

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ И РАДИАЦИОННОЙ
МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ А.М. НИКИФОРОВА"
МИНИСТЕРСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ И
ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

На правах рукописи

**СТАРЦЕВА
ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА**

**ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ПЛАЗМЕННОГО
ГЕМОСТАЗА НА ОСНОВЕ МЕТОДА ТРОМБОДИНАМИКИ В
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
заслуженный деятель науки РФ
Вавилова Татьяна Владимировна

Санкт-Петербург - 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ ИЗУЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В КЛИНИКЕ: ИСТОРИЯ, СТАНДАРТЫ, ПРАКТИКА, ПЕРСПЕКТИВЫ	
1.1. Эволюция исследования системы плазменного гемостаза	19
1.2. Современное состояние оценки системы плазменного гемостаза в клинической практике	25
1.3. Методы исследования плазменного гемостаза	28
1.4. История возникновения и развития метода тромбодинамики: от концепции к применению в клинике	36
1.5. Возможности лабораторных методов в диагностике гиперкоагуляционных состояний	41
1.6. Лабораторный мониторинг антитромботической терапии	46
1.7. Метод тромбодинамики в оценке состояния плазменного гемостаза в клинике	50
1.8. Метод тромбодинамики в оценке мониторинга и эффективности антикоагулянтной терапии	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	68
2.1. Характеристика объектов исследования	68
2.1.1 Характеристика экспериментальной части исследования	68
2.1.2. Характеристика клинической части исследования	72
2.2. Оборудование	75
2.3. Методы лабораторной диагностики	76
2.3.1. Проведение исследования методом тромбодинамики	76
2.3.2. Определение концентрации D-димера	78
2.3.3. Определение концентрации фактора Виллебранда	79

2.3.4. Определение концентрации фактора VIII	79
2.3.5. Определение анти-Ха активности хромогенным методом	80
2.3.6. Определение концентрации антитромбина	80
2.3.7. Определение концентрации альфа-2-антиплазмина	81
2.3.8. Определение концентрации плазминогена	81
2.3.9. Определение концентрации фибриногена	82
2.3.10. Определение XII-а зависимого фибринолиза	82
2.3.11. Исследование агрегационной способности тромбоцитов.	83
2.4. Статистические методы обработки данных	83
2.5. Систематический анализ публикаций	84
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ МЕТОДА ТРОМБОДИНАМИКИ В ЛАБОРАТОРИИ	86
3.1. Преаналитический этап: алгоритм взятия, транспортировки и пробоподготовки образцов крови в лаборатории, принципы проведения исследования	87
3.2. Аналитические характеристики метода тромбодинамики.	93
3.3. Проведение контроля качества с помощью коммерческих пулированных плазм	97
3.4. Соответствие референтных интервалов параметров теста тромбодинамики референтному диапазону производителя	100
3.5. Валидация теста тромбодинамики для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами в сравнении с определением анти-Ха активности	102
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	115
4.1. Аналитический обзор публикаций	115
4.2. База данных параметров системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики и традиционных лабораторных методов	117

для оценки состояния тромботической готовности и мониторинга антитромботической терапии у пациентов различного профиля	
ГЛАВА 5. ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА ТРОМБОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	122
5.1. Оценка тромботической готовности у пациентов с болезнями системы кровообращения	122
5.2 Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин, принимающих гормональную терапию	130
ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ СПОСОБНОСТЬ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ	146
6.1 Чувствительность теста тромбодинамики к применению фармакологической терапии.	146
6.2. Анализ клинических исходов	160
Практика применения метода тромбодинамики в клиниках ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России	174
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	176
ВЫВОДЫ	186
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	188
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	191
ПРИЛОЖЕНИЕ	193
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	212

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тромбозы и массивные кровотечения занимают более половины причин нарушений системы кровообращения, которые определяют около 60% летальных исходов при самых различных патологиях и травмах. Такая высокая летальность вследствие тромбозов/кровотечений связана с пробелами в понимании механизмов работы системы свертывания [10]. Свертывающая система – одна из наиболее проблемных физиологических систем организма. В последние годы наблюдается большой прогресс в исследовании механизмов свертывания. Это ведет к пересмотру базовых представлений о том, как происходит формирование тромба и остановка кровотечения. Вслед за этим возникает необходимость пересмотра диагностических и терапевтических подходов, используемых в клиничко-лабораторной практике [112]. Во многом это объясняется тем, что традиционные лабораторные тесты свертывания крови недостаточно чувствительны к гиперкоагуляции и их сложно использовать для оценки риска развития тромботических событий, которые сопровождают или являются причиной широкого круга патологических и физиологических состояний, таких как атеросклероз, инфаркт, инсульт, сепсис, состояние после травмы, хирургической операции. Остаются нерешенными вопросы лабораторной идентификации пациентов с риском тромбоза и проблемы индивидуального подбора и коррекции доз антитромботических препаратов у конкретного пациента [92].

В современной лабораторной диагностике при исследовании системы гемостаза используются два вида тестов - точечные и интегральные. В число точечных тестов входят скрининговые, ежедневно используемые тесты такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, D-димер, а также дополнительные исследования – антитромбин, протеин С и S, концентрация и активность факторов свертывания крови [52]. Данные тесты фиксируют изменения

активности/концентрации отдельных факторов свертывания, но при этом не позволяют судить, насколько эти локальные изменения повлияли на общую способность плазмы к образованию сгустка. Данные тесты отражают только начальную часть процесса образования тромбина, что составляет не более 5% от общего потенциала генерированного тромбина [28]. Измерение заканчивается в тот момент, когда в реакционной кювете появляются первые нити фибрина.

Еще одним важным недостатком локальных тестов является их низкая чувствительность к состоянию гиперкоагуляции. Возможным решением этой проблемы является использование интегральных тестов, которые *in vitro* имитируют большинство физиологических процессов, протекающих в организме одновременно в процессе остановки кровотечения с большей точностью, позволяя оценить потенциал системы гемостаза в целом.

Существующие интегральные тесты могут оценить риск тромбоза при различных патологиях и стать важным инструментом в диагностике гиперкоагуляции. Однако существуют серьезные проблемы, осложняющие использование интегральных тестов. В тестах тромбодинамика и тесте генерации тромбина используется плазма, свободная от тромбоцитов, а не цельная кровь, что не позволяет оценить работу всех факторов, участвующих в процессе образования сгустка. Имеющийся в настоящее время недостаток стандартизации препятствует их широкому применению. Также на сегодняшний день отсутствует контроль качества данных тестов, но в этом направлении ведется последний этап внедрения пулированных контрольных плазм. Различные тесты и их модификации различаются по чувствительности и специфичности для каждого патологического состояния, так как они основаны на разных методах и используют различные типы образцов и реагентов, влияющих на кинетическую реакцию.

Таким образом, на сегодняшний день представляется актуальным дальнейшее изучение информативности интегральной оценки состояния

системы гемостаза с помощью метода тромбодинамики с целью минимизации лабораторных ошибок для улучшения прогноза тромботических осложнений и подбора индивидуальной антитромботической терапии.

Степень разработанности темы исследования

Непрерывное развитие науки и технологий предлагает новые методы и устройства по изучению биологических объектов. В настоящее время разрабатываются новые тесты анализа системы плазменного гемостаза, которые в совокупности с достижениями в области цифровых технологий позволяют клиницистам получать достоверную информацию о состоянии системы гемостаза пациентов, которая ранее не была доступна.

Достижения в области биологии, медицины, биохимии, иммунологии, молекулярно-генетические исследования позволили взглянуть на проблему геморрагических осложнений и тромбофилий не только с описательной стороны, но и «изнутри». Если диагностика редко встречающихся врожденных наследственных нарушений системы свертывания крови является преимуществом специализированных центров, то те приобретенные нарушения системы гемостаза, которые проявляются венозными и артериальными тромбозами, геморрагиями и ДВС-синдромом встречаются в повседневной врачебной практике многопрофильных стационаров и амбулаторном звене [28]. Проблема эффективной диагностики нарушений гемостаза является очень актуальной, так как данные нарушения служат прямой или косвенной причиной подавляющего большинства летальных исходов.

Метод тромбодинамики – новая стратегия исследования свертываемости крови, который разрабатывался и использовался в качестве исследовательского инструмента почти двадцать лет командой российских ученых под руководством Ф.И.Атауллаханова на базе Гематологического научного центра РАМН [112]. В настоящее время метод тромбодинамики включен в Номенклатуру медицинских услуг согласно Приказу МЗ РФ от

13.10.2017г. №804 под кодом А12.05.016.004 – тромбофотометрия динамическая и разрешен к применению в клинической практике на территории Российской Федерации, тест входит в клинические рекомендации по акушерству и гинекологии.

Первые экспериментальные работы, рассматривающие свертывание крови как пространственный неоднородный процесс, были опубликованы в 1995-1998 гг. [11]. Усовершенствование технологии создания активаторов и измерительной установки, которые привели к стабильности и воспроизводимости аналитических характеристик позволили провести более масштабные исследования не только в экспериментальных моделях, но и в реальной клинической практике [112].

С помощью этого метода, возможно, проводить максимально раннюю диагностику нарушений в системе гемостаза для оказания своевременной и адекватной помощи в целях лечения и предупреждения клинических проявлений кровоточивости или тромбоза у пациентов с нарушениями в системе гемостаза.

Данный метод представляет собой попытку интегрального подхода к характеристике работы свертывающей системы. Не анализируя отдельные факторы свертывающей системы, он характеризует конечный этап всего каскада - процесс превращения фибриногена в фибрин и образование фибринового сгустка.

Рутинные или скрининговые показатели состояния плазменного гемостаза не позволяют оценивать гиперкоагуляционные сдвиги гемостаза, риски тромбозных осложнений и применять персонализированные программы антикоагулянтной терапии [168]. Выявление чувствительности интегральных тестов к развитию гиперкоагуляции инициировало интерес к этим методам как инструменту прогнозирования тромботических событий, в том числе и на фоне анти тромботической терапии [92-93].

Помимо регистрации состояния тромботической готовности в группах высокого риска развития тромбозов, ряд исследований показал предиктивную способность метода в отношении тромботических событий [95].

Количество публикаций, посвященных определению диагностической и клинической значимости теста тромбодинамики, показывает большое разнообразие клинических ситуаций, требующих достоверной оценки состояния системы гемостаза с целью прогноза тромботических осложнений и подбора индивидуальной антитромботической терапии. Результаты проведенных исследований авторов в целом подтверждают способность теста тромбодинамики регистрировать гиперкоагуляционные сдвиги в системе плазменного гемостаза и его чувствительность к антикоагулянтной терапии [16, 32, 34, 53, 55, 67]. При этом внедрение теста тромбодинамики в реальной клинической практике ограничено в связи с некоторыми факторами преаналитического этапа исследования, неопределенностью аналитических характеристик метода, отсутствием рекомендаций по интерпретации результатов теста и пороговых значений для принятия клинических решений.

Малочисленность групп обследованных пациентов в большинстве опубликованных статей не позволяет сделать уверенные выводы в отношении практического использования теста в той или иной клинической ситуации. Многолетний опыт использования теста тромбодинамики в научных программах и в клинике, понимание проблем его внедрения в лабораторную и клиническую практику послужили основанием для проведения данного исследования и формирования научного обоснования пригодности теста тромбодинамики для использования в клинических целях как для принятия клинических решений на уровне практикующего врача, так и для экспертов по подготовке клинических рекомендаций.

Цель исследования

Определить принципы и критерии оценки системы плазменного гемостаза в клинической практике на основе интегрального теста тромбодинамики

Для достижения указанной цели поставлены и последовательно решены следующие задачи:

1. Провести систематический обзор литературы без мета-анализа, посвященной изучению возможностей метода тромбодинамики в диагностике гиперкоагуляционных состояний у пациентов с различными заболеваниями и в мониторинге антитромботической терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

2. Определить принципы проведения преаналитического этапа и аналитические характеристики для метода тромбодинамики.

3. Провести валидацию теста тромбодинамики для оценки действия низкомолекулярных гепаринов в сравнении с методом определения антиХа-активности.

4. Создать базу данных результатов оценки системы плазменного гемостаза с использованием теста тромбодинамики и традиционных лабораторных методов у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профилей.

5. Оценить информативность метода тромбодинамики у пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений и сформировать предложения по его применению в клинической практике, в том числе, в наблюдении за женщинами, принимающими комбинированные эстроген-гестаген содержащие препараты (гормональную контрацепцию и менопаузальную гормональную терапию).

6. Определить значение теста тромбодинамики для персонализированных подходов к назначению и оценке эффективности антитромботической терапии.

7. Сформулировать принципы и критерии использования теста тромбодинамики и разработать методические рекомендации по его применению в клинической практике.

Научная новизна

Впервые проведено многолетнее (с 2017 по 2024 гг.) экспериментальное и клиническое исследование на единой методической базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России по определению принципов и критериев оценки системы гемостаза в клинической практике на основе интегрального теста тромбодинамики.

Впервые, на основе систематизированного анализа клинических и лабораторных данных, с учетом преаналитических и аналитических характеристик, сформированы принципы диагностики состояния гиперкоагуляции и мониторинга антитромботической терапии у пациентов многопрофильного стационара с использованием метода тромбодинамики

Впервые проведены клиническая верификация метода тромбодинамики с доказательством его соответствия установленным требованиям, исследования по разработке референтных интервалов, оценке влияния на результаты исследования условий транспортировки и глубокой заморозки.

Впервые сформирован алгоритм проведения внутреннего контроля качества с помощью коммерческих пулированных плазм.

Получены новые данные о чувствительности метода тромбодинамики к различным вариантам фармакологической терапии.

Полученные данные позволяют оптимизировать диагностику состояния гиперкоагуляции и мониторинг проводимой антикоагулянтной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования позволяют рекомендовать внедрение интегральной оценки состояния плазменного гемостаза методом тромбодинамики в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений.

Проведена оценка прогностической ценности параметра V (скорость формирования сгустка) теста тромбодинамики у пациентов с факторами риска тромбоза без антитромботической терапии; а также, получающих лечебные и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов; пероральные антикоагулянты; антиагреганты; глюкокортикостероиды; включая женщин, принимающих комбинированные эстроген-гестаген содержащие препараты с целью контрацепции, лечебной коррекции и в качестве менопаузальной гормональной терапии.

На основании полученных результатов сформированы методические рекомендации, предназначенные для специалистов клинической лабораторной диагностики и врачей различных клинических специальностей, чья профессиональная деятельность связана с необходимостью оценки состояния плазменного гемостаза и действия антитромботической терапии.

Методология и методы исследования

Методология настоящего исследования спланирована согласно поставленным задачам. Методологическая основа данной диссертационной работы представляет последовательное применение научных методов исследования, а именно, систематический обзор без мета-анализа, проводимый в соответствии со строгой методологией, позволяющей уменьшить вероятность систематической ошибки, касающейся вопросов изучения и состояния тромботической готовности у пациентов, мониторинга антитромботической терапии, сбор и анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Дизайн исследования – экспериментальное и описательное исследование со смешанной (ретроспективной и проспективной когортой).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Систематический обзор литературы без мета-анализа, посвященный определению диагностической информативности теста тромбодинамики, показал многообразие клинических ситуаций, при которых требуется интегральная оценка состояния плазменного гемостаза; возможности метода в прогнозе тромботических событий и контроля за применением антикоагулянтных препаратов. При этом малочисленность групп обследуемых пациентов, отсутствие сведений о влиянии факторов преаналитического этапа на результаты исследования, аналитической надежности метода, контроле качества исследований, диагностической значимости отдельных параметров теста затрудняет его внедрение в клиническую практику.

2. Интегральный метод тромбодинамики в рутинной лабораторной практике демонстрирует аналитические характеристики (чувствительность и воспроизводимость), приемлемые для клинического использования при условии строгого соблюдения всех процедур преаналитического этапа. Для проведения внутрилабораторного контроля качества теста тромбодинамики пригодны коммерческие пулированные плазмы. Тест тромбодинамики валидирован относительно рекомендованного метода определения анти-Ха активности для оценки действия низкомолекулярных гепаринов.

3. Тест тромбодинамики является методом выбора при необходимости выявления состояния гиперкоагуляции у пациентов с индивидуальными факторами риска развития тромботических событий. Тест высоко чувствителен к действию антитромботической терапии. Результат исследования зависит от типа используемого препарата, механизма его действия и используемой дозы.

4. Тест тромбодинамики может являться дополнительным методом оценки системы гемостаза в сложных клинических ситуациях с разнонаправленными сдвигами в системе гемостаза и для динамического наблюдения за больными с факторами тромботического риска. Установлены критерии прогностической ценности параметра V (скорость формирования сгустка) теста тромбодинамики для оценки риска тромботических осложнений.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования обусловлена тщательным выбором и характеристикой объектов исследования, большим количеством экспериментальных данных, полученных на современном оборудовании, и детальным анализом результатов, в том числе, с использованием обоснованных методов статистической обработки.

Научные положения, результаты работы, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном клиническом и экспериментальном материале. Было выполнено 9 500 исследований интегральным методом тромбодинамики и 3500 точечных тестов, проанализировано 2500 историй болезни пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении.

В работе использовались современные лабораторные методы обследования пациентов, для оценки информативности изучаемого теста проведена валидация относительно «золотого стандарта» определения анти-Ха активности, а также, модельные эксперименты. Для статического анализа использованы методы вариационной статистики, корреляционный и ROC-анализ с применением статистического пакета программ Microsoft Excel 2016 для Windows и Statistica 10.0 («StatSoft», США) (лицензия АХА009К287210FAACD-B).

Апробация результатов диссертационной работы

Все результаты исследования представлены и обсуждены на научных конференциях с участием специалистов и опубликованы в рецензируемых российских и зарубежных изданиях. Материалы диссертации представлены и обсуждены на 2-ом заседании Национального общества нейросонологии и церебральной гемодинамики 16-17 декабря 2016 года Санкт-Петербург, Международном научном конгрессе «Многопрофильная клиника XXI века инновации в медицине», VI научно-практической конференции интегративная неврология «Нейрогенерация и десинхроноз» (11 июня 2019, 2021 г Санкт-Петербург, VI Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция» 2-4 июня 2022 года г.Санкт-Петербург, XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 7-10 сентября 2022 года г.Сочи, IX Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 16-18 февраля 2023 года Санкт-Петербург, XXVIII Всероссийской научно-практической конференции «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической практики» 20-22 марта 2023 года г. Москва, VII Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз, репродукция и женское здоровье» 1-2 июня 2023 г.Санкт-Петербург, XIV конференции «Микроциркуляция и гемореология» 9-11 июля, г. Ярославль, Форуме антикоагулянтной терапии 7-8 сентября 2023 года г.Москва, Научно-практической конференции «Гемореология, Гемостаз, сосудистая биология» 2-3 ноября 2023года г.Санкт-Петербург, VII Петербургский инновационном медицинском форуме симпозиум «Лабораторная диагностика: возможность анализа big data» 14 мая 2024 Санкт-Петербург, на симпозиуме компании «Гемакор» 3 октября 2024 года Москва, Междисциплинарной-научно-практической конференции «Гемореология, гемостаз, сосудистая биология» 31 октября-1 ноября 2024 года Санкт-Петербург, III городской научно-практической конференции с

международным участием «Совершенствование организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» 27-28 марта 2025 года Санкт-Петербург, VIII Петербургском медицинском инновационном форуме с международным участием 15-17 мая 2025 года Санкт-Петербург.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач, а также методов их решения. Лично автором проведен анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы. Соискатель непосредственно участвовал в выполнении всех этапов диссертационного исследования, включая выбор групп пациентов, определение объема лабораторного обследования, получение, анализ и интерпретацию результатов, планирование и проведение экспериментов, обобщение полученных результатов. Статистическая обработка данных для научных публикаций и представления их с целью докладов на конгрессах, конференциях и семинарах выполнены лично соискателем. Лабораторные исследования выполнены автором лично и при участии сотрудников отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России. Лично автором осуществлена оптимизация и внедрение данных метода тромбодинамики в рутинную практику работы лаборатории клинической химии.

