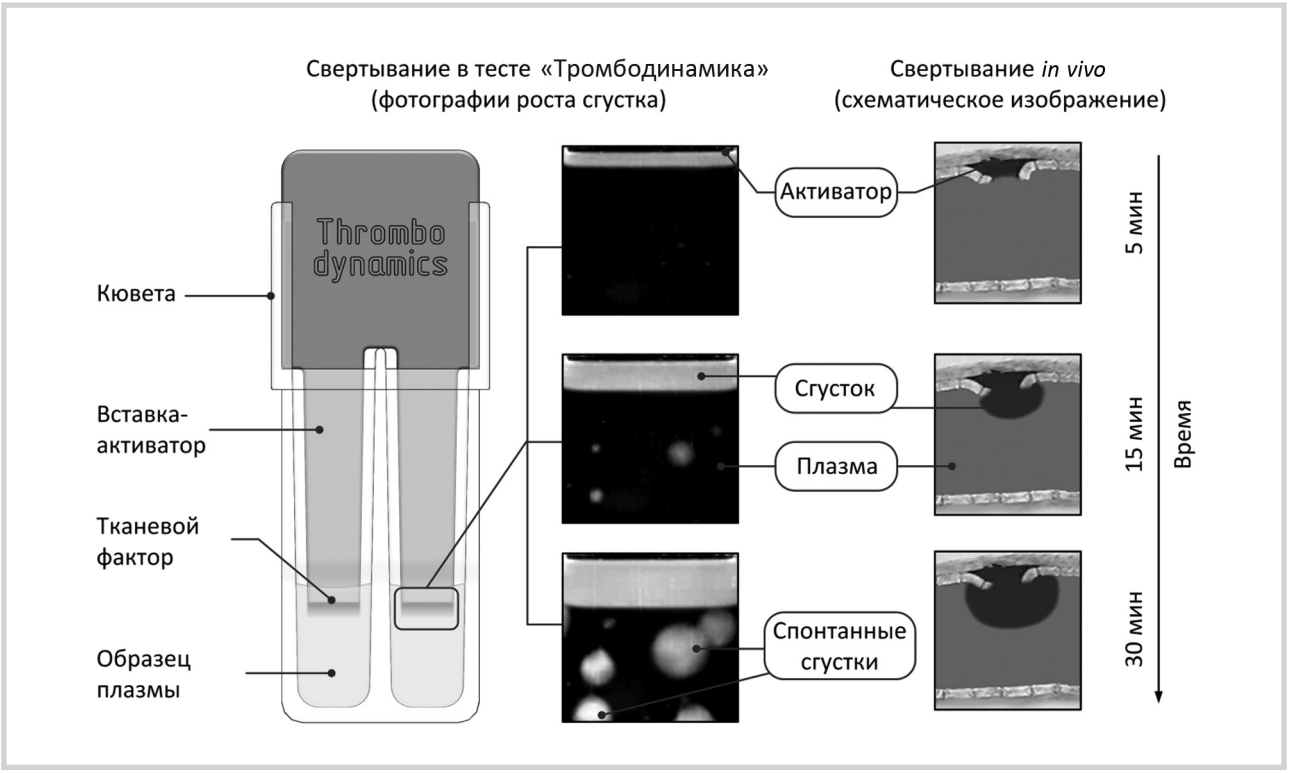

Рис. 1. **Принцип метода тромбодинамики**.

сгустка начинается в пристеночном слое непосредственно около места повреждения эндотелия, но далее распространяется вглубь кровеносного сосуда уже без контакта с активирующей поверхностью.

Преаналитический этап проведения теста является стандартным для любых коагулометрических исследований (АЧТВ, ПВ и др.), однако необходимо отметить, что из-за уникальной чувствительности метода тромбодинамики к состояниям гипо- и гиперкоагуляции он является чувствительным и к нарушениям процедуры подготовки образца для анализа, поэтому при проведении теста тромбодинамики крайне важно строго соблюдать стандартные правила преаналитического этапа в коагулометрии [20].