Реализация и внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования включены: в учебно-методическое пособие «Профилактика гиперкоагуляционных нарушений и цереброваскулярных заболеваний у сотрудников МЧС со сменным характером труда» (2019); в учебно-методическое пособие «Диагностика и профилактика гиперкоагуляционных нарушений у сотрудников МЧС России с болезнями системы кровообращения» (2019 год); в методические рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений гемостаза у сотрудников МЧС России с

цереброваскулярными заболеваниями» (2020 год); в методические рекомендации «Исследование тромбодинамики в венозной крови—интегральный метод оценки состояния системы гемостаза: основы обеспечения контроля качества и применение в клинической практике» (2025 год) .

Результаты работы внедрены и применяются в лечебно-практической работе ФГБУ ВЦЭРМ им.А.М.Никифорова МЧС России г. Санкт-Петербурга, ГБУЗ «Родильный дом №6 им.проф. В.Ф.Снегирева» г.Санкт-Петербурга, ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1» г.Владивостока, ГБУ РО КДЦ «Здоровье» г.Ростов-на-Дону.

В работе использованы результаты, полученные в ходе выполнения НИР согласно плану научно-технической деятельности МЧС России, «Современные лабораторные технологии в оценке состояния здоровья руководящего состава МЧС России в период углубленного медицинского обследования» 2017 , «Разработка мер профилактики гиперкоагуляционных нарушений и цереброваскулярных заболеваний у сотрудников МЧС России со сменным характером труда» 2018 г., «Обоснование клинико-лабораторного алгоритма диагностики метаболического синдрома у пострадавших в радиационных авариях в отдаленном периоде с использованием новых медицинских технологий» 2019 г., «Клинико-лабораторные критерии нарушений обмена веществ в донологической диагностике заболеваний болезней системы кровообращения у сотрудников МЧС России» 2021 г.

Зарегистрирована база данных результатов оценки системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики и традиционных лабораторных методов у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля (свидетельство о регистрации №2025621571 от 07.04.2025).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, а конкретно пунктам 1, 2, 4, 8 области исследования паспорта специальности.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 32 печатные работы, включая 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки).

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 54 рисунками. Список литературы включает в себя 270 источников, из которых 179 отечественных и 91 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ ИЗУЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В КЛИНИКЕ: ИСТОРИЯ, СТАНДАРТЫ, ПРАКТИКА, ПЕРСПЕКТИВЫ

1.1. Эволюция исследования системы плазменного гемостаза

Современную фундаментальную медицину невозможно представить без обращения к историческим традициям мировой и отечественной физиологии, становление которой происходило в XVII-XVIII веках. В это время считалось, что кровотечение останавливается вследствие соприкосновения крови с воздухом, и объяснялось тем, что кровь остывает вне сосудистого пространства, а снижение температуры приводит к свертыванию крови [240]. Научное понимание основных законов кровообращения и решающий вклад в развитие физиологии принадлежит английскому врачу и анатому Уильяму Харви, который еще в 1628 году описал движение крови по сосудам в своей книге «Anatomical Studies on the Motion of the Heart and Blood». Основные аспекты его концепции движения крови были освещены в работе авторов [123]. Позднее голландский натуралист Антони ван Левенгук путем обработки оптических стекол и последующей комбинации линз добился увеличения в 250–300 раз. Фактически он изобрел один из первых микроскопов, позволивших совершить большие открытия в биологии и гистологии. Левенгук обнаружил, что кровь является не однородной жидкостью, а представляет собой «жизненный поток», в котором движутся миллионы мельчайших частиц. К сожалению, развитие науки и техники второй половины XVII – начала XVIII века еще не позволяло ученым сделать вывод о функции этих частиц. Микроскоп той эпохи не давал возможности выявить в крови другие, не менее важные форменные элементы [19].

Впервые об открытии в крови тромбоцитов объявил французский ученый Альфред Франсуа Донне – это произошло в 1842 г. Однако четко

сформулировать происхождение и значение этих частиц он не сумел [91]. Как показали авторы обзора научной литературы по теме [157], с исторической точки зрения тромбоциты были детально описаны и изучены итальянским гистологом Джулио Бидзодзеро в 1882 году. Изучая образцы крови человека и животных, имея в своем распоряжении только световой микроскоп, он открыл существование тромбоцитов, первых компонентов крови и дал им название «кровяные пластинки», что прочно закрепилось в англоязычной литературе. [249].

В 1835 году врачом из Университета Глазго Эндрю Бьюкененом была выдвинута гипотеза о присутствии в крови специфического компонента, способного запускать процедуру свертывания – тканевого фактора. Основы современной ферментативной теории свертывания крови были заложены и сформулированы отечественным ученым, профессором Тартуского университета А.А. Шмидтом еще в конце прошлого столетия и опубликованы в работах в 1861-1895 годах [114]. Позже эта теория была дополнена немецким врачом Паулем Моравитцем, который в 1905 году объяснил феномен коагуляции, упоминая о необходимости присутствия четырех факторов: тромбокиназы, протромбина, фибриногена и ионов кальция [209]. Впоследствии эта концепция была доработана и получила новые обоснования. В истории науки за ней закрепилось название «теория Шмидта – Моравица». По сей день она не утратила актуальности, поскольку содержит в себе четыре основных конечных фактора реакции свертывания крови: фибриноген, протромбин, тромбопластин, кальций (так называемая четырехфакторная, или «классическая» модель гемостаза). Кальций служит катализатором превращения протромбина в тромбин, тромбин, в свою очередь, уже выступал «катализатором» превращения фибриногена в фибрин [201].

Именно эта теория легла в основу каскадной теории свертывания, применявшейся более полувека в качестве основной модели гемостаза. Ее

разработал в 1964 г. британский ученый Роберт Гвин Макфарлейн совместно с коллегами [227].

Каскадная модель представляет собой последовательную активацию различных факторов свертывания, приводящую к формированию фибринового сгустка. Первоначально считали, что активация плазменных факторов, большая часть которых была открыта в период с 1940-1950 годы, может осуществляться по двум путям – внутреннему и внешнему. Во внешней системе активация осуществляется особым мембранным белком – тканевым фактором, экспонируемым вместе с необходимыми фосфолипидами на поверхности внешних по отношению к крови тканей [189, 228].

Во внутренней системе активация происходит на фосфолипидах тромбоцитов и запускается факторами контактного комплекса (фактор XII, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, фактор XI) при соприкосновении крови с чужеродной поверхностью, что было показано в работе Adelson E. 1961 г и соавторов, которые считали, что сохранение крови в жидком состоянии, обусловлено несмачиваемостью внутренней стенки сосуда в организме вследствие чего, в крови не активирован контактный фактор [181,235].

В середине 60-х годов прошлого века Д.М. Зубаиров с коллегами в своих работах показали [64] что сосудистый эндотелий смачивается кровью, из этого следует то, что инициация свертывания крови не связана с чисто физическим явлением смачивания поверхности. Исследователи подвергли сомнению значение контактного суперкомплекса как элемента инициирования свертывания после того, как ими было установлено, что активация фактора XII происходит на многих отрицательно заряженных поверхностях. В дальнейшем это нашло свое подтверждение в исследованиях других ученых [269].

В процессе образования фибринового сгустка принимают участие 13 факторов свертывания, ионы кальция, фосфолипиды поверхностей клеточных

мембран, тканевой тромбопластин, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген. После образования гемостатической пробки для восстановления кровотока, происходит активация системы фибринолиза. Она включает в себя пламиноген, его активаторы и ингибиторы, активный фермент плазмин и его ингибиторы-антиплазины, а также фибрин, который является как субстратом, так и регулятором образования и действия пламина, что было показано в работах Г.В. Андреевко и соавторов в 1979-1981 гг. [5-6].

В 1980 авторами Nemerson было установлено, что внешний путь гемокоагуляции инициируется тканевым фактором – тканевым тромбопластином – липопротеидом прокоагулянтного действия, представленным в фибробластах, клетках гладкой мускулатуры и эндотелиальных клетках [234]. До того, как была определена ведущая роль этого белка различными методами по тромбопластической активности и активности фермента экто5'-нуклеотидазы было показано исследователями И.А. Андрушко 1967 и В.И. Кузнецовым в 1980 году распределение тканевого фактора в клетках и тканях [7]. В 1977 году Р. Зваал и соавт. [270] выдвинули гипотезу об инициировании свертывания фосфолипидами внутриклеточной поверхности плазматических мембран, соприкасающихся с кровью при повреждении клеток, далее это представление более детально было разработано Д.М. Зубаировым в 1977 году [63, 159] и в конечном итоге побудило автора обратиться к изучению структуры тканевого тромбопластина – конгломерата липопротеиновых комплексов в котором сохранены фрагменты клеточных мембран с бислоистой структурой [62].

Д. Монро с коллегами в 1997 представили данные о формировании комплекса ТФ-VIIa, который является протеолитически активным и вызывает в конечном итоге синтез тромбина, который активирует весь каскад факторов свертывания и тромбоциты, прикрепившиеся в месте повреждения [232].

Данная модель прекрасно объясняет процессы, происходящие *in vitro*, она кажется логичной и понятной, однако, она не может объяснить механизмы возникновения патологической системы свертывания, когда речь заходит о коагуляции *in vivo*, то есть о реальных тромбах.

То есть каскадная теория не отражает полную картину взаимодействия плазменных факторов свертывания в процессе свертывания крови и нуждается в пересмотре [158].

Вышеизложенные обстоятельства дали толчок к созданию клеточной теории гемостаза, в которой был бы представлен сложный процесс взаимодействия всех его звеньев. Кроме того, необходимо было найти ответы на вопросы, связанные с нарушениями свертывающей системы крови. Дискуссионным является вопрос о том, какое количество стадий входит в данную модель коагуляции. В первую очередь отсутствие однозначного мнения обусловлено тем, что не все исследователи включают в описание представленной теории механизмы, препятствующие дальнейшему распространению процесса тромбообразования, – так считают М. Хоффман и Д. Монро (2001) [209]. Изучению этой теории посвящено огромное количество работ, результаты которых обобщены в целом ряде монографий и руководств. [201, 197].

По мнению М.А.Пантелеева и Ф.И. Атауллаханова (2008), знание устройства системы не означает понимания его функционирования, что характерно иллюстрируется фактом несовершенства современных методов диагностики нарушения свертывания и их лечения [121].

Несмотря на многолетние исследования, многие аспекты работы системы гемостаза до сих пор остаются до конца не ясными. Известно, что в работе системы гемостаза участвует более 300 реакций. Выделены и охарактеризованы все факторы плазменного гемостаза, созданы реагенты, позволяющие измерить концентрацию/активность этих факторов, и написано

множество статей о том, как указанные факторы изменяют свою концентрацию или активность при различных патологиях.

Одним из ключевых направлений команды биофизиков под руководством Ф.И. Атауллаханова стало выявление механизмов, регулирующих инициацию гемостатического ответа, его распространения в пространстве и остановку. В начале 1990-х гг. на базе Гематологического центра РАМН они приступили к теоретическим исследованиям, которые впоследствии позволили сформулировать гипотезу, согласно которой плазма крови является активной средой нового типа, в которой могут генерироваться не только классические автоволны, но и автоволны с остановкой [12], а также разнообразные кольцевые структуры – стационарные неизотропные распределения веществ в пространстве [155].

Можно с уверенностью говорить о значительном прогрессе, произошедшем за последние два-три десятилетия в исследовании гемостаза и особенно в области изучения системы свертывания. В клиническую практику были внедрены новые технологии выявления первичных тромбофилий, маркеров эндотелиальной дисфункции, антифосфолипидных антител. Это дало возможность проводить своевременную диагностику и профилактику тромбозов и тромбогеморрагических осложнений [105, 248].

В современной клинической практике, большое значение принадлежит профилактике ТЭО и антитромботической терапии, эффективность и безопасность которой зависит от современных знаний о патогенезе развития тромбозов, их диагностики, а также знания фармакологии противотромботических препаратов. Без этих знаний невозможно оценить эффективность проводимой терапии и предотвратить крайне опасные для жизни геморрагические или тромботические осложнения противотромботической терапии [132].

1.2. Современное состояние оценки системы плазменного гемостаза в клинической практике и методы исследования

Первым лабораторным методом исследования системы гемостаза по праву можно считать свертываемость крови по Ли–Уайту, который был предложен в 1913 году R.I.Lee и P.D. White и его модификация используется в настоящее время [154].

В 1935 году американский врач и химик Арманд Квик описал метод определения протромбинового времени (ПВ), в 1953 году коллективом авторов предложен тест «активированное частичное тромбопластиновое время» (АЧТВ) для дифференцировки плазм пациентов с гемофилией от плазм здоровых пациентов. Внедрение комбинации тестов ПВ, АЧТВ и фибриногена по Клаусу в клиническую практику открыло возможности диагностики различных нарушений системы гемостаза и ознаменовало новую эру в истории изучения свертывания крови [199].

Главными инструментами для исследования гемостаза на протяжении долгого времени были игла и хронометр, а также зрение ученого. При этом содержание методов исследования системы гемостаза – в первую очередь оценка отдельных звеньев системы – оставалось неизменным [193].

Развитие научно-технического прогресса и появление новых теорий свертывания крови привели к возникновению новых способов изучения гемостаза, начиная от простейших (таких как, например, фиксация времени кровотечения) до прогрессивных методов, основанных на использовании высоких технологий [70].

К концу прошлого века стали наиболее востребованы автоматические коагулометры, способные одновременно исследовать до двухсот проб крови и отображать большое количество параметров. Выпуск первого полуавтоматического анализатора в 1980 году положил начало автоматизации исследований системы гемостаза. В конце 90-х широкое распространение получили хромогенные и иммунологические методы исследования гемостаза и

инсталляции первых автоматизированных приборов на базе клинко-диагностических лабораторий. [180,265].

Если исторически лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза формировалась в первую очередь как определение причин геморрагических осложнений, то в последнее время, как показала в своем исследовании Т.В. Вавилова, ситуация значительно изменилась. Лабораторные методы в этом направлении являются наиболее важными, так как они дают возможность выявить доклиническое нарушение системы свертывания, спрогнозировать развитие тромботических осложнений и таким образом уменьшить частоту наиболее распространенных причин смерти в современном обществе – тромбозов различной локализации [27]. Прогресс и поистине революционные преобразования в области биологии, медицины и техники в последние десятилетия, затрагивают сложный раздел работы врача-клинициста, как диагностика. По данным С.Г. Щербака, несмотря на широкое внедрение в практику инструментальных методов визуализации патологических изменений, лабораторная диагностика по-прежнему занимает лидирующие позиции, составляя по оценкам экспертов ВОЗ до 80% успеха диагностического поиска [75].

В настоящее время, несмотря на значимый прогресс, достигнутый в раскрытии тончайших механизмов физиологии и патологии гемостаза, проблема распознавания различных нарушений свертываемости крови по-прежнему остается актуальной, о чем свидетельствует ее активное обсуждение на страницах специализированных журналов, монографий, а также в ходе конференций и международных конгрессов по проблемам тромбоза и гемостаза.

Несмотря на то, что в современном мире появились нейронные сети, телемедицина, автоматические коагулометры, проблема диагностики системы гемостаза остается прежней – тесты разрознены, а для корректной интерпретации их результатов требуется высококвалифицированный

специалист. Еще в середине XX века ведущие гемостазиологи пытались найти метод, который дает возможность оценивать систему гемостаза «в целом». Научные достижения и технологии того времени позволили создать целую группу интегральных тестов. Лабораторная диагностика состояния системы гемостаза – один из важнейших факторов эффективности в вопросах лечения многих заболеваний и снижения смертности населения. В основе метода лежат понимание общебиологических закономерностей и представление о том, как функционирует система гемостаза и каким образом выбрать адекватные методы для их оценки [52].

В последние годы идет активное переосмысление представленных ранее механизмов свертывания крови и большой прогресс в исследовании этих механизмов, что ведет к значительному пересмотру базовых представлений о том, как происходит формирование тромбов и остановка кровотечений. Вследствие этого набор общепринятых методов, входящих в состав традиционной коагулограммы, оказался малочувствительным, особенно к гиперкоагуляционным состояниям [10].

Патогенетические механизмы тромбозов, кровотечений, причины летальных исходов при консервативных и хирургических методах лечения соматических заболеваний являются многофакторными и окончательно не изучены. В литературе имеется огромное количество противоречивых сведений о роли тромбоцитов, плазменных факторов свертывания крови и фибринолиза, ингибиторных механизмов в патогенезе кровотечений, много работ посвящено роли нарушений системы гемостаза при ИИ, ИМ, ВТЭ, ТЭЛА и ДВС-синдроме. Однако профилактика, прогноз, диагностика и лечение тромбгеморрагических осложнений, оценка эффективности антитромботической терапии до настоящего времени представляют определенные затруднения [83].

Ключевая роль нарушений в работе системы гемостаза в патогенезе многих заболеваний доказывается статистикой – такие гемостатические

нарушения как тромбоз коронарных и церебральных сосудов, ТЭЛА являются непосредственной причиной инвалидности и смертности, с ними сталкивается врач любой клинической специальности [28]. Геморрагические заболевания, диагностированные не своевременно, также вносят свою печальную лепту в смертность, особенно в практике акушеров-гинекологов и педиатров [99]. Неконтролируемое применение препаратов, воздействующих на гемостаз, может оказаться опаснее самого заболевания.

1.3. Методы исследования плазменного гемостаза

Лабораторные методы исследования параметров системы гемостаза являются предметом растущей озабоченности специалистов. Общепринятые исследования, которые широко используются более 40 лет, не чувствительны и не специфичны для многих тяжелых нарушений гемостаза. Параметры этих тестов могут оставаться в пределах референтных значений, когда у пациента возникает тромботическое или геморрагическое осложнение.

На сегодняшний день существуют сотни методов исследования гемостаза. В ходе работы системы свертывания образуется сгусток, и оценка его качества является основным способом выяснить, каким образом функционирует система в целом. Существует несколько параметров, которые определяют качество фибринового сгустка, например, механическая плотность – способность сгустка сопротивляться механическим деформациям, вызываемым потоком крови. Механические свойства тромба определяют вероятность окклюзии сосуда, склонность тромба к эмболизации и эффективность лечения при ангиопластике. Одной из самых важных характеристик является оптическая плотность, которая определяет свойство фибриновой сети рассеивать и пропускать свет. Именно этот параметр необходимо измерять во всех клоттинговых тестах и в ряде глобальных тестов [176].

В настоящее время в клинической практике первичную оценку плазменного гемостаза проводят с помощью скрининговых тестов, которые

традиционно включают – протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген. Данные методы позволяют выявить нарушения со стороны факторов свертывания, кофакторов, ингибиторов каскада свертывания, а также действие фармакологических препаратов. В первую очередь данные тесты чувствительны к дефицитам факторов свертывания, что и приводит к удлинению времени свертывания в этих тестах. Укорочение времени наблюдается редко, оно не имеет клинического значения в диагностике тромбозов, потому что отражает только 5% генерации тромбина, хотя и может отражать гиперактивность факторов или нарушение процедуры взятия крови [42].

Существуют единичные работы, указывающие на укорочение протромбинового времени в состоянии повышенного риска тромбоза [231] и демонстрирующие факт корреляции риска развития ТГВ с укорочением времени АЧТВ [257].

Некоторыми исследователями на большой выборке пациентов была показана ассоциация укорочения АЧТВ с риском тромбообразования [250].

Для определения естественных антикоагулянтов, таких как протеин С и S и антитромбин, разработано несколько методов – коагуляционный, хромогенный и иммунохимический методы. Данные методы рекомендуется проводить при комплексном обследовании для выявления причин состоявшегося тромбоза, патологии беременности, терапии антагонистами витамина К, НМГ, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, ДВС, сепсисе [28].