Образец цельной крови берется в пластиковую пробирку, содержащую цитрат натрия 3,2% с обязательным соблюдением правильного соотношения кровь: цитрат, равного 9:1. Использование стеклянных пробирок (в том числе, силиконизированных) недопустимо, поскольку стекло является хорошим активатором свертывающей системы, и исследуемая проба, помещенная в стеклянную пробирку, приходит в состояние артефактной гиперкоагуляции.

Пробирку с цельной кровью подвергают центрифугированию в течение 15 мин при 1600 g. Затем сурфактант (бедную тромбоцитами плазму) отбирают в чистую пробирку и подвергают второму центрифугированию в течение 5 мин при 10 000 g. Второе центрифугирование также можно проводить при 1600 g с обязательным увеличением времени центрифугирования до 20 мин. После второго центрифугирования пробу (свободную от тромбоцитов плазму) вновь отбирают в чистую пробирку. Проба готова к проведению исследования.

Тест тромбодинамики реализуется с помощью лабораторной диагностической системы — «Регистратор тромбодинамики Т-2». Предварительно подготовленные образцы плазмы крови помещаются в каналы специальной измерительной кюветы. Затем в кювету вводится вставка-активатор, на торцы которой нанесено нанопокрытие, содержащее липиды и белок — тканевой фактор. Торец вставки-активатора с закрепленным тканевым фактором имитирует место повреждения стенки кровеносного сосуда. Как только плазма крови соприкасается с тканевым фактором, запускается процесс свертывания и от торца вставки-активатора начинается рост фибринового сгустка. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка от торца вставки-активатора в канале кюветы регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки цифровой фотокамерой в течение 30 мин. Полученная серия фотоизображений показывает, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени. На **рис. 1** схематически изображены кювета, фотографии фибринового сгустка в разные моменты времени, а также приведена аналогия методики проведения теста тромбодинамики с процессом свертывания крови *in vivo*.

Кроме роста основного сгустка от вставки-активатора, может регистрироваться динамика спонтанного свертывания в объеме плазмы крови, не контактирующей с активирующей поверхностью вставки. Данный феномен может присутствовать у пациенток с резко выраженными явлениями гиперкоагуляции, например в начальной (ги-

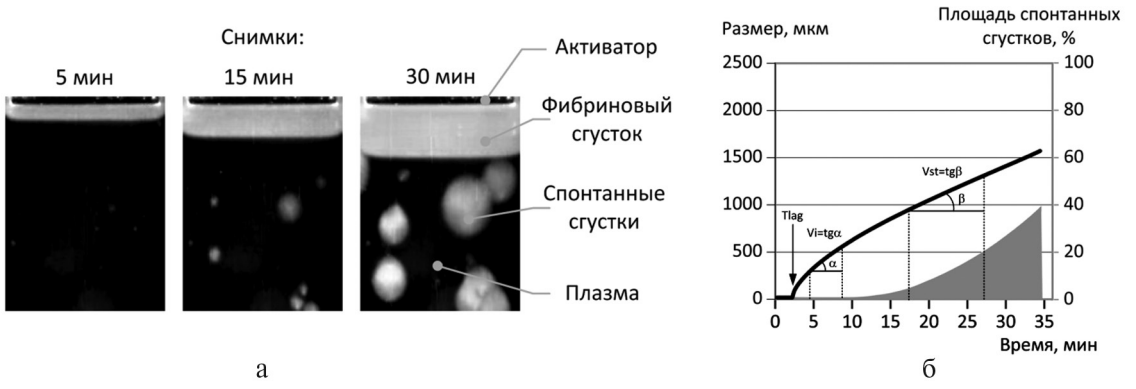

Рис. 2. **Фотографии роста фибринового сгустка (а) и зависимость размера фибринового сгустка и площади спонтанных сгустков под кривой от времени (б).**

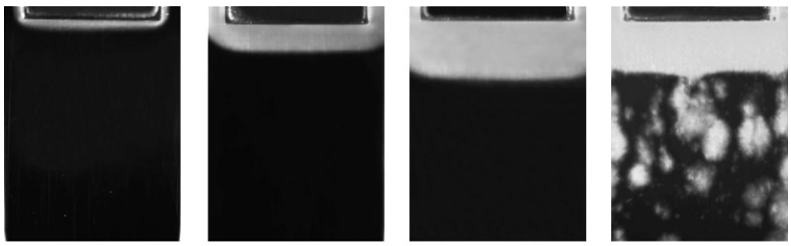

Рис. 3. **Фотографии фибринового сгустка, полученные на 30-й минуте исследования тромбодинамики, характерные для различных состояний системы свертывания.**

а — гипокоагуляция (гемофилия, эффект антикоагулянтов); б — норма (здоровый донор); в — гиперкоагуляция (сепсис, послеоперационная гиперкоагуляция); г — выраженная гиперкоагуляция (гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома).