Тесты для определения фибринолитической активности системы гемостаза включают определение концентрации плазминогена, ингибиторов плазмина, спонтанный эуглобулиновый лизис. На образование плазмина влияют как активаторы системы фибринолиза – тканевой активатор плазминогена (t-РА), так и ингибиторы - ингибитор активатора плазминогена

1 и 2 типов (РАI-1 РАI-2), активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI). В настоящее время разработаны тесты на основе ИФА, которые позволяют определить как количество, так и активность компонентов фибринолитической системы. Проблемы в определении данных исследований состоит в том, что формат проведения ИФА исследований трудоемок и длителен, существуют сложности преаналитического этапа (необходимость быстрого выполнения исследования, холодовых условий, включая центрифугирование, сложности транспортировки); некоторые показатели не стандартизованы; короткий период присутствия в плазме (минуты). Не целесообразно использовать метод ИФА в случае необходимости анализа единичных проб, что является частым условием при оценке состояния системы гемостаза.

Исследование молекулярных маркеров тромбообразования - фрагментов протромбина 1 и 2, а также комплекса тромбин-антитромбин, остаются малодоступными в клинической практике. Широко используемое определение продуктов деградации фибриногена и фибрина (D-димеры, ПДФ, РФМК), также имеет клиническую значимость. Но данные маркеры появляются только в процессе разрушения ранее сформированного тромба и показывают следы произошедшего или идущего тромботического события, а не потенциал системы свертывания в ответ на активацию [92]. Так как процесс формирования тромба достаточно быстрый, то клиническая значимость маркеров, образующихся в процессе активации системы свертывания, не всегда очевидна [176].

Поскольку основной набор тестов, находящихся в арсенале клинко-диагностических лабораторий, предназначен в основном для диагностики нарушений свертывания, ассоциированных с кровоточивостью, а для диагностики состояний тромботической готовности надежных методов так и не было разработано, исследования интегральным методом тромбодинамики были сконцентрированы вокруг двух основных направлений – диагностики

гиперкоагуляционных состояний и контроля антитромботической терапии, которая применяется для коррекции данных состояний.

В современной клинической практике исследование системы плазменного гемостаза решает ряд задач таких как:

- оценка вероятности развития геморрагии или тромбоза;
- выяснение причины геморрагии или тромбоза;
- контроль антиагрегантной/антикоагулянтной терапии

В результате внедрения в клиническую практику новых технологий, которые выявляют первичные тромбофилии, маркеры эндотелиальной дисфункции, антифосфолипидные антитела, появилась возможность своевременно диагностировать и профилактировать тромбозы и тромбогеморрагические осложнения [105, 248].

Нередко для того, чтобы получить объективную информацию о состоянии гемостаза, требуется провести около 60 различных тестов, при том, что одних только способов определения времени свертывания крови существует более 30. Сегодня для решения указанной проблемы применяют методы исследования системы гемостаза, которые называются интегральными тестами. При их использовании можно оценить все звенья свертывающей системы крови в пределах одного теста. В отличие от традиционных методов, интегральные тесты позволяют провести исследование всей системы гемостаза в целом, а не только оценить активность отдельных факторов свертывающей или противосвертывающей систем. По этой причине интегральные тесты часто называют глобальными тестами. Результатом клоттинговых тестов, как правило, является образование сгустка, тогда как глобальные или интегральные тесты позволяют оценить время и динамику тромбообразования, плотность фибринового сгустка, функциональную активность форменных элементов крови и возможный лизис сгустка. В клинической практике наиболее распространены такие интегральные тесты,

как тромбозэластография (ТЭГ), ротационная тромбозэластометрия (РОТЭМ), тест генерации тромбина (ТГТ), низкочастотная пьезотромбозэластография (НПТЭГ) и тромбодинамика [191,207, 25, 40, 162].

Они представляют собой попытку применить к характеристике работы свертывающей системы интегральный подход. Эти тесты не анализируют отдельные факторы свертывающей системы, а характеризуют конечный этап всего каскада – процесс превращения фибриногена в фибрин и образование фибринового сгустка. Каждый из названных интегральных тестов обладает индивидуальными особенностями, позволяющими фиксировать различные состояния свертывающей системы крови (рис.1). Рисунок 1 любезно предоставлен автором Баландиной А.Н. лично.

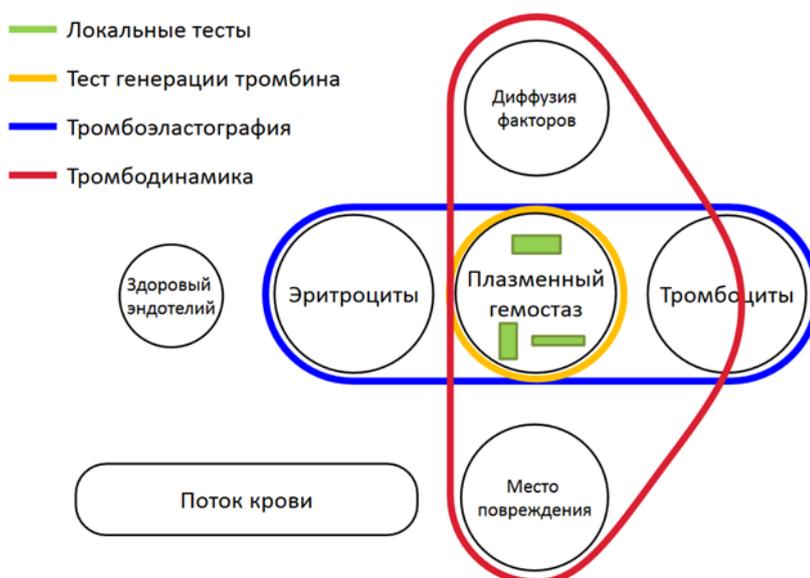


Рис. 1. Особенности интегральных тестов гемостаза (Баландина А.Н.).

Диагностика клинически-значимых нарушений гемостаза на сегодняшний день включает в себя группы методов:

- функциональные, характеризующие работу системы;
- дифференциальные, характеризующие концентрацию или активность отдельных факторов;
- маркерные, которые оценивают присутствие специфических маркеров процессов тромбообразования и фибринолиза [78].

Однако, при изолированном использовании (без определения маркеров реализации генетической предрасположенности и без учета тромботического анамнеза) они недостаточно информативны. Бесспорно, клинически значимое исследование системы гемостаза невозможно провести с помощью одного или нескольких наиболее современных методов исследования. Применение же комбинаций этих методов эффективно в рамках тех или иных алгоритмов обследования и не столько для статичного описания результатов, но и для определения причин кровоточивости и внутрисосудистого тромбообразования, своевременного включения пациентов в группы высокого риска по кровотечениям, тромбозам и тромбоемболиям, адекватного контроля за эффективностью и необходимой длительностью антитромботической терапии [18.].

Реометрия является прямым способом характеристики образования тромба. Существует множество реологических подходов, а наиболее изученным из них является тромбоэластография (ТЭГ), которая нашла широкое применение для пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. Основоположником тромбоэластографии является Гельмут Хартерт, в 1948 г. опубликовал свою статью о методе «тромбоэластография», который не получил широкого распространения и только через 25 лет стал применяться в клинической практике. [206].

Данные методы нашли свое применение в режиме прикроватной диагностики и интраоперационно.

Главной особенностью ТЭГ является возможность учета вклада как плазменных, так и клеточных (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов) участников гемостатических реакций и их непосредственной концентрации. Метод основан на том, что вращательные колебания кюветы по мере образования эластичного сгустка передаются на вращательные колебания стержня, погруженного в активированную кровь или плазму [25].

Тромбоэластография применяется для оценки риска развития кровотечений и позволяет быстро принять клинически правильное решение по эффективности и тактике терапии, а также дифференцировать подострые и острые формы ДВС-синдрома, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, адекватность противотромботической и гемостатической терапии [190].

Тромбоэластография широко применяется в различных областях медицины: нарушение системы гемостаза при кардиохирургических операциях и при использовании аппарата искусственного кровообращения (АИК), в травматологии и кардиологии, где исследование функции тромбоцитов не только определяет пациентов с высоким риском, но и позволяет персонализировать антиагрегантную терапию, а также в акушерстве и гинекологии для коррекции гемостатических нарушений [25].

По мнению Macafee В., основными проблемами применения ТЭГ являются неполная информация о начальных фазах гемокоагуляции [226] частота ошибок на преаналитическом этапе и большое количество неавтоматизированных действий. Также данные приборы являются зарубежными аппаратами, имеющими высокую стоимость технического обслуживания и расходных материалов [156].

Одним из глобальных методов оценки динамического образования тромбина *in vitro* является тест генерации тромбина (ТГТ). Этот тест менее распространен в мире, чем классическая тромбоэластография, ввиду того, что преаналитический этап слишком сложный и требует много времени, при этом вероятность ошибок сильно возрастает. Применение полуавтоматического анализатора для измерения скорости генерации тромбина, с использованием различных субстратов значительно увеличило скорость проведения исследования [208]. Этот метод позволяет оценить состояние системы свертывания в совокупности прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов.

Для того чтобы комплексно анализировать динамику формирования тромбинового сгустка, применяется тест генерации тромбина. Эта технология,

в рамках которой оценивается влияние прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, представляет практический интерес для выявления состояний гипокоагуляции и гиперкоагуляции.

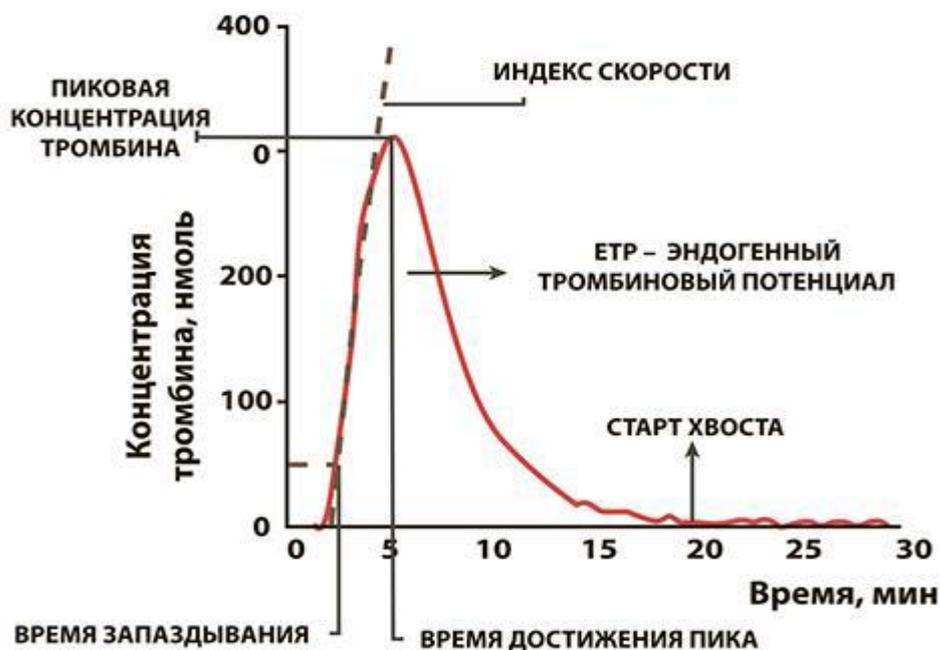


Рис.2. Кинетическая кривая и основные параметры теста генерации тромбина [Наместников, 2011].

Тест является высокочувствительным к нарушениям свертывания в области гипо и гиперкоагуляции, однако многие годы этот метод не может перешагнуть барьер, отделяющий область научного исследования от области клинической рутинной диагностики [109-110, 61].

Главной проблемой применения ТГТ и остальных глобальных методов является стандартизация метода и контроль качества, что затрудняет сравнение результатов исследований в различных учреждениях [260]. Официальные рекомендации по использованию ТГТ отсутствуют [108]. В связи с этим ТГТ применяется исключительно в научных целях, возможно, в будущем, технический прогресс позволит стандартизировать данный метод и переместить его в реальную клиническую практику.

Следующим глобальным тестом является метод низкочастотной пьезотромбоэластографии. Этот метод представляет процесс свертывания

крови графически. Принцип действия прибора основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента.

Основным недостатком данного оборудования является необходимость постоянного обучающего сопровождения врачей для использования данной технологии [152].

1.4. История возникновения и развития метода тромбодинамики: от концепции к применению в клинике

Новая стратегия исследования свертываемости крови была предложена в методе тромбодинамика, который разрабатывался и использовался в качестве исследовательского инструмента почти двадцать лет, командой российских ученых во главе с членом-корреспондентом РАН, доктором биологических наук, профессором Фазоилом Иноятовичем Атауллахановым и соавторами в лаборатории физической биохимии Гематологического научного центра РАМН, в период 1994-2010 годов.

Метод базируется на представлении о том, что процесс свертывания крови – это пространственно-неоднородный процесс автоволновой природы: свертывание крови активируется локально, в месте повреждения сосуда, затем процесс развивается в пространстве и времени, проходя через ряд стадий, в которых в разной степени задействованы различные факторы свертывания крови, связанные между собой процессами диффузии и потока. Первые экспериментальные работы по автоволновой природе свертывания крови были опубликованы в 1993-1994 годах, в которых была показана теоретическая возможность самоподдерживающегося процесса распространения свертывания в пространстве независимо от активатора [184].

В 1995-1998 годах были опубликованы первые работы по экспериментальной проверке теории о пространственной динамике

свёртывания крови, были проведены эксперименты, демонстрирующие рост фибринового сгустка от стеклянных шариков, выступающих в роли активаторов свертывания [12], в дальнейшем методика активации была усовершенствована, активацию проводили по внешнему пути от монослоя фибробластов на подложке, расположенной на грани измерительной кюветы.

В 2002 году были проведены первые научные эксперименты в плазме пациентов с тяжелой формой гемофилии А и В [237].

В начале 2000-х годов вышел цикл теоретических и экспериментальных публикаций, в которых с помощью метода пространственной динамики свертывания были обнаружены ранее не известные механизмы свертывания крови, во многом объяснившие биохимическую сложность системы – наличие десятков ферментов (факторов) и ингибиторов свертывания, связанных между собой сложной системой положительных и отрицательных обратных связей [239,242-243].

Методологическим прорывом стала разработка и внедрение стандартизованного активатора (тканевой фактор), иммобилизованного на пластиковую поверхность [163].

Усовершенствование технологии создания активаторов и измерительной установки, а также данные предварительной апробации в виде прототипа диагностического прибора со стандартизованными расходными материалами и четкой методикой постановки теста привело к выдвижению проекта в конкурсе РОСНАНО и получению финансирования на промышленное производство диагностической системы и теста тромбодинамика (Патент № 2395812 С2 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Устройство для исследования пространственного свертывания крови и ее компонентов : № 2008144909/14 : заявл. 14.11.2008 : опубл. 27.07.2010 / Ф. И. Атауллаханов, М. А. Пантелеев, С. С. Карамзин, В. И. Сарбаш ; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские инновации». – EDN HPBAOZ. Патент № 2395811 С2 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Кювета для

исследования пространственного свертывания крови и ее компонентов : № 2008144908/14 : заявл. 14.11.2008 : опубл. 27.07.2010 / Ф. И. Атауллаханов, М. А. Пантелеев, С. С. Карамзин, В. И. Сарбаш ; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские инновации». – EDN VPSYVI).

В это время были проведены первые исследования в плазме пациентов с тяжелыми нарушениями свёртывания крови гиперкоагуляционного характера, в которых был продемонстрирован высокий клинический потенциал метода, особенно в области диагностики состояний тромботической готовности [251].

Метод тромбодинамики включен в Номенклатуру медицинских услуг согласно Приказу МЗ РФ от 13.10.2017г. №804 под кодом А12.05.016.004 – тромбофотометрия динамическая и разрешен к применению в клинической практике на территории Российской Федерации. Оборудование и расходные материалы для исследования тромбодинамики, являются уникальными медицинскими изделиями, что подтверждается патентом на изобретение №2395811 от 14.11.2008 года, патентом на изобретение №2395812 от 14.11.2008 года, патентом на полезную модель №64785 от 23.01.2007 года и свидетельством о государственной регистрации программного обеспечения №2009615829. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие получено 25 февраля 2020 года № ФСР 2012/13248. В Федеральном справочнике лабораторных исследований в профиле лабораторных исследований 1.2.643.5.1.13.13.11.1437/3.80 метод проходит под уникальным кодом 10650 – исследование тромбодинамики в венозной крови.

Тест ТД позволяет учитывать процессы диффузии факторов свертывания, отделяя процесс активации от процесса роста сгустка и благодаря геометрии кюветы позволяет наблюдать за формированием спонтанных сгустков фибрина – собственным патологическим прокоагулянтным потенциалом системы свертывания за счет наличия активных частиц (рис.3).

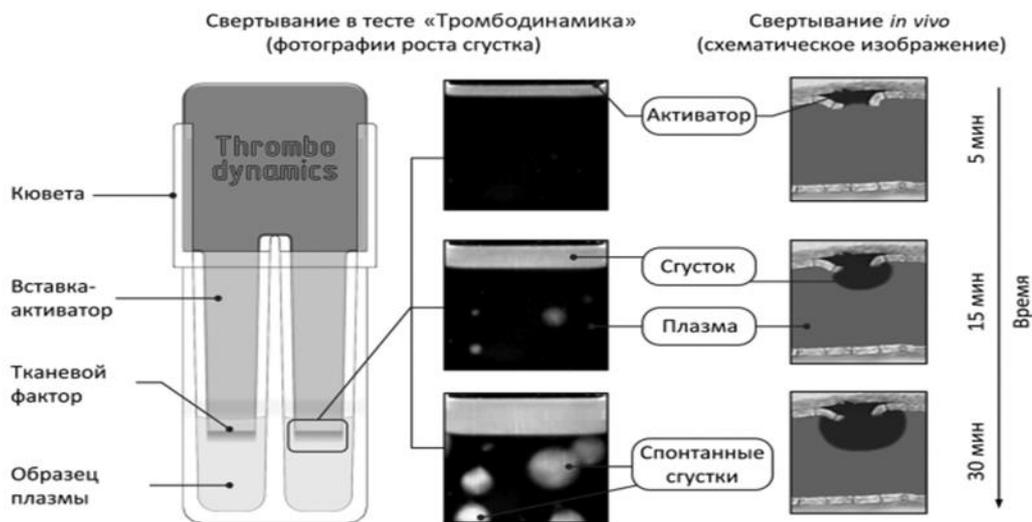


Рис. 3. Принцип измерения в методе тромбодинамика.

С тех пор вышло более 1000 как отечественных, так и зарубежных публикаций о применении теста в различных областях медицины. Оценить диагностический потенциал метода тромбодинамика предприняли авторы [259] в 2015 году. Результатом данного анализа явилось заключение о том, что ТД является многообещающим методом измерения свертывания крови путем имитации условий *in vivo* и используется в фундаментальных исследованиях.

Помимо регистрации состояния тромботической готовности в группах высокого риска развития тромбозов, ряд исследований показал предиктивную способность метода в отношении тромботических событий. При добавлении в шкалу Каприни, используемой для стратификации тромботического риска венозных осложнений, предиктивная способность статистически значимо увеличивалась [95]. В 2017 году была опубликована работа авторов [51] в данной работе приводится более 80 источников литературы, с заключением о том, что применение глобальных тестов системы гемостаза является перспективным и актуальным в рамках комплексной профилактики развития ВТЭО с помощью которых возможен индивидуальный подбор доз НМГ.

Была продемонстрирована высокая чувствительность теста к гиперкоагуляционным состояниям у широкого спектра пациентов с высоким риском тромботических осложнений – у пациентов после хирургического

вмешательства, онкологических пациентов, при тяжелых инфекционных заболеваниях и сепсисе, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с нарушениями мозгового кровообращения и при патологиях беременности [17]. Была показана высокая чувствительность теста к НФГ и НМГ как *in vitro* в широком диапазоне дозировок, так и *in vivo*. Работа авторов [249, 187] подтверждает, что метод соответствует установленным требованиям и стандартам, демонстрирует высокую воспроизводимость и чувствительность, независимость результатов от пола и возраста пациента, более узкие диапазоны нормы по сравнению с другими глобальными тестами гемостаза

По итогам целого ряда наблюдательных клинических исследований по чувствительности теста к эффектам антикоагулянтов были рассчитаны целевые диапазоны параметров теста, соответствующие эффективной и безопасной терапии и рекомендованные Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова для широкого применения [136]. После того, как в интервенционных клинических исследованиях [264, 71-72], была подтверждена клиническая эффективность теста при принятии на его основе терапевтических решений, тест стал использоваться для контроля антикоагулянтной терапии.