перкоагуляционной) фазе ДВС-синдрома, и обусловливается наличием в образце плазмы собственных прокоагулянтных компонентов — микровезикул, активных факторов свертывания, следов тканевого фактора и др.

На основе полученных изображений специальное программное обеспечение регистратора тромбодинамики автоматически строит зависимость размера сгустка от времени **(рис. 2)** и рассчитывает численные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка и спонтанного тромбообразования.

Основными параметрами тромбодинамики являются скорость роста сгустка и время появления спонтанных сгустков. Скорость роста сгустка (V, мкм/мин) характеризует фазу распространения свертывания и является чувствительным параметром к состоянию внутреннего пути свертывания, концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина и концентрации микровезикул в плазме крови. Скорость роста сгустка также служит удобным инструментом для подбора и контроля антикоагулянтной терапии гепаринами.

Время появления спонтанных сгустков (Tsp, мин) также является крайне важным параметром. В норме спонтанные сгустки отсутствуют, и время появления спонтанных сгустков не определяется. Появление и укорочение данного параметра свидетельствуют о выраженном гиперкоагуляционном состоянии гемостаза и могут указывать на высокий риск развития тромбоза.

При проведении теста тромбодинамики определяется также ряд дополнительных параметров: Tlag, мин (время задержки роста сгустка, характеризующее начальную фазу свертывания), Vi, мкм/мин (начальная скорость роста сгустка, также характеризующая фазу инициации свертывания), CS, мкм (размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором — интегральный показатель работы плазменного звена гемостаза) и D, усл. ед. (плотность сгустка, характеризующая плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру).

Одной из отличительных особенностей теста тромбодинамики является возможность визуального наблюдения за процессом роста фибринового сгустка в пространстве. Записанное видео роста сгустка позволяет получить наглядную информацию о состоянии системы свертывания **(рис. 3)**.

В **таблице** приведены примеры результатов тромбодинамики при анализе проб, отражающих состояние гипо-, нормо- и гиперкоагуляции.

По результатам мультицентровых исследований на образцах плазмы, полученных от здоровых добровольцев различного пола и возраста, были определены диапазоны

Значение параметров тромбодинамики при анализе проб, характерных для состояний гипо-, нормо- и гиперкоагуляции

Пример причин изменения гемостаза	Гемофилия, эффекты антикоагулянтов (гипокоагуляция)	Здоровый донор (норма)	Сепсис, послеоперационная гиперкоагуляция (гиперкоагуляция)	Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома (выраженная гиперкоагуляция)
Скорость роста сгустка V, мкм/мин	8	25 [20—29]	40	35
Размер сгустка CS, мкм	400	1000 [800—1200]	2000	1500
Время появления спонтанных сгустков Tsp, мин	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	15

Примечание. В квадратных скобках приведены диапазоны нормальных значений для здоровых добровольцев.

нормальных значений параметров тромбодинамики [19]. Определение референсных диапазонов параметров тромбодинамики для беременных женщин в различные сроки гестации является отдельной задачей.