Тест оказался эффективным в акушерстве и гинекологии – он применяется для улучшения перинатальных исходов при хроническом невынашивании беременности [149, 244], у пациенток, находящихся на гормональной терапии в целях предотвращения тромботических осложнений [218] у пациенток при процедуре ЭКО [186]. В настоящее время тест входит в клинические рекомендации по акушерству и гинекологии [Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия (ID 723, МКБ O22, O87, O88)].

Накопленный клинический опыт применения теста тромбодинамика формирует представление об универсальности теста – он может применяться во всех областях, где врачу необходимо оценить состояние системы

свертывания пациента, принять решение о назначении антикоагулянтов, или оценить эффективность и безопасность проводимой антикоагулянтной терапии.

1.5. Возможности лабораторных методов в диагностике гиперкоагуляционных состояний

В 1956 году Рудольф Вирхов в своей классической книге «Thrombose u. Embolie» [262] представил новый взгляд на процесс возникновения тромбоза. Он определил, что факторами, предрасполагающими к развитию тромбоза являются: 1- нарушение тока крови, 2- повреждение стенки сосуда, 3 – изменение свойств крови. Эти три фактора получили название «Триады Вирхова», кроме этого ввел понятие «эмболизм», описав путь прохождения тромба от места образования до легких. Несмотря на давность этого события, заложенные Вирховым основы понимания тромбоза актуальны и в настоящее время. По мнению Лобастова К.В и соавт. одновременное воздействие всех трех компонентов с наибольшей вероятностью приводит к инициации тромботического процесса, но слишком сильное и длительное воздействие двух и даже одного компонента патогенетической триады может также привести к образованию тромба [94].

Значимость компонентов триады не одинакова в патогенезе артериальных и венозных тромбозов. В результате длительных исследований многих авторов был установлен патогенез многих тромбогеморрагических нарушений. Разработаны тактические подходы диагностики и коррекции основных нарушений в системе свертывания и противосвертывания. Ежегодно публикуются результаты многотысячных исследований и мета-анализов, посвященных проблеме тромбоза.

Инициаторами активации процесса свертывания крови могут послужить различные факторы: вирусы, бактерии, эмоционально-болевой стресс, внутрисосудистое разрушение форменных элементов крови, повреждение эндотелия сосудов, обширные повреждения кровеносных сосудов и тканей. На

сегодняшний день многие научные школы, занимающиеся проблемами системы гемостаза, интерпретируют данное состояние с неоднозначностью в терминологии, что приводит к дезориентации врачей клинических специальностей, что в свою очередь провоцирует установление необоснованных заключений и диагнозов. По мнению Момота А.П. и соавт. [106] часто происходит замена понятия «фактор тромбогенного риска» на понятие «тромбофилия», с другой стороны, эти понятия часто используются как синонимы, в то время, как на самом деле эти понятия различны.

Понятие гиперкоагуляционный синдром (ГКС) принадлежит авторам [36] которые обозначили его как строго очерченную коагулопатию, характеризующуюся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторным признакам гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза. Была предложена классификация форм ГКС, которая представлена в таблице 1 [35].

Таблица 1. Классификация гиперкоагуляционного синдрома

форма гиперкоагуляционного синдрома	признаки
Индуцированная тромбоцитозом и /или эритроцитозом	Сгущение крови за счет форменных элементов
Эндотелиопатическая	Лабораторно-клинические проявления повреждения эндотелия сосудов
Тромбофилическая	Наследственные и приобретенные тромбофилии
Контактная	Активация свертывания вследствие контакта крови с чужеродной поверхностью
Травматическая	Активация свертывания при травме
Тромбоцитопеническая	Активация гемокоагуляции при тромбоцитопенических состояниях
Акушерско-гинекологическая	Активация гемостаза при беременности, родах, гинекологических заболеваниях
Опухолевая	Активация гемостаза при раковых, солидных опухолях
Онкогематологическая	Активация гемостаза при гемобластозах и лимфомах
Гемодинамическая	Появление турбулентных потоков крови в сосудах
Атеросклеротическая	Гиперкоагуляция, обусловленная атеросклерозом. Предшествует атеротромбозу
Стрессовая	Коагуляционно-сосудистая реакция на повышение уровня катехоламинов при стрессовых состояниях
Смешанная	Сочетание нескольких форм ГКС у одного пациента
Ювенильная	Формирование ГКС у пациентов в возрасте до 18 лет
Сенильная	Формирование ГКС у пациентов в возрасте от 60 лет и старше
Постромботическая	Активация гемостаза после перенесенного тромботического заболевания

При оценке чувствительности любого теста для анализа системы гемостаза к тем или иным нарушениям свертывания исследователи сталкиваются с несколькими проблемами: не все нарушения приводят к

клинически значимым событиям (тромбозу, кровотечению); состояние системы гемостаза часто очень лабильно (например, при развитии ДВС-синдрома). В связи с этим, 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 («группа тромбоз» или «группа кровотечение») и сравнивают с группой здоровых добровольцев.

Одно из важных направлений лабораторной диагностики нарушений гемостаза связано с проблемой «молодеющих» артериальных и венозных тромбозов, массивных тромбоемболий, являющихся ведущей причиной снижения качества жизни, инвалидизации и летальности среди людей развитых стран мира. Данные пациенты нуждаются в определении спектра лабораторных биомаркеров, указывающих не столько на наличие тех или иных врожденных или приобретенных факторов тромбогенного риска/тромбофилии, сколько на выявление состояния тромботической готовности, предшествующего и закономерно сопутствующего сосудистым катастрофам [105].

Причина возникновения протромботических состояний возможно связана как с дефицитом ингибиторов свертывания, так и с повышенным уровнем циркулирующих микровезикул, на которых может присутствовать ТФ, ФХІ-а и другие активные факторы, усиливающие процесс свертывания [223].

В 2022 году А.П. Момот и соавт. сделали вывод о том, что повышенная свертываемость крови или гиперкоагуляционное состояние, – это лабораторный феномен, посредством которого *in vitro* специальными методами исследования системы гемостаза распознаются активация тромбоцитов, процессы образования фибрина, подавление фибринолиза, повреждение эндотелия кровеносных сосудов (тромбирование иглы при венепункции или замедление венозного кровотока). Гиперкоагуляция может

провоцироваться лекарственными препаратами, сепсисом, воспалением, хирургическим вмешательством, стазом крови, атеросклерозом и другими факторами [106].

Для диагностики тромботических нарушений в доклинической стадии применяют ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС). По мнению Т.В. Вавиловой [28], целесообразно с организационной точки зрения лабораторные исследования системы гемостаза разделить на точечные (скрининговые) и дополнительные тесты. Такое деление позволит правильно распределить материальные и кадровые ресурсы и сделать лабораторную диагностику нарушений гемостаза более информативной, что демонстрирует таблица 2 .

Программа дополнительного лабораторного обследования пациента с тромботическим событием направлена на выяснение причин возникновения тромбоза, оценку степени активации свертывания в динамике с целью прогноза, контроля антитромботической терапии и принятия решения об ее отмене [48] По мнению данных авторов, определение маркеров активации свертывания состоит из определения концентрации фибриногена, D-димера, активности фактора VIII, антигена фактора Виллебранда, функциональной активности тромбоцитов и ТГТ (используется только в научных целях).

Низкая чувствительность коагулограммы к нарушениям гемостаза, особенно к проявлениям разных вариантов гиперкоагуляции, привела к тому, что врачи-клиницисты не придают лабораторным методам исследования системы гемостаза должного значения и мало ориентируются на результаты коагулограммы в диагностике и лечении, больше полагаясь на клинические параметры и различные шкалы риска [10].

Локальные и скрининговые тесты фиксируют изменения активности/концентрации отдельных компонентов системы гемостаза, но не показывают, насколько эти локальные изменения повлияли на итоговую способность плазмы к образованию сгустка

Таблица 2. Лабораторные тесты для оценки гемостаза

<p><i>Оценочные тесты 1-го уровня</i> — выполняются в лабораториях первичного звена:</p>	<p>количество тромбоцитов, время кровотечения, АЧТВ, протромбиновое время (МНО), фибриноген по Клаусу</p>
<p><i>Оценочные тесты 2-го уровня</i> — выполняются в лабораториях диагностических центров и стационаров:</p>	<p>агрегация тромбоцитов, ТВ, D-димер (или РФМК), лизис эуглобулинов</p>
<p><i>Дополнительные тесты</i> — выполняются в специализированных лабораториях:</p>	<p>при кровоточивости - активность фактора Виллебранда и плазменных факторов свертывания (VIII, IX, XI, VII, X, V, II) при склонности к тромбозам — антитромбин, протеины С и S, аРС-резистентность, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела, генетическое тестирование (FV Лейден G1691A, мутация гена протромбина G20210A)</p>
<p><i>Контроль антитромботической терапии</i> — выполняется в лабораториях всех уровней:</p>	<p>терапия нефракционированным гепарином — АЧТВ, АВР, терапия антагонистами витамина К— МНО</p>

Примечание: рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.В. Шмидта — Б.А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, 2007

1.6. Лабораторный мониторинг антитромботической терапии

Антитромботическая терапия является важной составной частью базисной терапии многих патологических состояний. Описано множество вариантов проведения антикоагулянтной терапии в зависимости от применяемых препаратов, патологического состояния, степени компенсации пациента. До недавнего времени вопрос о выборе антикоагулянта решался достаточно просто – в острой ситуации это нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, а для длительного применения использовали антагонисты витамина К (АВК) [82].

Препаратами выбора при артериальных сосудистых событиях являются антиагреганты, при венозных тромбозах и риске образования внутрисердечных тромбов используют антикоагулянтные препараты, воздействующие на плазменные факторы свертывания

Широкое применение антикоагулянтной терапии в клинической практике предусматривает возможность всестороннего контроля ее эффективности и безопасности. Наиболее информативным является исследование системы гемостаза на этапе проведения антитромботической терапии [85].

Необходимость и выбор метода лабораторного контроля эффективности антитромботической терапии определяются многими факторами: фармакологическим действием, шириной терапевтического окна, фармакокинетикой, лекарственными взаимодействиями, клинической доказательной базой, а также лабораторными возможностями – чувствительностью и специфичностью соответствующих лабораторных исследований [52]. Исходя из этих характеристик, не все лекарственные препараты нуждаются в рутинном лабораторном контроле. Часть из них строго зависит от результатов лабораторных исследований, которые определяют дозу препарата, другие нуждаются лишь в периодической оценке состояния печени и почек, третьи не зависят от лабораторных исследований и

назначаются и дозируются в соответствии с клиническими показаниями и факторами риска тромбозов и кровотечений

Для выявления неэффективного или избыточного действия антитромботической терапии необходимы чувствительные лабораторные тесты, которые позволят клиницисту оптимально контролировать дозировку препарата и предотвращать осложнения. Пряхин И.С. и соавт. считают, что для контроля многокомпонентной системы гемостаза потенциальными методами могут стать интегральные методы исследования [138].

Основные группы препаратов антитромботической терапии и лабораторные методы контроля представлены в таблице 3:

Таблица 3. Группы препаратов антитромботической терапии и лабораторные методы контроля

Препараты	Механизм действия	Специфический ингибитор	Лабораторный контроль
нефракционированный гепарин,	ингибиторы фактора IIa и Xa	протамин	АВР/АЧТВ, АТ, ТР
низкомолекулярный гепарин	ингибиторы фактора Xa и IIa	протамин	анти-Xa активность, АТ, ТР
фондапаринукс	ингибиторы фактора Xa	-	анти-Xa активность
антагонисты витамина К	ингибитор синтеза витамина К	Витамин К	МНО
дабигатран	ингибиторы фактора IIa	Идарацизумаб	анти-IIa активность, разведенное ТВ, эхитоксовый тест
апиксабан, ривароксабан	ингибиторы фактора Xa	Андексанет (не зарегистрирован в РФ)	анти-Xa активность с соответствующим калибратором.

ацетилсалициловая кислота	Ингибитор циклооксигеназы	-	Агрегация тромбоцитов
клопидогрел	Блокаторы рецепторов P2Y12-тромбоцитов		
эптифибатид	Блокаторы рецепторов GPIIb/IIIa		

По мнению И.Б. Заболотских и его коллег, периоперационное ведение пациентов, которые уже получают антитромботическую терапию, может сопровождаться некоторыми проблемами, так как перед вмешательством хирурга необходимо прерывание антитромботической терапии. С одной стороны, приостановка использования такой терапии приводит к увеличению риска возникновения ВТЭО, с другой, на фоне приема терапии может увеличиваться риск развития кровотечений. Врачи-клиницисты в этой ситуации должны давать рекомендации каждому пациенту строго индивидуально, чтобы поддержать баланс между эффективностью антитромботической терапии и ее безопасностью, минимизируя таким образом частоту геморрагических осложнений [59].

Важной задачей является контроль за эффективностью антитромботической терапии. Как показали в своей работе Е.Н. Липец и ее коллеги (2015), доля осложнений, связанных с неэффективностью и небезопасностью терапии может достигать 5%. Использование лаборатории для подбора терапии имеет ряд особенностей, среди которых наиболее важны наличие лабораторных тестов и высокий уровень профессиональной подготовки непосредственно в сфере исследования системы гемостаза у лечащего врача [92].

Проблема контроля эффективности антитромботической терапии актуальна и в настоящее время. Благодаря масштабным международным усилиям удалось утвердить международное нормализованное отношение (МНО) в качестве надежного способа контроля терапии АВК, что касается

гепаринов, то, по мнению авторов [241] тест АЧТВ является бесполезным для выявления чрезмерной дозы, а распространенное мнение о том, что НМГ следует вводить в стандартных дозировках лишь скрывает неспособность установить их влияние на пациента с какой-либо степенью точности. Тем более, что, как утверждают авторы [182], существуют большие индивидуальные различия в реакции на одну и ту же дозу гепарина.

Представляется важным своевременно отслеживать и анализировать новые прокоагулянтные и антитромботические препараты. Это связано с тем, что классические методы определения свертываемости крови (для плазменного гемостаза) или агрегатометрии (для тромбоцитарного гемостаза) могут либо не выявить эффекты рекомбинантного активированного фактора VII, анти-TFPI-агентов, новых прямых антикоагулянтов, антагонистов P2Y₁₂, либо могут сделать это без четкой связи с клинической эффективностью.

1.7. Метод тромбодинамики в оценке состояния плазменного гемостаза в клинике

Практика использования теста тромбодинамики демонстрирует широкий спектр клинических задач, решение которых тесно связано с необходимостью адекватной оценки состояния плазменного гемостаза.

Большой интерес к интегральным методам оценки гемостаза проявляют специалисты хирургического профиля, для которых существенное значение имеет получение своевременной информации о направлении коагулологических сдвигов в периоперационном периоде.

Плановые хирургические вмешательства занимают существенное место среди факторов риска тромбозных осложнений (ТЭО). Прогнозирование риска тромботических осложнений, их диагностика и профилактика основаны преимущественно на данных лабораторных исследований состояния системы гемостаза. С целью решения этих задач осуществляется поиск новых информативных методов интегральной

диагностики нарушений в работе свертывающей системы крови, среди которых тест тромбодинамики. Так, при обследовании в динамике 120 пациентов с различной хирургической патологией стратифицированных по группам риска послеоперационных ВТЭО была показана высокая информативность теста тромбодинамики в определении риска осложнений и оценке эффективности лечения тромбоза [14-16].

Способность теста тромбодинамики выявлять не только гиперкоагуляционные изменения, но и свидетельствовать о гипокоагуляционных сдвигах в системе гемостаза может быть использована в оценке риска послеоперационных кровотечений, что было продемонстрировано в группе 32 кардиохирургических пациентов. Практически у всех пациентов перед операцией определялась нормокоагуляция по тесту тромбодинамика. Через два часа после операции скорость образования сгустка была снижена у 78,1 % пациентов, а через четыре часа у 93,7 % достигая в среднем значения $14,7 \pm 1,3$ мкм/мин при референтном интервале 20-29 мкм/мин. Авторы рекомендуют включать тест тромбодинамики в комплексную оценку плазменного гемостаза в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных с целью раннего выявления изменений в системе гемостаза и проведения адекватной гемостатической терапии [45].

Комплексная оценка риска кровотечения или тромбоза представляет собой актуальную задачу при лечении пациентов с тяжелыми травмами и шоком. Интегральные методы определения гемостатического потенциала привлекают внимание клиницистов в связи с возможностью получения суммарного результата, экономией времени и ресурсов. Данные о диагностической значимости теста тромбодинамики при тяжелых травмах пока немногочисленны. В 2023 году Шиляева Е.В. и Сорокин Э.П. показали информативность параметров теста в выявлении гиперкоагуляционного состояния при травме груди и живота. Наибольшие значения скорости

образования сгустка, его размера и плотности были определены сразу после травмы в предоперационном периоде и в раннем послеоперационном периоде. В дальнейшем течении травматической болезни степень активации плазменного гемостаза снижалась, но оставалась повышенной относительно контрольной группы до 7-х суток после травмы свидетельствуя о сохранении гиперкоагуляционного потенциала [177].

Оперативные вмешательства на фоне антитромботической терапии требуют динамической оценки состояния плазменного гемостаза с целью профилактики как тромботических так и геморрагических осложнений. По данным Пряхина И.С. и соавт. (2021), рутинные показатели состояния плазменного гемостаза оказались недостаточно чувствительными в решении данной проблемы, в то время как показатели теста тромбодинамики позволили проводить персонифицированный подход в прогнозировании геморрагических и тромботических осложнений в периоперационном периоде при некардиальной хирургии. Так, например, более низкие значения скорости формирования сгустка в дооперационный период были ассоциированы с большим объемом интраоперационной кровопотери, что характеризует этот показатель как потенциальный прогностический маркер [138-139]. Параметр скорость роста сгустка оказался информативным в выявлении гиперкоагуляции после операции у пациентов, не получавших терапию НМГ. При этом склонность к гиперкоагуляции сохранялась до 7-х суток послеоперационного периода.

Постооперационные тромбоэмболические осложнения в абдоминальной хирургии почти в 50 % случаев зависят от развития вторичного перитонита и требуют коррекции антитромботической терапии. Вагин И.В. и соавт. (2018) провели комплексную оценку состояния гемостаза у 123 пациентов, оперированных по поводу острой патологии органов брюшной полости с использованием теста тромбодинамики, параметры которого позволили

получить объективную информацию об эффективности терапии и обосновать ее коррекцию [29].

Тест тромбодинамики показал свою информативность при оценке гемостатического потенциала в условиях искусственного кровообращения. Показатели теста продемонстрировали преимущества миниинвазивного контура в обеспечении более устойчивого гемостаза и снижении риска интраоперационной кровопотери [79-81]. В послеоперационном периоде результаты теста тромбодинамики позволили выявить гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза в отличие от данных тромбоэластометрии. Даже через месяц после операции в условиях искусственного кровообращения параметры теста тромбодинамики указывают на гиперкоагуляционные сдвиги, что создает основу для рассмотрения возможности усиления антиагрегантной терапии особенно при наличии дополнительных факторов тромбогенного риска.

При интоксикационно-воспалительном синдроме у детей с деструктивными формами аппендицита наблюдались гиперкоагуляционные сдвиги плазменного гемостаза с увеличением содержания фибриногена, FVIII и vWF, угнетением фибринолиза, а также существенным возрастанием скорости роста сгустка, его размера и плотности в тесте тромбодинамики. Полученные данные формируют основание для использования теста тромбодинамики в качестве маркера тромботической готовности в раннем послеоперационном периоде деструктивного аппендицита у детей [141].

Интерес к интегральным методам оценки состояния плазменного гемостаза закономерно проявляют специалисты в области сердечно-сосудистой патологии.

Высокая информативность теста тромбодинамики в диагностике гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза у пациентов с ИБС была установлена в исследовании И.Ф. Шлык (2019). Маркерами повышенного коагуляционного потенциала стали увеличение скорости формирования

сгустка, его размера и появление спонтанных сгустков. В подгруппе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом результаты теста тромбодинамики указывали на более выраженное состояние тромботической готовности. В группе пациентов без ИБС параметры теста находились в пределах референтных величин [178].

Результаты теста тромбодинамики, полученные С.С. Паршиной (2016) позволили выявить гиперкоагуляционные нарушения плазменного гемостаза с увеличением скорости образования и размера сгустка и формированием спонтанных сгустков у 17 из 23 пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда или вмешательство на коронарных сосудах и у 4-х пациентов из 7 с артериальной гипертензией, что послужило основанием для назначения антитромботической терапии антиагрегантами. На фоне стандартной антиагрегантной терапии удалось нормализовать состояние системы плазменного гемостаза [122].

Высокая чувствительность теста тромбодинамики позволила использовать данные о состоянии плазменного гемостаза для обеспечения безопасности реабилитационных мероприятий у пациентов с ишемическим инсультом [32]. В процессе реабилитации 52 пациентов в восстановительном периоде после ишемического инсульта на фоне антитромботической терапии было определено состояние компенсированной гиперкоагуляции, которая усугублялась более чем у половины пациентов в группе с физической нагрузкой, о чем свидетельствовало возрастание значения скорости роста сгустка. В группе пациентов, у которых в программу реабилитации не включали физическую нагрузку, наблюдалось значимое снижение скорости роста сгустка. Авторы рассматривают анализ состояния системы гемостаза на основе теста тромбодинамики как важный компонент программы контроля безопасности реабилитации в постинсультном периоде.

Профилактика тромботических осложнений при сосудистых мальформациях и воспалительных заболеваниях органов челюстно-лицевой

области основана на оценке гиперкоагуляционного состояния в системе плазменного гемостаза. В работе Д.Е. Павловой и соавт. (2021) была продемонстрирована высокая чувствительность метода тромбодинамики в оценке гиперкоагуляционных сдвигов при этих патологических состояниях на основании увеличения скорости сгустка, что позволяет осуществлять динамическое наблюдение за параметрами состояния плазменного гемостаза [119].

Предупреждение тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями представляет собой сложную клиническую задачу. Для стратификации риска ВТЭО разработаны различные шкалы, используются клинические и лабораторные факторы стратификации, среди последних – количество лейкоцитов, тромбоцитов и D-димер. Отдельные параметры системы гемостаза проявляют недостаточную чувствительность к состоянию гиперкоагуляции, которое составляет основу тромбообразования и риска тромбоэмболических осложнений. С целью выявления более эффективных факторов стратификации ВТЭО И.А. Дудиной и соавт. (2024) было проведено исследование по оценке эффективности интегрального теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции при злокачественных опухолях [56]. В исследование было включено 242 пациента со злокачественными опухолями различной локализации, у 35 из которых были зарегистрированы тромботические осложнения. Практически у всех пациентов с ВТЭО по шкале Khorana был определен 0-1 балл (21 больной) и 2 балла (13 больных). При этом выраженная гиперкоагуляция по скорости роста сгустка теста тромбодинамики была определена у 31 больного этой группы, а появление спонтанных сгустков, свидетелей сильно выраженной гиперкоагуляции, было зафиксировано у 21 пациента. Данные теста тромбодинамики были получены до эпизода тромбоза. У пациентов без тромботических осложнений параметры теста тромбодинамики, указывающие на гиперкоагуляцию, были статистически

значимо ниже по сравнению с пациентами с ВТЭО. Результаты ROC-анализа для скорости роста сгустка (V) показали чувствительность 60 % и специфичность 78 % при пороговом значении 40,7 мкм/мин. В данном исследовании тест тромбодинамики проявил себя в качестве перспективного инструмента для прогнозирования ВТЭО у онкологических больных.

По данным С.В. Игнатъева и соавт. (2024) тест тромбодинамики оказался полезным в оценке риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Такие показатели теста как V (скорость образования сгустка) и T_{sp} (формирование спонтанных сгустков в пределах 30 мин.) показали эффективность в прогнозировании отрицательного результата в отношении развития тромбоэмболических осложнений [67-68]. Показатель скорости роста сгустка был определен как независимый предиктор развития ВТЭО, при этом скрининговые показатели оценки системы плазменного гемостаза изменялись в пределах референтных интервалов, что не позволило рассматривать их в качестве прогностических факторов ВТЭО. Аналогичные результаты по выявлению предикторов ВТЭО были получены D. Bertaggia Calderara et al. (2020) [188].

Оценка риска тромбоэмболических осложнений на основе данных о состоянии системы гемостаза представляет собой проблему специалистов самых различных клинических специальностей.

Риск тромботических осложнений при нефротическом синдроме обусловлен потерей низкомолекулярных белков, в том числе из числа натуральных антикоагулянтов. Скрининговые тесты оценки состояния плазменного гемостаза оказались неэффективными в определении гиперкоагуляционных сдвигов, которые характеризуют тромботическую готовность организма. Повысить информативность лабораторной диагностики гиперкоагуляционных нарушений позволяет применение интегральных (глобальных) тестов, в том числе теста тромбодинамики, что было продемонстрировано в работе Н.В. Чеботаревой и соавт. (2024). Более чем у

50 % пациентов с нефротическим синдромом по данным теста тромбодинамики была выявлена гиперкоагуляция, а наиболее информативным показателем в оценке риска тромбоэмболических событий оказалось формирование спонтанных сгустков с ОШ 4,0 [1,14-14,05], $P=0,031$ [171].

На основе теста тромбодинамики возможно оценить безопасность вакцинации, как это было показано при пандемии COVID-19, при которой был зафиксирован высокий риск тромбоэмболических осложнений. В исследовании О.М. Драпкиной и соавт. (2021) было показано отсутствие каких-либо изменений показателей теста тромбодинамики в течение 42 суток после введения вакцин Гам-КОВИД-Вак и Кови-Вак, что позволило авторам сделать вывод о безопасности вакцинации в плане возможного развития тромботических осложнений [53].

Интерес к возможностям теста тромбодинамики в выявлении ранних признаков развития гиперкоагуляционных нарушений проявляют неврологи и психиатры. Определение гиперкоагуляционного синдрома с использованием метода тромбодинамики позволяет выделить группы риска развития ВТЭО у пациентов с шизофренией и аффективными заболеваниями и осуществить подбор антитромботической терапии в соответствии с тяжестью заболевания и выраженностью изменений параметров состояния плазменного гемостаза [23].

Сложную проблему представляет оценка состояния гемостаза у новорожденных детей вследствие неравномерного формирования молекулярных механизмов коагуляции и компонентов противосвертывающей системы. Для всех новорожденных детей независимо от срока беременности было характерно состояние гиперкоагуляции по данным теста тромбодинамики с увеличением скорости образования сгустка и формированием спонтанных сгустков при снижении функциональной активности тромбоцитов [216]. У недоношенных детей нарушение гемостатического баланса может реализоваться как кровотечениями, так и гиперкоагуляцией, что характерно для некротизирующего энтероколита,

тяжелого заболевания периода новорожденности. При обследовании 62 недоношенных детей с некротизирующим колитом и 24 недоношенных детей без воспалительных заболеваний было выявлено состояние гиперкоагуляции у детей с некротизирующим колитом на основании данных интегральных методов оценки состояния гемостаза – теста тромбодинамики и тромбоэластографии при отсутствии различий между группами рутинных коагулологических тестов [173].

Оценка состояния плазменного гемостаза у беременных является важной задачей в практике акушеров-гинекологов. Интерпретация данных лабораторного исследования производится на основе установленных референтных интервалов для различных сроков беременности. Однако для параметров оценки состояния системы гемостаза подобные референтные интервалы установлены только для D-димера. В связи с интересом акушеров-гинекологов к возможности получения информации о состоянии системы гемостаза у беременных с использованием интегральных тестов, определение референтных интервалов, в том числе для теста тромбодинамики, становится чрезвычайно актуальным. Разработка интервалов теста тромбодинамики в группе 290 женщин с физиологически протекающей беременностью, стало целью исследования Ворошилиной Е.С. и соавт. (2016). Результаты работы показали, что значения скрининговых тестов соответствуют референтным значениям популяции взрослых не беременных женщин. Концентрации D-димера и фибриногена закономерно увеличивались по мере увеличения срока беременности, свидетельствуя о «физиологической» гиперкоагуляции при беременности. При этом параметры теста тромбодинамики также смещались в область гиперкоагуляции, не изменяясь от триместра к триместру. Полученные данные могут быть использованы при интерпретации результатов гемостазиологических тестов у женщин при подозрении на патологию беременности [37].

Ранняя оценка коагуляционного потенциала жизненно необходима при тяжелых осложнениях беременности, таких как преэклампсия. Объективные данные о состоянии плазменного гемостаза составляют основу выбора мер профилактики и тактики родоразрешения. Рутинные методы определения тромбогенного потенциала обладают недостаточной чувствительностью в оценке риска развития критического состояния, связанного с нарушениями в свертывающей системе. В связи с потребностью повышения диагностической значимости оценки состояния плазменного гемостаза осуществляются исследования возможностей интегральных методов у пациенток с риском преэклампсии и при ее манифестации. Результаты исследования продемонстрировали целесообразность использования теста тромбодинамики для выявления гиперкоагуляционных расстройств у всех беременных с гипертонией и ожирением с целью профилактики преэклампсии и формирования показаний для антикоагулянтной терапии. Маркером тяжелой преэклампсии проявил себя параметр T_{sp} - появление роста спонтанных сгустков в тесте тромбодинамики, который показал большую чувствительность как по сравнению с рутинными тестами, так и с глобальным тестом тромбоэластографии [103].

В работе авторов [33] был использован широкий спектр рутинных методов оценки свертывающей системы крови, среди которых значимыми оказались только два параметра – фибриноген и D-димер. При этом показатели тромбодинамики продемонстрировали эффективность теста в мониторинге состояния системы гемостаза в условиях патогенетической антикоагулянтной терапии у беременных с тромбофилией – дефицитом протеина C/протеина S и проявили наибольшую чувствительность к действию антикоагулянтов, что открывает возможности более адекватной и своевременной коррекции нарушений гемостаза и снизить риск осложнений.

Выявление хронической гиперкоагуляции у женщин с привычным невынашиванием беременности на основе теста тромбодинамики обладает

высокой прогностической значимостью в оценке риска потери плода, как было показано А.Д. Пешковой и соавт. (2019) при обследовании 35 женщин с привычным невынашиванием беременности по сравнению с 25 женщинами с нормально протекающей беременностью [127]. Аналогичный результат был получен в подобном исследовании при обследовании 50 женщин с привычным невынашиванием беременности, в котором подтверждается патогенетическая роль гемостатических расстройств в потере беременности и информативность теста тромбодинамики в его прогнозировании [244].

Влияние состояния плазменного гемостаза на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) было исследовано Balandina A.N. et al. (2019). Параметры гемостаза, в том числе тест тромбодинамики, были определены у 125 женщин на разных этапах ЭКО. Было установлено, что при скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики более 32,3 мкм/мин перед процедурой существенно возрастает риск неудачи ЭКО. Исход ЭКО не был связан с изменениями других изученных показателей – D-димера, протромбинового времени, АПТВ и фибриногена [186]. Внедрение лабораторной диагностики состояния плазменного гемостаза по результатам теста тромбодинамики у женщин перед проведением ЭКО может иметь не только клиническую эффективность, способствуя улучшению исходов, но и экономическую эффективность [179].

Эффективность индивидуального подхода к назначению антикоагулянтной терапии у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом была показана в работе Сафиуллиной С.И. и соавт. (2016). Подбор дозы и схемы лечения НМГ с учетом результатов теста тромбодинамики позволил контролировать состояние плазменного гемостаза и осуществить профилактику плацента-ассоциированных осложнений [148].

1.8. Метод тромбодинамики в оценке мониторинга и эффективности антикоагулянтной терапии

Применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), по данным клинических рекомендаций и производителей, не нуждается в рутинном лабораторном контроле системы гемостаза с целью определения эффективности в отношении ингибирования гиперкоагуляции [52]. В то же время, появилось достаточное количество сведений о тромботических событиях на фоне приема антикоагулянтов [220, 101, 26]. Общепринятые показатели состояния плазменного гемостаза не позволяют в этом случае оценивать риск тромботических и геморрагических осложнений, оставаясь в ряде случаев в нормальном диапазоне даже при терапевтической концентрации ПОАК в плазме [168].

Выявление чувствительности интегральных тестов к развитию гиперкоагуляции инициировало интерес к этим методам как инструменту прогнозирования тромботических событий, в том числе, и на фоне антитромботической терапии [92-93].

Особое значение подбор индивидуальной терапии приобретает при лечении пациентов с политравмой и ранениями с обширным повреждением органов и тканей. При этих состояниях в связи со спецификой патогенеза и течения посттравматического периода стандартные алгоритмы и дозы антикоагулянтной терапии оказываются не эффективными. Для этой категории пациентов актуальным становится подбор эффективной терапии на основе данных лабораторной оценки состояния плазменного гемостаза, что было показано в работе Варавина Н. и соавт. (2023) при лечении 90 раненых с минно-взрывной травмой, получавших антикоагулянтную терапию в профилактических дозах [30]. У 50 % пациентов, принимавших профилактическую дозу эноксапарина на исходе приема препарата были выявлены выраженные гиперкоагуляционные сдвиги плазменного гемостаза. При увеличении дозы препарата в два раза гиперкоагуляция определялась

только у 30 % пациентов. При этом по данным некоторых исследований сохранение гиперкоагуляционных сдвигов на фоне приема антикоагулянтов существенно увеличивает риск тромбозов [41]. Таким образом, включение в лабораторную диагностику теста тромбодинамики существенно расширяет возможности оценки эффективности антикоагулянтной терапии и способствует выявлению риска тромбообразования.

Целью обследования 526 пациентов различного профиля (кардиологического, неврологического, онкологического, хирургического) с подозрением на тромбофилию стала необходимость выявления групп риска развития тромботических состояний на фоне антитромботической терапии. Всем пациентам проводили углубленное исследование системы гемостаза с оценкой прокоагулянтных, антикоагулянтных факторов, фибринолиза, а также использовали интегральный метод – тест тромбодинамики. При отсутствии изменений со стороны стандартной коагулограммы показанием к углубленному исследованию послужило ухудшение клинического состояния пациента на фоне антитромботической терапии. Гиперкоагуляция по тесту ТД была обнаружена у 66 % пациентов с увеличением скорости образования сгустка и его размера, а также появлением спонтанных сгустков. Частота выявления гиперкоагуляционных сдвигов была наибольшей в группе пациентов с кардиологической патологией. С учетом результатов теста тромбодинамики удалось скорректировать объем антитромботической терапии в течении 10-15 дней [122].

Для пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) особую актуальность приобретает не только мониторинг безопасности антикоагулянтной терапии, но и информация о ее эффективности. По данным С.А. Бернс и соавт. (2020) группу риска тромботических событий на фоне антикоагулянтной терапии составили молодые пациенты с массивной ТЭЛА и высоким систолическим давлением в легочной артерии. Именно в этой группе пациентов была зарегистрирована наибольшая скорость роста сгустка в тесте

тромбодинамики и значительно больший размер сгустка, что позволило авторам предложить тест тромбодинамики в качестве дополнительного инструмента оценки тромбогенного потенциала плазмы у пациентов с ТЭЛА, в том числе и на амбулаторном этапе [20]. На этапе поликлинического наблюдения после плановых хирургических операций тест тромбодинамики может стать методом выбора для формирования индивидуального подхода к изменению режима антикоагулянтной терапии при сниженной чувствительности пациента к стандартной дозе антикоагулянтов [14-16].

Один из параметров теста тромбодинамики – задержка скорости роста сгустка (Tlag, мин.) оказался информативным в оценке эффективности терапии варфарином у пациентов с тромбозом глубоких вен. Результаты обследования 60 пациентов с тромбозом глубоких вен продемонстрировали высокую положительную корреляцию показателя тромбодинамики Tlag с МНО, что свидетельствует о чувствительности теста тромбодинамики к терапии варфарином. При этом другие показатели теста тромбодинамики, такие как размер, плотность, скорость образования сгустка оказались неинформативными [31].

В связи с высокой частотой венозных тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями довольно остро стоит проблема адекватной оценки гемостатического потенциала плазмы крови с целью прогнозирования тромботических осложнений и контроля за антикоагулянтной терапией. В онкологической практике используется широкий перечень показателей характеризующих коагуляционный потенциал свертывающей системы, которые даже в комплексном использовании не позволяют прогнозировать риск ВТЭО и контролировать коагуляцию на пике и исходе приема препаратов. В качестве альтернативы или дополнения к существующей диагностике рассматриваются интегральные тесты оценки системы гемостаза. Способность показателей теста тромбодинамики прогнозировать постоперационные тромботические осложнения у пациентов с

раком предстательной железы была определена в исследовании Суворина П.А. и соавт. (2021). Параллельно с тестом тромбодинамики выполняли стандартную коагулограмму, а также определяли концентрацию фибриногена и D-димера в различные сроки после операции и начала терапии надрапарином в профилактической дозе. Развитие гиперкоагуляционного состояния со скоростью образования сгустка более 43 мкм/мин до начала терапии и через 3 часа после введения надрапарина было ассоциировано с высоким риском развития ВТЭО. Для D-димера такой связи выявлено не было. Таким образом, по мнению авторов, показатели теста тромбодинамики могут быть использованы для лабораторного контроля эффективности терапии низкомолекулярными антикоагулянтами [157].

В работе Кательницкой О.В. и соавт. (2018) была исследована возможность индивидуального подбора антикоагулянтной терапии для профилактики ВТЭО у пациентов со злокачественными образованиями желудочно-кишечного тракта на основе лабораторных данных о состоянии плазменного гемостаза. Наиболее выраженные изменения параметров свертывающей системы крови, свидетельствующие о формировании тромботической готовности, были выявлены в группе пациентов без профилактики тромботических осложнений. В этой же группе был зафиксирован самый высокий процент послеоперационных тромботических осложнений. Совокупность клинико-морфологических и лабораторных показателей в дооперационном периоде оказалась неинформативной в оценке риска ВТЭО. Среди лабораторных параметров ни уровень D-димер, ни содержание фибриногена не продемонстрировали значимости в прогнозировании ВТЭО в группе онкологических пациентов. Способность в определении эффективности профилактической дозы НМГ проявил только уровень антитромбина, однако этот показатель оказался неэффективным в подборе индивидуальной дозы. Недостаточную эффективность антикоагулянтной терапии позволил выявить только тест тромбодинамики.

Увеличение скорости роста сгустка (V) и уменьшение времени задержки сгустка (Tlag) послужило основанием для изменения дозы препарата и именно в этой группе пациентов, у которых доза антикоагулянта была подобрана в соответствии с результатами теста тромбодинамики, количество тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде было наименьшим [73].

Хорошо известна патогенетическая роль протромботических сдвигов при коронавирусной инфекции COVID-19, при которой риск тромбозов сохранялся даже на фоне антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Механизмы развития коагулопатии у 225 пациентов с тяжелым течением заболевания были рассмотрены в многогранном исследовании Litvinov R.I. et al.. Среди информативных методов выявления гиперкоагуляционных расстройств гемостаза авторы выделили некоторые параметры теста тромбодинамики и тромбоэластографии (ТЭГ), D-димер, фибриноген и новый метод определения кинетики контракции сгустка. Изменения исследованных показателей были тесно связаны с тяжестью и исходами заболевания. При этом, были получены противоречивые результаты в тесте тромбодинамики в отношении пациентов с неблагоприятным исходом с увеличением Tlag и снижением скорости формирования сгустка свидетелями гипокоагуляционных расстройств, что сочеталось с существенным повышением содержания маркеров системной воспалительной реакции – С-реактивного белка и ИЛ-6, а также антифосфолипидных антител, для которых известна их способность активировать антикоагулянты и маскировать развитие гиперкоагуляции. Гипокоагуляция выявлялась также и в тесте ТЭГ. Интересно, что в группе пациентов с COVID-19 и онкогематологическими заболеваниями, в терапии которых не использовали антикоагулянты, параметры теста тромбодинамики демонстрировали существенное возрастание скорости формирования сгустка, его размера и появление спонтанных сгустков. Не было получено различий в исследованных

показателях в зависимости от дозы НМГ, что свидетельствует о сохранении риска тромботических осложнений и необходимости индивидуального подхода к назначению антикоагулянтов [224].