В настоящее время метод тромбодинамики зарекомендовал себя как эффективный тест для оценки гемостаза при различных нарушениях свертывающей системы крови. Метод продемонстрировал хорошее соответствие клиническим ожиданиям при оценке эффектов низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) и состояния гиперкоагуляции у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [21, 22]. В работе Н. Сошитовой и соавт. [23] было показано, что тромбодинамика является чувствительным тестом активации системы свертывания крови при сепсисе, причем метод продемонстрировал более раннюю предсказательную способность по сравнению с D-димером. У пациентов с тромбозом глубоких вен с помощью теста тромбодинамики может быть выделена группа с повышенным риском рецидива тромбоза [24]. В работе Е. Липец и соавт. [25] с помощью метода тромбодинамики был исследован механизм спонтанного образования сгустков, возникающих в объеме плазмы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и гематологическими заболеваниями. Метод тромбодинамики доказал свою чувствительность также к гипокоагуляционным изменениям при терапии нефракционированным и низкомолекулярным гепаринами, варфарином [19], а также при гемофилиях А и В [26, 27]. В 2013 г. тест тромбодинамики вошел в рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. В 2015 г. Первым МГМУ им. И.М. Сеченова под ред. д.м.н., проф. А.М. Шулутко были выпущены учебно-методические рекомендации «Применение теста тромбодинамики для оценки системы гемостаза» [19].

Беременность часто сопровождается возникновением дисбаланса в системе гемостаза: активацией системы свертывания с одновременным подавлением системы фибринолиза и природных антикоагулянтных механизмов. Это состояние, с одной стороны, является физиологическим и препятствует развитию кровотечения во время родов, но, с другой, грозит развитием ВТЭО, что приводит к необходимости контролировать состояние системы свертывания крови на всем протяжении беременности и в послеродовом периоде. Рутинная панель тестов гемостаза характеризует состояние лишь отдельных блоков системы свертывания и не позволяет определить истинное интегральное состояние гемостаза. ТЭГ/ТЭМ и ТГТ применяются для оценки общего состояния свертывающей системы крови при беременности, но они не учитывают пространственно-неоднородные аспекты устройства системы свертывания крови и могут быть недостаточно чувствительными к нарушениям в тонких механизмах гемостаза.

Таким образом, тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика) представляется одним из наиболее перспективных методов оценки интегрального состояния свертывающей системы при ведении беременности, проведении ЭКО, при осложненных родах и для контроля состояния гемостаза в послеродовой период. Данная статья является первой из серии статей, посвященных возможностям метода тромбодинамики в решении проблем оценки состояния гемостаза в акушерстве и гинекологии. Авторы убеждены, что тест тромбодинамики может стать исключительно полезным методом точной и своевременной оценки состояния гемостаза во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis research*. 2004; 114: 409—414.
2. Marshall AL. *Postgraduate Medicine*. 2014; 126: 7: 25—34.
3. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 204—210.
4. Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. *Acta Medica Croatica*. 2009; 63: 4: 297—305.
5. Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (editors). *Haemostasis and Thrombosis* (3rd ed.). Churchill Livingstone: Edinburgh. 1994; 987—1015.
6. James AH, Rhee E, Thames B, Philipp CS. Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2014; 134: 648—651.
7. Lefkowitz JB, Clarke SH, Barbour LA. Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996; 175: 657—660.
8. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 4: 718—727.
9. Luddington R J. Thrombelastography/ thromboelastometry. *Clinical and Laboratory Hematology*. 2005; 27: 81—90.

10. Ganter M, Hofer CH. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesthesia and Analgesia*. 2008; 106: 1366—1375.

11. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Brit J Haemat*. 2006; 4: 83—89.

12. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *Brit J Obstet Gynaec*. 2009; 116: 1585—1592.

13. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss EC, Schlembach D, Lang U, Gallistl S, Muntean W. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008: 99: 331—337.

14. Chowdary P, Adamidou D, Riddell A, Aghighi S, Griffioen A, Priest P, Moghadam L, Kelaher N, Huq FY, Kadir RA, Tuddenham EG, Gatt A. Thrombin generation assay identifies individual variability in responses to low molecular weight heparin in pregnancy: implications for anticoagulant monitoring. *Brit J Haemat*. 2015; 168: 5: 719—727.

15. Rossetto V, Spiezia L, Dabrilli P, Gavasso S, Simioni P. Effect on thrombin generation of the 'in vitro' addition of low-dose LMWH to plasma of healthy pregnant and nonpregnant women. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012; 18: 331—333.

16. Othman M, Falcon BJ, Kadir R. Global haemostasis in pregnancy: are we using thrombelastography to its full potential? *Semin Thromb Haemost*. 2010; 36: 738—745.