Гиперкоагуляция, регистрируемая в тесте тромбодинамики в течение нескольких дней на фоне профилактической дозы НМГ, является предиктором тромбоза при тяжелой вирусной инфекции (COVID-19) [264]. В исследовании было установлено, что превышение значения параметра скорость образования сгустка выше порогового значения 25 мкм/мин на исходе действия препарата за трехдневный период повышает относительный риск тромбоза в 14 раз. Контроль дозы НМГ по тесту тромбодинамики с переходом на терапевтическую позволил в три раза снизить частоту тромбозов без возрастания риска кровотечения в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. В комплексе с фибриногеном и D-димером тест тромбодинамики проявляет себя как полезный инструмент в определении индивидуальной дозы антикоагулянтов с целью профилактики тромботических осложнений. Тест тромбодинамики успешно применялся и для оценки вероятности кровотечения при терапии гепаринами, конечно, в сочетании с другими лабораторными показателями, инструментальными и клиническими данными. Такая возможность была продемонстрирована, например, в период пандемии при лечении большой группы пациентов с тяжелым ДВС-синдромом на фоне коронавирусной инфекции [49].

Результаты многоцентрового исследования значимости лабораторной оценки состояния плазменного гемостаза у 1210 пациентов с COVID-19 показали преимущество теста тромбодинамики по сравнению с тромбоэластографией и определением D-димера в контроле за гепаринотерапией [21], позволяя регистрировать как недостаточность дозы НМГ, так и передозировку.

Опыт использования теста тромбодинамики при COVID-19 показал его эффективность в выявлении пациентов с неэффективной антикоагулянтной

терапией, что делает этот тест полезным инструментом в контроле состояния пациентов и коррекции антикоагулянтной терапии [24].

В заключении обзора литературы, прежде всего, следует отметить пополнение перечня лабораторных тестов для оценки состояния плазменного гемостаза отечественной разработкой - интегральным тестом тромбодинамики, который имеет официальное разрешение для использования в клинической практике. Количество публикаций, посвященных определению диагностической и клинической значимости теста тромбодинамики, демонстрирует большое разнообразие клинических ситуаций, требующих достоверной оценки состояния системы гемостаза с целью прогноза тромботических осложнений и подбора индивидуальной антитромботической терапии. Результаты проведенных исследований, в целом, подтверждают способность теста тромбодинамики регистрировать гиперкоагуляционные сдвиги в системе плазменного гемостаза и его чувствительность к антикоагулянтной терапии. При этом внедрение данного теста в реальную клиническую практику ограничено, в связи с некоторыми факторами преаналитического этапа, неопределенностью аналитических характеристик метода, отсутствием рекомендаций по интерпретации результатов теста и пороговых значений для принятия клинических решений. Малочисленность групп обследованных пациентов в большинстве опубликованных статей не позволяет сделать уверенные выводы в отношении практического использования теста в той или иной клинической ситуации. Многолетний опыт использования теста тромбодинамики в научных программах и в клиниках ВЦЭРМ, понимание проблем его внедрения в лабораторную и клиническую практику послужили основанием для проведения данного исследования и формирования научного обоснования пригодности теста тромбодинамики для использования в клинических целях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1. Характеристика объектов исследования.

Диссертационное исследование выполнено на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (далее ВЦЭРМ) и представляет собой анализ данных экспериментального и клинического исследований. Все лабораторные исследования были выполнены в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2016 по 2024 гг. Всего было проведено более 9500 исследований, с формированием электронной базы данных (зарегистрирована 07.04.2025 г. № 2025621571), включающей клинико-anamnestические и лабораторные данные 1 300 пациентов возрасте от 18 до 80 лет.

Диссертационное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ВЦЭРМ (протокол №1/23 от 15.02.2023 года).

Исследование выполнено как обсервационный ретроспективный анализ с использованием лабораторных, аналитических и статистических методов.

2.1.1 Характеристика экспериментальной части исследования

Для определения условий стандартизации метода тромбодинамики:

- оценка влияния факторов преаналитического этапа (заморозка, транспортировка по пневмопочте, центрифугирование) на параметры теста тромбодинамика;
- оценка воспроизводимости теста тромбодинамики на моделях «норма», «гипо» и «гипер»;
- проведение исследования контрольных плазм в трех сериях и сравнение полученных результатов с данными производителя контрольных материалов;
- проведение внутреннего контроля качества с помощью коммерческих контрольных плазм различных производителей;
- определение соответствия собственных референтных интервалов параметров теста тромбодинамика с референтными интервалами

производителя;

- валидация теста тромбодинамики со стандартным методом определения анти-Ха активности с целью мониторинга антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами.

Последовательность и перечень процедур для стандартизации теста тромбодинамики в лаборатории представлен на (рис. 4).



Рис. 4. Последовательность и перечень процедур для стандартизации метода тромбодинамики в лаборатории.

Примечание: в скобках указано количество выполненных тестов.

Для оценки влияния глубокого замораживания и размораживания при 37°C была использована плазма от 10 условно-здоровых людей, в двух пробирках, из одной провели исследование непосредственно после пробоподготовки, вторую пробирку замораживали при температуре -70°C, затем размораживали на водяной бане при 37°C, в течении 5 минут, повторно центрифугировали и проводили исследование.

Для оценки влияния способов транспортировки были исследованы 60 образцов плазмы, от 30 пациентов. Использовали особые пересылочные капсулы, которые движутся по трубам со скоростью 4-7 м/с, обеспечивающие

стерильность, безопасность и осторожность пересылки. После процедуры взятия крови одну пробирку от каждого пациента доставляли в капсуле по пневмопочте (SWISSLOG Healthcare TranspoNet, Швейцария), вторую в контейнере медперсоналом непосредственно в лабораторию. Для исследования были использованы пробирки типа Vacuette plastic 4.5 ml 3.2 % citrate Greiner Bio-One. Преаналитические процедуры (пробоподготовка, центрифугирование, получение свободной от тромбоцитов плазмы) выполнялись в соответствии со стандартной операционной процедурой.

Для оценки влияния режимов центрифугирования на параметры теста тромбодинамика было проведено 15 циклов центрифугирования в различных условиях. В каждом цикле использовали две первичные пробирки с цельной кровью, обе пробирки центрифугировали при режиме 1600 g 15 минут, затем переносили 40% от общего объема плазмы из верхнего слоя в одноразовые пластиковые пробирки типа «Эппендорф», одну пробирку центрифугировали при режиме 10 000g 5 минут, вторую пробирку при режиме 1 600 g – 20 минут. Далее переносили 90% плазмы в новую пробирку и проводили исследование на регистраторе в стандартном режиме.

Для оценки воспроизводимости для модели «норма» была использована цитратная свежая плазма условно-здоровых людей, для модели «гипо» - плазма пациентов, получающих НМГ в лечебной дозе и для модели «гипер» плазма с лабораторными признаками гиперкоагуляции (увеличение активности фактора VIII и концентрации фактора Виллебранда). Все образцы плазмы были получены в соответствии со стандартными правилами взятия крови и соблюдением всех условий преаналитического этапа для коагулологических исследований.

Для контроля воспроизводимости метода тромбодинамики был разработан внутренний протокол, согласно которому была сформирована группа из 4-х условно-здоровых людей для модели «нормокоагуляция», 4-х пациентов, получающих НМГ в лечебной дозе в условиях стационара на пике

действия препарата, для модели «гипокоагуляция» и 4-х пациентов с лабораторными признаками гиперкоагуляции (увеличение активности фактора VIII и концентрации фактора Виллебранда). В каждой пробе была выполнена серия из 6 измерений, с последующим вычислением индивидуального коэффициента вариации. На втором этапе исследования, из материала условно-здоровых людей, пациентов, получающих НМГ, и пациентов с лабораторными признаками гиперкоагуляции приготовили пулы плазм и провели 20 исследований для модели «норма» и по 10 для модели «гипо» и «гипер» каждого пула с последующим вычислением общего группового коэффициента вариации.

Далее было проведено определение параметров тромбодинамики в контрольных плазмах трех уровней, разработанных производителем метода. Было выполнено по 6 измерений в каждом из трех представленных флаконов с последующим расчетом средней внутрифлаконной и межфлаконной воспроизводимости во всех уровнях и сличением их со значениями производителя.

Для определения соответствия собственного референтного интервала с интервалами производителя параметров теста тромбодинамики согласно рекомендациям стандарта CLSI C28-A3 была сформирована группа из 150 условно-здоровых людей, в возрасте от 18 до 70 лет, 80 женщин и 70 мужчин без инфекционных и острых соматических заболеваний, не принимающих фармакологическую терапию. Была сформирована анкета для участников исследования (Приложение №1).

Пределы референтных интервалов предоставляли с 90 % доверительным интервалом, описывающим диапазон значений истинного предела референтного интервала с 90 % вероятностью.

Для внутрилабораторного контроля качества мы применили коммерческие контрольные плазмы с нормальным содержанием факторов свертывания и естественных антикоагулянтов компании Instrumentation

Laboratory и плазму компании BIO-RAD 2-й уровень, имитирующую физиологическую гипокоагуляцию, поскольку производитель теста не поставляет коммерческий контрольный материал, рекомендуя использовать аттестованный пул плазм. На первом этапе провели исследования разведенной плазмы без предварительного центрифугирования. На втором этапе после разведения плазмы перед ее исследованием было проведено центрифугирование (режим 5 минут при 10 000g), что максимально приблизило условия проведения преаналитического этапа к исследованиям проб пациентов. Исследования проводили ежедневно на двух приборах.

Для валидации параметра скорости роста сгустка метода тромбодинамики и определения анти-Ха активности было сформирована группа из 140 пациентов, принимающих НМГ:

- 100 пациентов получавших профилактические и лечебные дозы НМГ в возрасте от 37 до 69 лет, находившихся на лечении в отделениях кардиологии и неврологии ВЦЭРМ, с диагнозом острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения.

- 40 пациентов, находящихся на лечении в ВМА им. С.М.Кирова с диагнозом минно-взрывная травма, осложненная тромбозом вен нижних конечностей в возрасте 18-59 лет, получавших терапию НМГ путем подкожного введения лечебных доз 2 раза в сутки.

Контроль проводили через 4 часа и через 12 часов после повторного введения препарата.

2.1.2. Характеристика клинической части исследования

Лабораторное обследование проведено 2 227 пациентам, выполнено 4300 исследований тромбодинамики и 1500 исследований точечных тестов в период с 2018 по 2024 год. Проведено изучение историй болезни обследованных пациентов. Во ВЦЭРМ все пациенты наблюдались и обследовались амбулаторно и стационарно. Взятие крови у пациентов из Центра профилактики и лечения невынашивания беременности при

родильном доме №1 г. Санкт-Петербурга, клиники «Валмед», клиники «Основа» проводили в амбулаторных условиях поликлиники ВЦЭРМ, в соответствии со стандартными правилами забора крови и соблюдением всех условий преаналитического этапа для коагулологических исследований строго по направлениям врачей кардиологов, гинекологов, ревматологов (рис.5).



Рис.5. Дизайн клинической части исследования.

Примечание: в скобках указано количество выполненных тестов.

Для оценки состояния тромботической готовности интегральным методом тромбодинамики были сформированы группы:

- группа из 140 мужчин – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (далее ликвидаторы) в возрасте от 46 до 80 лет, средний возраст – $(63,0 \pm 8,3)$ года, поступивших в 2016–2018 гг. в отделения кардиологии и неврологии ВЦЭРМ с диагнозами дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь;

- группа из 76 мужчин в возрасте 40-85 лет с наличием доказанных факторов риска немых инфарктов мозга инструментальными методами исследования;

- группа из 37 мужчин в возрасте 32-58 лет трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса;

- группа из 629 женщин в возрасте от 40 до 60 лет проходившие обследование во ВЦЭРМ и Центре профилактики и лечения невынашивания беременности при родильном доме №1 в Санкт-Петербурге (гормональные контрацептивы с целью контрацепции применяли 40 % женщин, для коррекции менструального цикла и лечения ряда гинекологических заболеваний 60 % женщин)

- группа из 44 пациентов в возрасте $(43,0 \pm 9,3)$ лет, получавших терапию глюкокортикостероидами, без антитромботической терапию

Группа женщин, принимающих КГК, была разделена на 4 группы:

- для оценки влияния препаратов для гормональной контрацепции на систему гемостаза были включены 348 женщин, принимающие гормональную контрацепцию (ГК+) в возрасте $37,9 \pm 8,0$ лет;

- группа сравнения из 272 женщин, не принимающие гормональную контрацепцию (ГК-) (возраст $37,8 \pm 6,3$ лет);

- для оценки влияния менопаузальной гормональной терапии на систему гемостаза были включены женщины принимающие эстроген-гестаген содержащие препараты - 118 женщин в возрасте $51,9 \pm 6,3$ лет (МГТ (+));

- группа сравнения из 103 женщин в возрасте $53,5 \pm 4,9$ лет, не принимающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ-).

Для оценки эффективности антитромботической терапии и оценки влияния фармакологических препаратов на параметры теста тромбодинамики были сформированы группы:

- группа из 179 пациентов в возрасте 20-80 лет, (92 женщины и 87 мужчин) перед назначением терапии

- группа из 274 пациентов (134 мужчин и 140 женщин), принимающих ПОАК (апиксабан 374, ривароксабан 338, дабигатран 42)

- группа из 315 пациентов (173 мужчин и 142 женщины), принимающих ААТ (ингибиторы ЦОГ 419, ингибиторы P2Y12 69)
- группа из 66 пациентов (41 мужчины и 25 женщины), принимающих ДААТ (АСК/клопидогрель - 86, АСК/брилинта -14)
- группа из 38 пациентов (18 мужчин и 20 женщин), принимающих ПОАК+ААТ (апиксабан/АСК 18, ривароксабан/АСК 16, апиксабан/клопидогрель 16, ривароксабан клопидогрель 17)
- группа из 58 пациентов (27 мужчин и 30 женщин), принимающих НФГ (режим введения – в/в инфузионно в дозе 700-1300МЕ/ч 70 определений)
- группа из 155 пациентов, принимающих НМГ (эноксапарин 279, надропарин 29, дальтепарин 28)
- группа из 12 пациентов, принимающих фондапаринукс;
- группа из 15 пациентов, принимающих АВК;
- группа из 15 пациентов, принимающих венотоники и ангиопротекторы (геспередин, сулодексид, диосмин);
- группа из 23 пациентов, принимающих глюкокортикостероиды+ААТ;
- группа из 20 пациентов, принимающих глюкокортикостероиды+ПОАК;
- условно здоровые лица без терапии (n=200).

2.2. Оборудование.

Система диагностическая лабораторная «Регистратор тромбодинамики Т-2» («Гемакор», Россия).

Автоматический коагулометр ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США).

Двухканальный лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ2 («Биола», Россия).

Центрифуга CM-6M («ELMI», Латвия).

Микроцентрифуга Microspin12 («BioSan», Латвия).

Баня водяная WB-4MS («BioSan», Латвия).

2.3. Методы лабораторной диагностики

Для проведения исследований системы плазменного гемостаза в лаборатории клинической химии ВЦЭРМ МЧС России были сформированы документы – Стандартные операционные процедуры (СОП), где были прописаны все операции, относящиеся к условиям выполнения процедуры, реактивам, оборудованию, а также к подготовке образцов для исследования и способы вычисления и представления результата исследования. Были использованы хромогенные, клоттинговые, иммунотурбидиметрические, иммунохемилюминесцентные и иммуноферментные методы исследования.

2.3.1. Проведение исследования методом тромбодинамики

Исследования методом тромбодинамики проводили согласно Руководству по эксплуатации «Регистратора тромбодинамики Т-2» и проведению тромбодинамики.

Для теста тромбодинамики использовали бестромбоцитарную плазму. Полученные образцы крови центрифугировали при режиме 1600 g 15 минут. После центрифугирования 40 % от общего объема в пробирке из верхнего слоя плазмы переносили в пластиковую пробирку объемом до 2 мл, затем дополнительно центрифугировали бедную тромбоцитами плазму в течение 5 минут при 10 000 g при комнатной температуре. Для исследования отбирали верхнюю часть (9/10 объема) свободной от тромбоцитов плазмы. Бестромбоцитарную плазму смешивали с ингибитором ферментов контактной фазы (кукурузный трипсин) и ацетатом кальция. Переносили в измерительную кювету 120 мкл образца, погружали в плазму вставку-активатор с иммобилизованным тканевым фактором и запускали регистрацию образования и роста фибрина на поверхности пластиковой вставки. Процесс формирования сгустка фиксировался оптически каждые 6 секунд в течение 30 минут, что схематично представлено на рисунке 6.

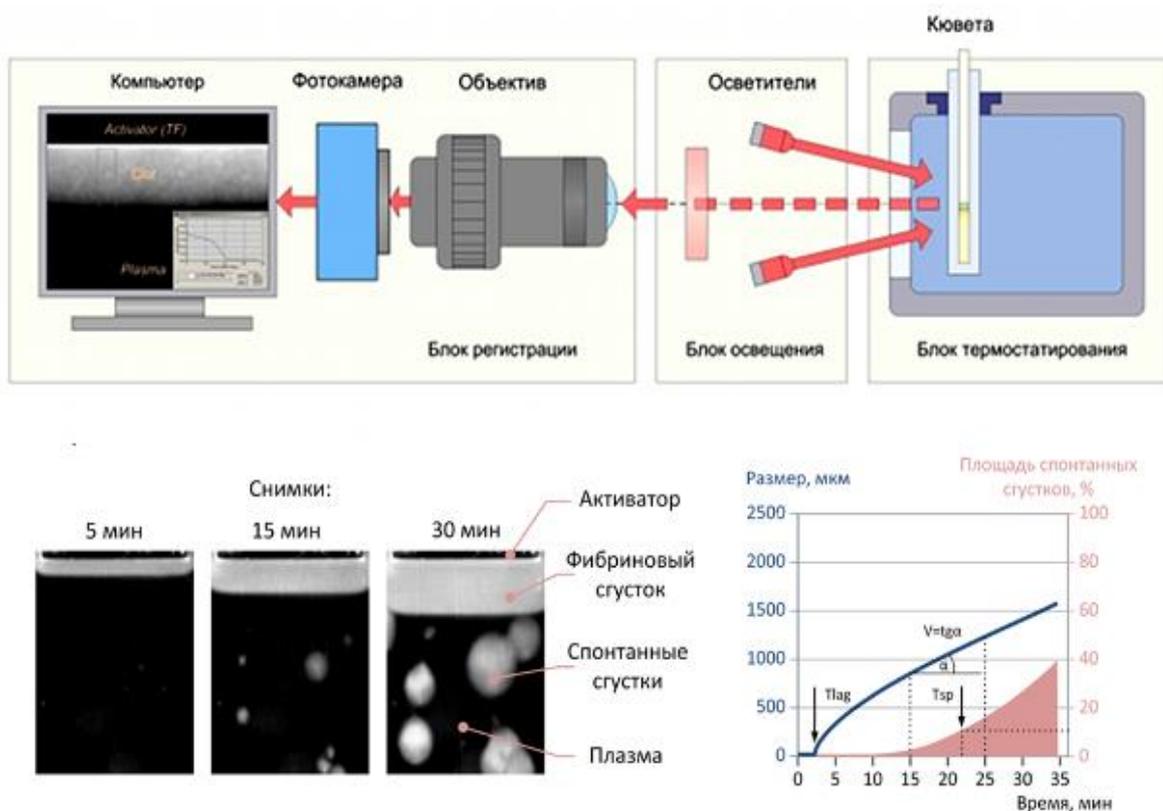


Рис. 6. Принцип работы метода тромбодинамики (Пантелеев М.А. и соавт. 2010 г.)

Полученные динамические изображения обрабатывались автоматически с вычислением параметров, представленных в таблице 4.

Таблица 4. Параметры интегрального метода тромбодинамики

Параметры - Референтный интервал	Определение
Tlag (мин) – 0,6-1,5	Время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.
V, Vst мкм/мин – 20-29	Средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15 – 25 минут после начала роста. 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 (Vst). Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина. Чувствителен к концентрации микровезикул в плазме.
Tsp , мин-отсутствуют	Время появления спонтанных сгустков Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.
Vi , мкм/мин – 38-56	Начальная скорость роста сгустка, Характеризует фазу инициации свертывания. Параметр чувствителен к состоянию внешнего и внутреннего пути свертывания.
CS мкм -800-1200	Размер фибринового сгустка через 30 минут, Интегральная характеристика работы плазменного звена свертывания.
D , усл.ед.- 15000-32000	Плотность сгустка характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью XIII фактора.

2.3.2. Определение концентрации D-димера

Определение концентрации D-димера в плазме крови проводили иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: Реагент для определения концентрации D-димера представляет собой суспензию латексных частиц, покрытых фрагментами моноклональных антител к D-димеру. При смешивании плазмы, содержащей D-димеры, с латексным реагентом и буфером, латексные частицы агглютинируют между собой через молекулы D-димера. степень агглютинации прямо пропорциональна концентрации D-димера и измеряется

по уменьшению светопропускания. Концентрация выражена в единицах, эквивалентных концентрации фибриногена (FEU).

Референтный интервал: 0-250 нг/мл

2.3.3. Определение концентрации фактора Виллебранда – vWF:Ag

Определение концентрации фактора Виллебранда – vWF:Ag в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: Используется латексный реагент, представляющий собой суспензию частиц, покрытых антителами к фактору Виллебранда. При смешивании плазмы с латексным реагентом и буфером, частицы агглютинируют между собой через молекулы фактора Виллебранда. Степень агглютинации прямо пропорциональна концентрации фактора и измеряется по уменьшению светопропускания. Добавление плазмы пациента вызывает агглютинацию, которая обнаруживается с помощью турбидиметрического метода.

Референтный интервал: 55-150%

2.3.4. Определение концентрации фактора VIII - FVIII

Определение концентрации фактора VIII плазме крови проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: К плазме, дефицитной по фактору VIII, добавляют разведенную бедную тромбоцитами исследуемую плазму, при 37°C и

определяют АЧТВ смеси. Коррекция времени АЧТВ пропорциональна активности фактора в плазме пациента.

Референтный интервал: 70-150%

2.3.5. Определение анти-Ха активности хромогенным методом

Определение анти-Ха активности в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: гепарин измеряется в виде комплекса с антитромбином (АТ), присутствующим в плазме пациента. Фактор Ха добавляется в избытке к образцу вместе с хромогенным субстратом. В результате комплекс гепарин/АТ ингибирует фактор Ха, а остаток фактора Ха гидролизует хромогенный субстрат, высвобождая паранитроанилин. Поглощение света обратно пропорционально концентрации гепарина в образце.

Рекомендованный диапазон: 0,3-1,5 МЕ/мл

2.3.6. Определение антитромбина

Определение концентрации антитромбина в плазме крови проводили хромогенным методом на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: В исследуемую плазму, разведенную буферным раствором с гепарином, вносят стандартное количество фактора Ха и

инкубируют при 37°C. Далее остаточное количество фактора Ха при взаимодействии с хромогенным субстратом образует паранитроанилин, концентрация которого обратно пропорциональна концентрации антитромбина.

Референтный интервал: 70-120%

2.3.7. Определение альфа-2-антиплазмина

Определение концентрации ингибитора плазмина хромогенным методом в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: Плазма пациента инкубируется с реагентом плазмина в присутствии метиламина, далее активность плазмина измеряется по расщеплению хромогенного субстрата с высвобождением паранитроанилина.

Референтный интервал: 70-120%

2.3.8. Определение плазминогена

Определение концентрации плазминогена хромогенным методом в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % или 3,2 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: Исследуемая плазма инкубируется со стрептокиназным реагентом в присутствии фибриногена. После максимальной активации стрептокиназой плазминогена определяют скорость расщепления пептидного хромогенного субстрата.

Референтный интервал: 70-120%

2.3.9. Определение концентрации фибриногена

Определение концентрации фибриногена по Клаусу клоттинговым методом в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 («Instrumentation Laboratory», США) с использованием наборов производителя оборудования.

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: Определяется время свертывания разведенной цитратной плазмы избытком тромбина. Время свертывания зависит от концентрации фибриногена в плазме, которую определяют по калибровочному графику.

Референтный интервал: 1,6-4,0 г/л

2.3.10. Определение XII-а зависимогo фибринолиза

Определение фибринолитической активности плазмы крови проводили с использованием наборов для определения фибринолитической активности плазмы крови ФА-1 (производство НПО «Ренам», Россия), и контрольные материалы «КМ-1».

Материал исследования: бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 2900 об/минуту в течение 10 минут.

Принцип метода: Тест основан на измерении времени полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной при осаждении в кислой среде. При добавлении к этой фракции солей кальция образуется сгусток фибрина, который затем лизируется плазмином. Реакция активируется фактором XIIa. Время от момента образования сгустка до его растворения выражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы.

Референтный интервал: 4-12 мин.

2.3.11. Исследование агрегационной способности тромбоцитов

Определение агрегации тромбоцитов в обогащенной тромбоцитами плазме крови проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ2 «Биола» с использованием наборов фирмы «Технология стандарт»: «АДФ», «Адреналин» «Коллаген» и физиологического раствора 0,9 % турбидиметрическим методом.

Материал исследования: обогащенная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования венозной крови стабилизированной 3,8 % цитратом натрия (9:1) при 920 об/мин – 7 минут.

Принцип метода: Исследование агрегации тромбоцитов проводили как без добавления индуктора - спонтанная агрегация, так и с добавлением индуктора - индуцированная агрегация тромбоцитов. Конечная концентрация аденозин 5-дифосфата - 5,0; 2,5; 1,25; 0,625 мкмоль/л, адреналина - 5,0 и 2,5 мкг/мл, коллагена 1,8 мг/мл.

Результаты оценивали по изменению среднего размера агрегатов (ЕД.) и по изменению светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы (%).

2.4. Статистические методы обработки данных

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 версия (лицензия АХА009К287210FAACD-B). Проверка на соответствие переменных нормальному распределению выполнялась с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Не соответствующие нормальному распределению переменные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25–Q75]. Для сопоставления групп по количественным признакам использовали критерий Манна – Уитни. Сравнительный анализ качественных данных в двух независимых выборках проводили посредством заполнения таблиц сопряженности и расчета точного критерия Фишера – двусторонний тест, для определения влияния и степень

вклада категориальных и количественных факторов в изменчивость зависимых переменных использован многофакторный многомерный ковариационный анализ с использованием критерия лямбда Уилкса. Степень вклада факторов оценивалась по частичному коэффициенту эта-квадрат (η^2). Для определения структуры зависимости переменных от различных факторов риска выполняли одномерный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки и Даннетта. Для сопоставления двух выборок по количественным признакам использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Референтный интервал рассчитывали согласно стандарту CLSI C28-A3 в статистической программе MedCalc® version 23.0.9 параметрическими и непараметрическими методами с помощью процентильного метода Рида с заданным 2,5 и 97,5 процентилями для двустороннего опорного интервала.

2.5. Систематический анализ публикаций

Был произведен систематический обзор литературы, полученных из открытых источников, по ресурсам Elibrary.ru, PubMed, интернет-ресурса PLOS ONE, и научных исследований, посвященных изучению возможностей метода тромбодинамика в диагностике гиперкоагуляционных состояний у пациентов различного профиля в мониторинге антитромботической терапии НМГ, опубликованных в период с 2015 по 2024 год. В анализ включались публикации, имеющие полноценный текст с участием групп пациентов не менее 20 человек, госпитализированных в стационар и пациентов посетивших амбулаторный прием.

В соответствии с разработанным алгоритмом поиска было идентифицировано 1156 ссылок, из которых 1076 были исключены из анализа на этапе скрининга по названиям и аннотациям, также были исключены публикации, имеющие фундаментальный и лекционный характер исследования. Из полнотекстовых версий оставшиеся 80 были изучены на

предмет соответствия критериям включения и исключения. Таким образом, в анализ было включено 76 источников, объединивших 14 949 пациента.

Далее публикации были разделены на две группы. Первая группа включала систематический обзор литературы, посвященный возможностям и перспективам применения теста тромбодинамика в определении состояния гиперкоагуляции у стационарных и амбулаторных пациентов, во второй группе представлены публикации на тему мониторинга антитромботической терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ТЭО.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ МЕТОДА ТРОМБОДИНАМИКИ В ЛАБОРАТОРИИ.

Основной задачей клинико-диагностической лаборатории является представление клиницистам достоверной информации о состоянии здоровья пациента, для последующего принятия решений по профилактике, диагностике и лечению пациентов, что возможно только при использовании в лаборатории валидированных и верифицированных методик клинических лабораторных исследований. Достоверность этой информации определяется всеми этапами процесса выполнения лабораторных исследований – преаналитическим, аналитическим и постаналитическим [196].

Обеспечение качества в коагулологических исследованиях является центральным элементом эффективности диагностических исследований. Помимо непосредственного контроля за аналитической процедурой необходимо стандартизировать и контролировать взятие и подготовку образцов на преаналитическом этапе. Решающим фактором правильности выполнения исследований является проведение внутрилабораторного контроля качества всех выполняемых тестов. Принципиальным положением в исследовании гемостаза является стандартизация, которая рассматривается как спектр приемов исследования гемостаза, обеспечивающая воспроизводимые в разных лабораториях результаты за счет применения разовых систем взятия крови, аттестованных методов, реактивов, приборной базы, международных стандартов при калибровке, проведение внутрилабораторного контроля качества, участия во внешней оценке качества. [52].

Качество выполнения коагулологических исследований должно соответствовать общим требованиям к стандартизации клинико-лабораторных исследований, разработанных Международной организацией стандартизации (ISO), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), приказами МЗ РФ.

В России общие требования к условиям и процедурам преаналитического, аналитического этапа и основы проведения внутрилабораторного контроля качества изложены в документах (ГОСТ Р 53079.4-2008. Национальный стандарт РФ «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа». ГОСТ Р 53133.2-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» ГОСТ Р 53133.1-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клиничко-диагностических лабораториях»).

При внедрении нового метода в лаборатории для получения достоверного результата необходима процедура проведения верификации и обеспечения внутрилабораторного контроля качества.

Тест тромбодинамики имеет хорошие перспективы, но в настоящее время недостаточно опубликованных данных об основах обеспечения качества исследований, независимой стандартизации теста, а также обеспечения коммерческими доступными материалами для контроля качества. Дополнительные клинические исследования по определению клинической информативности теста будут способствовать более широкому использованию теста.

3.1. Преаналитический этап: алгоритм взятия, транспортировки и пробоподготовки образцов крови в лаборатории

Для взятия крови использовали только вакуумные системы, предназначенные для коагулологических исследований, с цитратом натрия в концентрации 3,2 %. Использование вакуумных систем для взятия крови разных производителей может оказать существенное влияние на результаты

тромбодинамики. Рекомендуется использовать одобренные производителем пробирки, перечисленные в руководстве по эксплуатации к тесту (Система диагностическая лабораторная «Регистратор тромбодинамики Т-2» версия от 20.06.2018

При исследовании параметров системы гемостаза одной из главных проблем является игнорирование сроков и условий транспортировки проб в лабораторию. Согласно стандартам CLSI H21-A4, и ГОСТ 53079.4-2008 хранение цельной крови допускается не более 45 минут, в течение которых плазма крови (далее плазма) должна быть отделена от форменных элементов, а все тесты должны быть выполнены в течение 4 часов с момента взятия при условии хранения при 18-24°C.

Одним из способов транспортировки биологического материала является использование пневмопочты. В современных условиях пневмопочта стала неотъемлемой частью крупных медицинских центров и больниц во всем мире. При анализе литературных источников на тему влияния пневмопочты на результаты исследования системы гемостаза обращает на себя внимание факт практического отсутствия отечественных публикаций, а результаты зарубежных авторов весьма неоднозначны, так как речь идет в основном о рутинных коагуляционных тестах, результаты которых, не изменяются. Авторы одного из исследований пришли к заключению, что транспортировка крови для анализа функции тромбоцитов может осуществляться с помощью пневмопочты без влияния на результаты [97]. По мнению [245].транспортировка цельной крови по пневмопочте крайне нежелательна, так как использование данного вида транспортировки приводит к гиперкоагуляционным сдвигам параметров теста ТД.

В рамках настоящего исследования был проведено сравнение значений параметров метода ТД в группе 1 (доставка персоналом в контейнере) и группе 2 (доставка в капсуле пневмопочтой) с помощью критерия Манна-Уитни. По результатам этого анализа были выявлены статистически значимые

отличия в таких параметрах как скорость роста сгустка (V мкм/мин), начальная скорость роста сгустка (V_i мкм/мин) и время появления спонтанных сгустков, свидетельствующие о смещении скоростных параметров в область гиперкоагуляции. Все данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Параметры теста тромбодинамики в зависимости от способа транспортировки

Параметр	Me [25%;75%] группа 1 n=30	Me [25%;75%] группа 2 n=30	p
$V_{\text{мкм/мин}}^*$	28,7[27;37]	40,8[32,9;52,3]	0,011
Tlag мин	1,0[0,9;1,15]	1,10[1,0;1,2]	0,397
V_i мкм/мин*	50,1[47,4;55,6]	59,6[55,4;65,0]	0,047
CS мкм	1068[1036;1283]	1218[1132;1305]	0,707
D усл.ед	22381[20995;23446]	23417[20530;32701]	0,235
Tsp*	0	25,8[27;37]	0,001

Данные распределения параметра скорости роста сгустка наглядно представлены на рисунке 7.

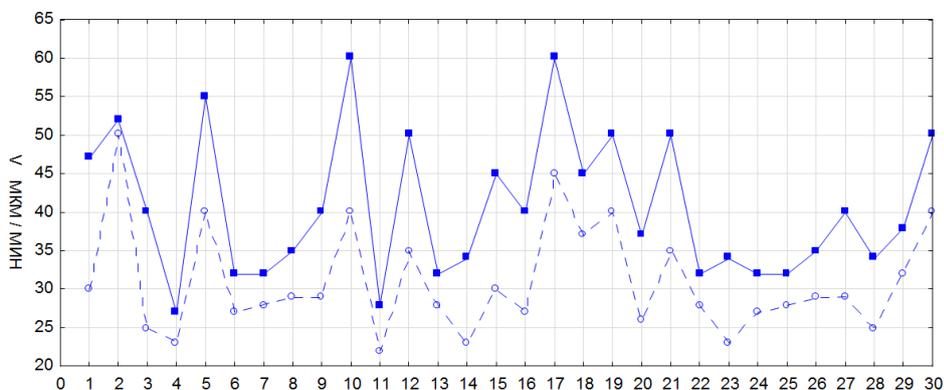


Рис. 7. Скорость роста сгустка (параметр V , мкм/мин) в зависимости от способа транспортировки проб крови. Сплошная линия – транспортировка пневмопочтой, пунктирная линия – транспортировка в контейнере персоналом.

В результате корреляционного анализа мы обнаружили сильные отрицательные связи ($r = -0,69$ и $r = -0,92$) между параметрами тромбодинамики и способом транспортировки. В образцах плазмы,

доставленных в лабораторию пневмопочтой, скорость роста сгустка выше и образование спонтанных сгустков фиксируется раньше и чаще, чем в образцах, доставленных в контейнере, что продемонстрировано на (рис.8).

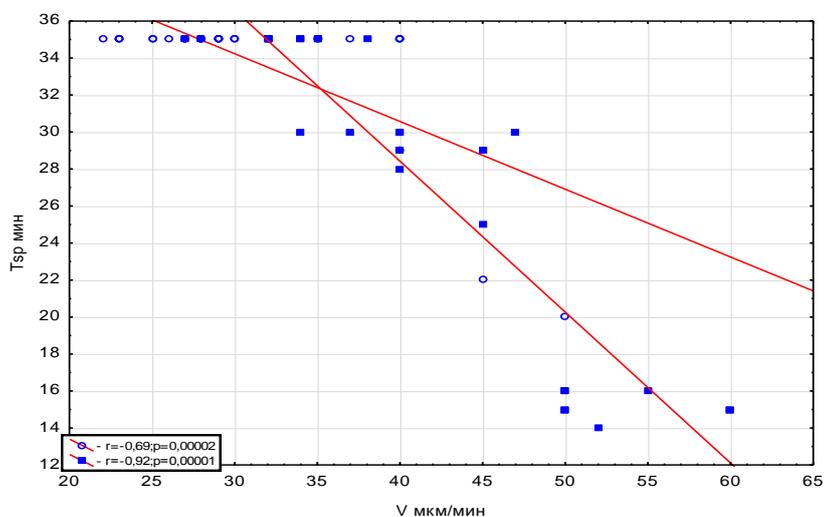


Рис. 8. Соотношение параметров теста тромбодинамика при различных способах доставки пробы в лабораторию. Примечание: ○ – результаты параметров при транспортировке в контейнере персоналом; ■ – результаты параметров при транспортировке пневмопочтой. V – скорость роста сгустка, Tsp – время появления спонтанного тромбообразования.

Результаты, полученные по итогам проведенных нами исследований, демонстрируют, что в образцах плазмы, доставленных в лабораторию пневмопочтой, запускаются процессы, вызывающие ложную гиперкоагуляцию в виде увеличения скоростных параметров роста сгустка и фиксирования времени образования спонтанных сгустков в отличие от результатов, полученных в пробе, доставленной в контейнере персоналом.

Таким образом, транспортировка пробирок с образцами цельной крови для исследования теста тромбодинамики может осуществляться только в пределах одного ЛПУ, с использованием специализированных контейнеров с доставкой медицинским персоналом в лабораторию из процедурных кабинетов отделений, позволяющих минимизировать встряхивание.

Важным элементом преаналитического этапа является режим центрифугирования. Производитель метода рекомендует при отсутствии

высокоскоростной центрифуги в лаборатории для повторного центрифугирования использовать режим центрифугирования с меньшим ускорением (1600 g) и увеличить время центрифугирования до 20 мин. Полученные нами результаты исследования параметров тромбодинамики при стандартном режиме (10 000 g – 5 минут) и при режиме 1 600 g – 20 минут свидетельствуют о том, что при данном режиме центрифугирования три параметра теста ТД статистически значимо отличаются между собой. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сравнительный анализ параметров теста тромбодинамики в зависимости от режима центрифугирования. Критерий Вилкоксона для парных сравнений.

Параметр	Me[25%;75%] режим 10 000 g – 5 минут n=15	Me[25%;75%] режим 1 600 g – 20 минут n=15	p-уровень
V _{мкм/мин} *	33,6[26,7;40,0]	37,1[27,9;45,7]	0,003
Tlag мин	1,29[1,0;1,5]	1,41[1,2;1,7]	0,465
V _i мкм/мин*	49,9[47,5;55,4]	50,3[48,4;57,0]	0,064
CS мкм	1056[1041;1314]	1240[1057;1402]	0,017
D усл.ед	25501[24162;27785]	25635[23075;27657]	0,931
Tsp*	31[24;35]	27,7[17;35]	0,018

Графическое изображение основного параметра скорости роста сгустка представлено на рисунке 9, где наглядно продемонстрировано увеличение данного параметра от примененного режима центрифугирования с меньшим ускорением и добавлением времени, особенно в плазмах с ярко выраженной гиперкоагуляцией.