17. Klein SM, Slaughter TF, Vail PT, Ginsberg B, Ej-Moalem HE, Alexander R. Thrombelastography as a perioperative measure of anticoagulation resulting from low molecular weight heparin:a comparison with anti-Xa concentrations. *Anesthesia and Analgesia*. 2000; 91: 1091—1095.

18. Bolte AC, Hermans FJ, Van Rheenen-Flach LE. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertension*. 2015; 5: 1: 114—115.

19. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Верхоломова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Карамзин С.С., Крылов А.Ю., Момот А.П., Парунов Л.А., Полетаев А.В., Полохов Д.М., Серебрийский И.И., Синауридзе И.А., Ступин Е.И., Тараненко В.А., Черняков А.В., Шулутко Е.М. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: Учебное пособие. Под ред. Шулутко А.М., Москва. 2014; 85. Ataullakhanov F.I., Balandina A.N., Vardanyan D.M., Verkholomova F.Yu., Vuimo T.A., Karamzin S.S., Krylov A.Yu., Momot A.P., Parunov L.A., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Serebriiskii I.I., Sinauridze I.A., Stupin E.I., Taranenko V.A., Chernyakov A.V., Shulutko E.M. [Application of the thrombodynamic test for evaluation the state of the haemostatic system]. *Uchebnoe posobie*. Moscow 2014; 85. (In Russ.).

20. ГОСТ Р 53079.4-2008. Национальный стандарт Российской Федерации технологии лабораторного клинического обеспечения качества лабораторных клинических исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа, Москва. 2009; 1—8. GOST R 53079.4-2008. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii [National standard of the Russian Federation of the technology of the laboratory practice: clinical ensuring of the quality of the clinical laboratory tests. Part 4. Rules of arrangement of preanalytic stage]. Chast' 4. Pravila vedeniya preanaliticheskogo etapa. Moscow 2009; 1—8. (In Russ).

21. Poletaev A, Balandina A, Rabotinskiy S, Orel E, Ataullakhanov F, Shulutko E. A global haemostasis assays in laboratory monitoring of low molecular weight heparin treatment in patients after surgery. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2013 (http://www.eventure-online.com/eventure/public/publicAbstractView.form?id=216010&congressId=6839).

22. Serebriyskii I, Taranenko I, Vuimo T, Surov S, Ovsepyan R, Ataullakhanov F, Momot A. Time-and space-resolved imaging of coagulation as a method for monitoring the effectiveness of LMWH therapy after total hip replacement. International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2013; (http://www.eventure-online.com/eventure/public/publicAbstractView.form?id=218101&congressId=6839).

23. Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagulion and Fibrinolysis*. 2012; 23: 498—507.

24. Сошитова Н, Верхоломова Ф, Манукян И, Крылов А, Шулутко А, Атауллаханов Ф, Серебрийский И. Выделение группы риска прогрессирования рецидива у больных со спонтанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на терапии варфарином. Московский хирургический журнал. 2013; 5: 33. [Soshitova N, Verkholomova F., Manukyan I., Krylov A., Shulutko E, Ataullakhanov F, Serebriiskii I. Determination of the risk group of progressing or relapse in patients with spontaneons deep vein's thrombosis of lower extremities during warfarin treatment. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*. 2013; 5: 33. (In Russ.)].

25. Lipets E, Vlasova O, Urnova E, Margolin O, Solov'eva A, Ostapushchenko O, Andersen J, Ataullakhanov F, Panteleev M. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of haematology and cardiologic patients. *PLoS One*. 2014; 31: 9: 1.

26. Ataullakhanov FI. Dashkevich NM, Negrier C, Panteleev MA. Factor XI and traveling waves: the key to understanding coagulation in hemophilia? *Expert Review of Haematology*. 2013; 6: 2: 111—113.

27. Ovanesov MV, Krasotkina JV, Ul'yanova LI, Abushinova KV, Plyushch OP, Domogatskii SP, Vorob'ev AI, Ataullakhanov FI. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth. *Biochimica et Biophysics Acta*. 2002; 1572: 45—57.