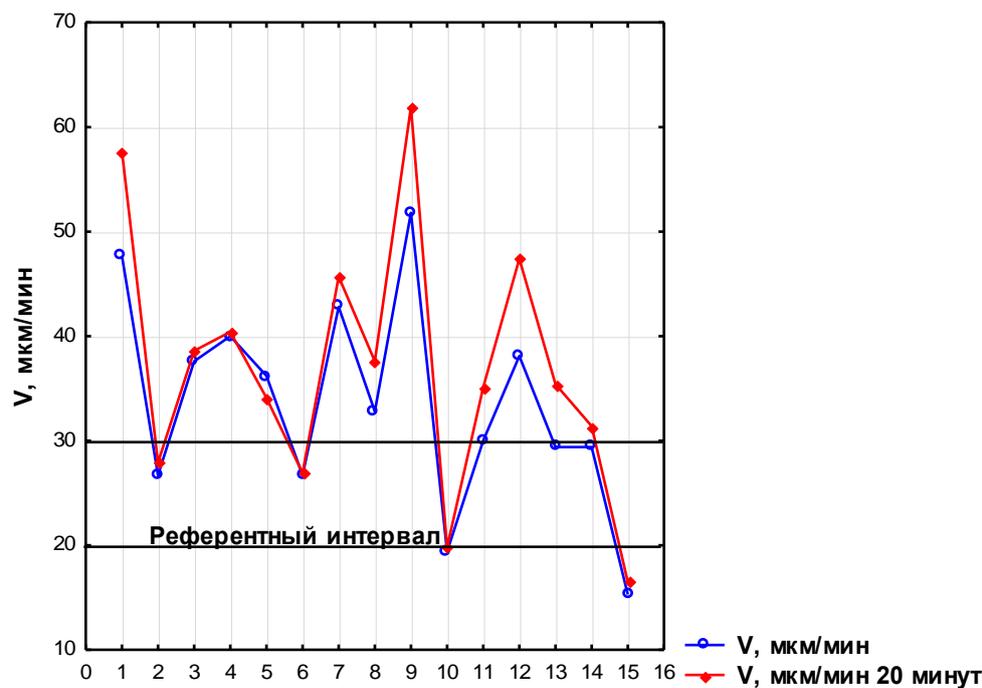


Рис.9. Параметр скорость роста сгустка V в зависимости от режима центрифугирования.

По рекомендации производителя в качестве образца для теста ТД возможно использование свежзамороженной бестромбоцитарной плазмы. В руководстве по эксплуатации к системе диагностической лабораторной «Регистратор тромбодинамики Т-2» (версия от 20.06.2018) указано, что допускается однократное замораживание свободной от тромбоцитов плазмы и хранения в виде аликвот не менее 2 мл при температуре -80°C . При оценке результатов, полученных после глубокой заморозки и оттаивания проб, в сравнении с результатами, полученными из свежей плазмы, мы обнаружили статистически значимые отличия. В пробах после замораживания и оттаивания было чаще зафиксировано спонтанное тромбообразование и отмечены более высокие скоростные параметры теста (V и V_i). Данные представлены в (табл. 7).

Таблица 7. Параметры теста тромбодинамики в свежей плазме и после замораживания и оттаивания

Параметр	свежая плазма (n=10) Me[25%;75%]	замороженная плазма (n=10) Me[25%;75]	p
V, мкм/мин	30,5 [26; 34]	45,8 [36,9; 56,3]	0,006
Tlag, мин	1,2 [0,9; 1,15]	1,5 [1,2; 1,7]	0,216
Vi, мкм/мин	53,1 [51,4; 58,6]	59,9 [56,4; 65,0]	0,033
CS, мкм	1268 [1136; 1385]	1318 [1201; 1402]	0,504
D, усл.ед	23381 [21995; 28456]	25417 [22530; 38701]	0,352
Tsp, мин.	> 30	16,8 [13,2; 25,1]	0,000

В целом в образцах плазмы крови после замораживания - оттаивания регистрировалось смещение параметров в область гиперкоагуляции по сравнению с результатами, полученными на образцах свежей плазмы крови.

По данным некоторых авторов [4], однократно замороженную при температуре -70°C плазму в специальных криопробирках объемом не более 0,5 мл можно хранить до 12 месяцев при температуре не выше -40°C, но использовать только в исследовательских целях.

3.2. Аналитические характеристики метода тромбодинамики

Для исследования модели «норма» была использована цитратная свежая плазма условно-здоровых людей, модели «гипо» - плазма пациентов, получающих НМГ в лечебной дозе и для модели «гипер» плазма с лабораторными признаками гиперкоагуляции (увеличение активности фактора VIII и концентрации фактора Виллебранда). Все образцы плазмы были получены в соответствии со стандартными правилами забора крови и соблюдением всех условий преаналитического этапа для коагулологических исследований.

Для контроля воспроизводимости метода тромбодинамики был разработан внутренний протокол, согласно которому были сформированы панели образцов плазмы 4-х условно-здоровых людей для модели «нормокоагуляция», 4-х пациентов, получающих НМГ в лечебной дозе в

условиях стационара на пике действия препарата, для модели «гипокоагуляция» и 4-х пациентов с лабораторными признаками гиперкоагуляции. В каждом образце была выполнена серия из 6 измерений, с последующим вычислением индивидуального коэффициента вариации. На втором этапе исследования, из материала условно-здоровых людей, пациентов, получающих НМГ, и пациентов с лабораторными признаками гиперкоагуляции приготовили пулы плазм и провели 20 исследований для модели «норма» и по 10 для модели «гипо» и «гипер» каждого пула с последующим вычислением общего группового коэффициента вариации. Данные представлены в (табл. 9 и табл. 10).

Таблица 9. Воспроизводимость параметров тромбодинамики на моделях плазм

модель	Параметры метода тромбодинамика														
	V мкм/мин			Vi мкм/мин			Tlag, мин			CS, мкм			D, у.е.		
	M	SD	CV	M	SD	CV	M	SD	CV	M	SD	CV	M	SD	CV
Норма 1	28,9	0,9	2,6	56,4	6,7	6,4	1,3	0,1	7,6	1258	42	3,4	23642	849	3,6
Норма 2	27,3	0,9	3,3	48,7	1,3	2,6	1,2	0,1	9	1029	76	7,4	22353	1651	7,4
Норма 3	24,0	1,3	5,3	45,1	2,1	4,6	1,3	0,1	9,4	919	76	8,3	22462	546	2,4
Норма 4	23,8	0,7	3,1	42,5	2,4	5,6	1,5	0,1	3,4	911	34	3,7	24287	2205	9,0
ГЗ «норма»			3,7			4,4			6,8			5,7			4,8
Гипо 1	12,3	0,5	4,0	24,3	2,7	10	1,6	0,1	9,9	553	41	7,5	36655	2292	6,2
Гипо 2	6,9	0,4	5,8	16,0	1,0	6,8	1,1	0,1	9,0	617	50	8,0	20851	1127	5,4
Гипо 3	12,6	0,7	5,0	23,6	2,7	9,0	1,6	0,1	9,8	544	47	8,6	36481	2319	6,3
Гипо 4	7,8	0,5	6,4	14	0,9	6,4	1,5	0,1	6,6	490	45	9,1	35648	2252	6,3
ГЗ «гипо»			5,3			8,0			8,8			8,3			6,0
Гипер 1	36,5	1,5	4,2	50,2	2,3	4,6	1,5	0,1	6,4	1137	87	7,4	24442	3306	13
Гипер 2	35,5	1,0	2,9	50,2	1,3	2,6	1,2	0,1	9,8	1188	23	2,0	29030	677	2,3
Гипер 3	38,9	1,4	3,6	63,3	2,2	3,5	1,5	0,1	6,6	1380	33	2,4	29564	1250	4,3
Гипер 4	40,6	1,4	3,4	59,7	0,9	1,6	1	0,1	14	1302	16	1,2	28163	591	2,0
ГЗ «гипер»			3,5			3,0			9,2			3,2			5,4

Примечание: ГЗ – средние групповые значения коэффициента вариации. По результатам вычисления значения всех коэффициентов вариации (CV%), (индивидуальных и групповых) для всех моделей не превышали 10%.

Таблица 10. Коэффициенты вариации параметров ТД в пулах плазм

Параметр	CV % в пулах плазмы			
	«гипо»	«норма»	«гипер»	производителя
V, мкм/мин	2,1	3,8	2,5	6
Tlag, мин.	19,6	9,7	15,8	20
Vi, мкм/мин	4,7	6,7	4,5	6
CS, мкм.	3,2	4,9	3,1	5
D, у.е.	7,5	5,5	10,6	20

Все коэффициенты вариации, полученные для трех моделей плазм, не превышали коэффициентов вариации, заявленных производителем.

Коэффициент вариации для основного диагностического параметра V оказался ниже, чем коэффициенты для точечных коагулологических тестов по данным анализа результатов ФСВОК за 2023 год. Данные представлены в (табл. 11).

Таблица 11. Коэффициенты вариации по результатам ФСВОК (цикл «Коагулология» 1-3, 2023 г.)

Параметр	CV % лаборатории ВЦЭРМ МЧС России	CV % участников ФСВОК
ПВ, сек	8,1	17
АЧТВ, сек	3,8	13,4
Фибриноген, г/л	9,6	15,3

Примечание ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Во всех пробах модели «гипер» было зарегистрировано наличие спонтанного тромбообразования. Данные представлены на (рис. 10). Была обнаружена сильная, статистически значимая обратная корреляционная связь между активностью фактора VIII ($r=-0,7$), концентрацией фактора Виллебранда ($r=-0,83$) и наличием спонтанного тромбообразования.

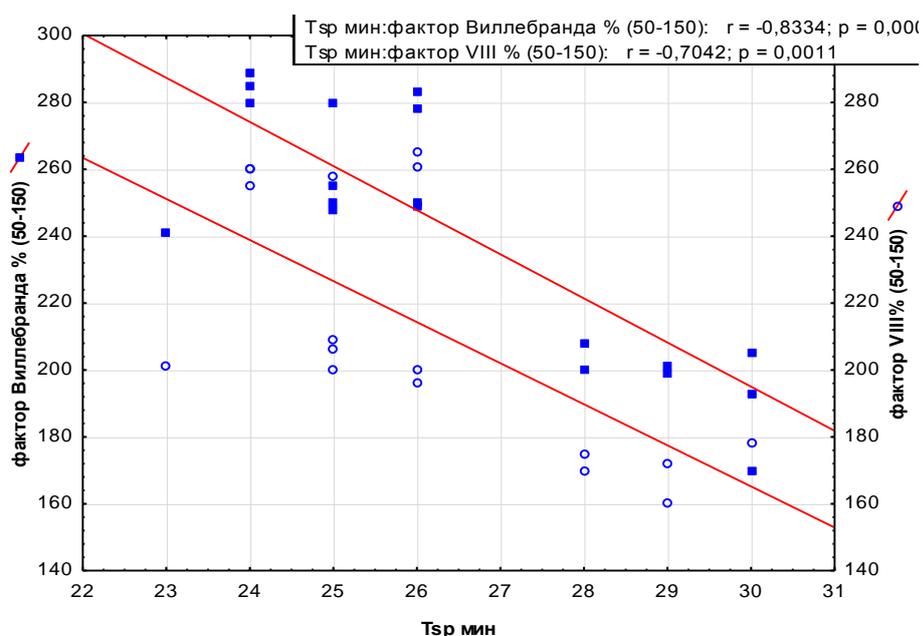


Рис. 10. Активность фактора VIII, концентрация фактора Виллебранда и наличие спонтанного тромбообразования (T_{sp}) в модели «гипер».

Далее было проведено определение параметров тромбодинамики в контрольных плазмах трех уровней, разработанных производителем метода. Было выполнено по 6 измерений в каждом из трех представленных флаконов с последующим расчетом средней внутрифлаконной и межфлаконной воспроизводимости во всех уровнях и сличением их со значениями производителя.

Приведенные в (табл. 12) и (табл. 13) данные, демонстрируют соответствие аналитических характеристик, полученных в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ВЦЭРМ МЧС России рекомендованным аналитическим характеристикам производителя.

Таблица 12. Диапазон допустимых значений контрольных плазм и результаты, полученные в лаборатории клинической химии ВЦЭРМ

Параметр	Флакон 14N ПЗ/ЛЗ	Флакон 13Н ПЗ/ЛЗ	Флакон 15L ПЗ/ЛЗ
V , мкм/мин	19-29/23-27	21-36/26-36	10-17/13-16
T_{lag} , мин	0,7-1,3/0,8-1,3	0,8-1,7/0,8-1,2	0,9-1,6/0,9-1,5
V_i , мкм/мин	44-64/47-57	43-66/51-58	32-42/33-39
CS , мкм	800-1300/1066-1201	900-1500/1109-1377	600-800/681-754
D , у.е.	12000-18000 / 11925-15145	13000-20000 / 13329-19997	14000-20000 / 13131-16795

Примечание: ПЗ – паспортное значение, ЛЗ – лабораторное значение

Таблица 13. Сравнительный анализ воспроизводимости параметров теста тромбодинамики в контрольных плазмах производителя трех уровней

Параметр	CV производителя /CV лаборатории, %					
	Флакон 14N		Флакон 13Н		Флакон 15L	
	CV _В	CV _М	CV _В	CV _М	CV _В	CV _М
V, мкм/мин	6/6	7/10	3/6	4/7	6/4	7/6
Plag, мин	8/14	8/12	7/13	7/14	11/14	12/15
Vi, мкм/мин	4/3	4/3	3/3	3/3	5/4	5/4
CS, мкм	4/4	4/6	3/3	3/4	4/2	4/3
D, у.е.	5/11	7/11	6/7	7/8	6/3	5/8

Примечание: CV_В – средняя внутрифлаконная воспроизводимость; CV_М – межфлаконная воспроизводимость.

Главный диагностический параметр теста тромбодинамики – стационарная скорость роста сгустка V – характеризуется очень хорошей воспроизводимостью (CV<10%), что в совокупности с его высокой чувствительностью к нарушениям гемостаза, определяет возможность его использования для оценки состояния гемостаза и контроля антикоагулянтной терапии.

Самым нестабильным параметром теста тромбодинамики по результатам наших исследований является параметр Plag. У данного параметра отмечены высокие значения коэффициента вариации практически во всех моделях и контрольных плазмах (CV>20%).

Следует отметить, что данный параметр рекомендуется производителем исключительно для контроля терапии варфарином в сочетании со скоростью роста сгустка - V.

Индивидуальный и пулированный коэффициенты вариации, полученные в ходе эксперимента, соответствуют значениям, заявленным производителем.

Результаты могут быть использованы в других лабораториях для сопоставления аналитических характеристик метода, так как индивидуальные преаналитические факторы в каждой конкретной лаборатории могут оказывать влияние на результаты анализа.

3.3. Проведение контроля качества с помощью коммерческих пулированных плазм

Любое измерение требует эталона, с которым сопоставляются результаты. Спецификой многих гемостазиологических тестов является комплексный характер исследования, когда моделируется процесс свертывания *in vitro*. Традиционным решением в исследованиях системы гемостаза является использование пулированной плазмы, альтернативой которой являются коммерческие контрольные плазмы, основанные на биологической матрице. Данные плазмы используются для построения калибровочных кривых, плазму используют свежеразведенную, со сроком годности не более 4 часов. Смешанная или пулированная бедная тромбоцитами плазма может быть использована для оценки сходимости и воспроизводимости.

Поскольку производитель теста не поставляет коммерческий контрольный материал, рекомендуя использовать аттестованный пул плазм, то для внутрилабораторного контроля качества мы применили коммерческие контрольные плазмы с нормальным содержанием факторов свертывания и естественных антикоагулянтов компании Instrumentation Laboratory и плазму компании BIO-RAD 2-й уровень, имитирующую физиологическую гипокоагуляцию.

В первых исследованиях применили разведенную плазму без предварительного центрифугирования. При таком варианте пробоподготовки прибор не всегда рассчитывал параметры теста, вероятнее всего из-за присутствующих в плазме взвешенных частиц неизвестного характера. Далее после разведения плазмы перед ее исследованием было проведено центрифугирование (режим 5 минут при 10 000g), что максимально приблизило условия проведения преаналитического этапа к исследованиям проб пациентов. Исследования проводили ежедневно на двух приборах в течение 21 дня. Примеры контрольных карт представлены на (рис. 11-13).

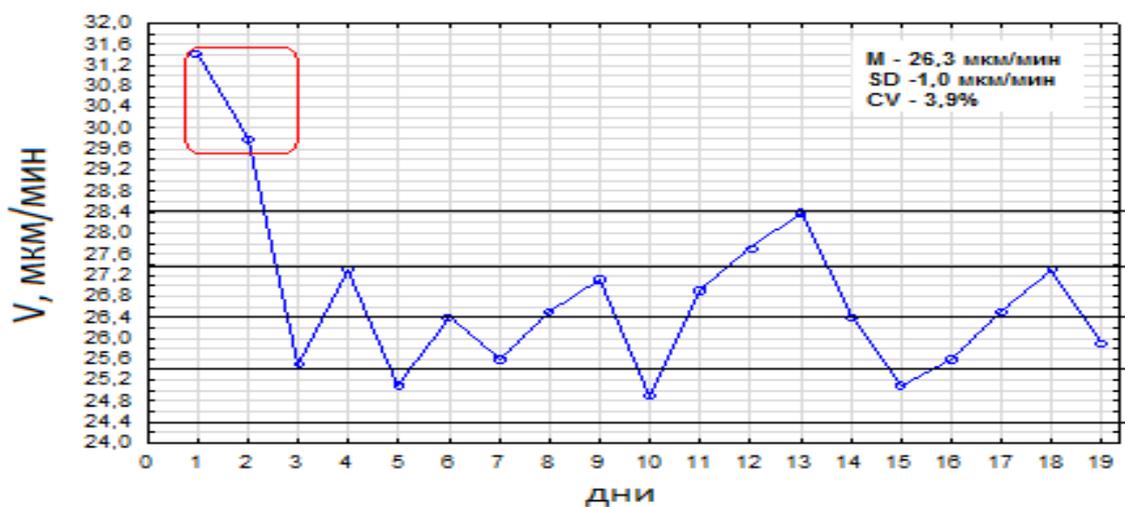


Рис. 11. Контрольная карта параметра V теста тромбодинамики, выполненного на коммерческой плазме компании Instrumentation Laboratory с нормальными значениями параметров гемостаза, лот №0495003. Примечание: выделенные точки – пробы без предварительного центрифугирования

На (рис. 12) и (рис. 13) представлены данные, полученные после процедуры центрифугирования, при исследовании в течение 16 дней.

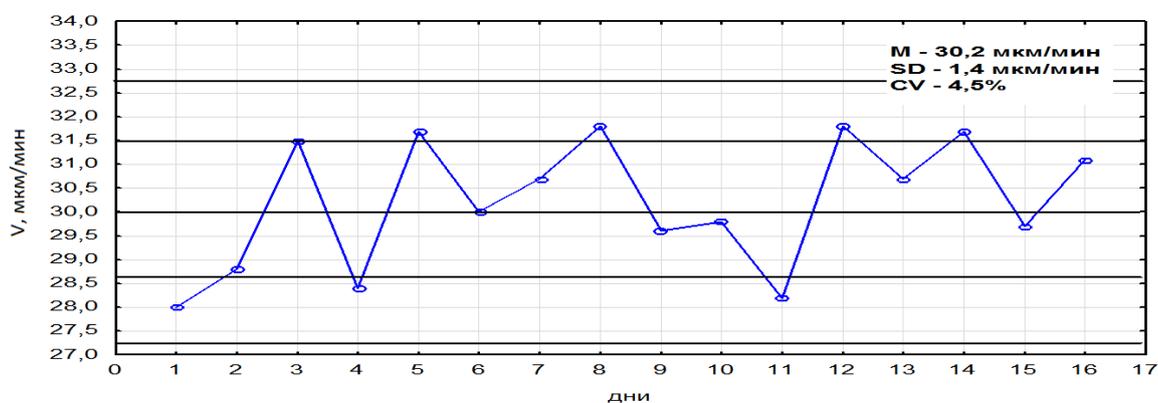


Рис. 12. Контрольная карта параметра V теста тромбодинамики, выполненного на коммерческой плазме компании Instrumentation Laboratory с нормальными значениями параметров гемостаза, лот №1117605.

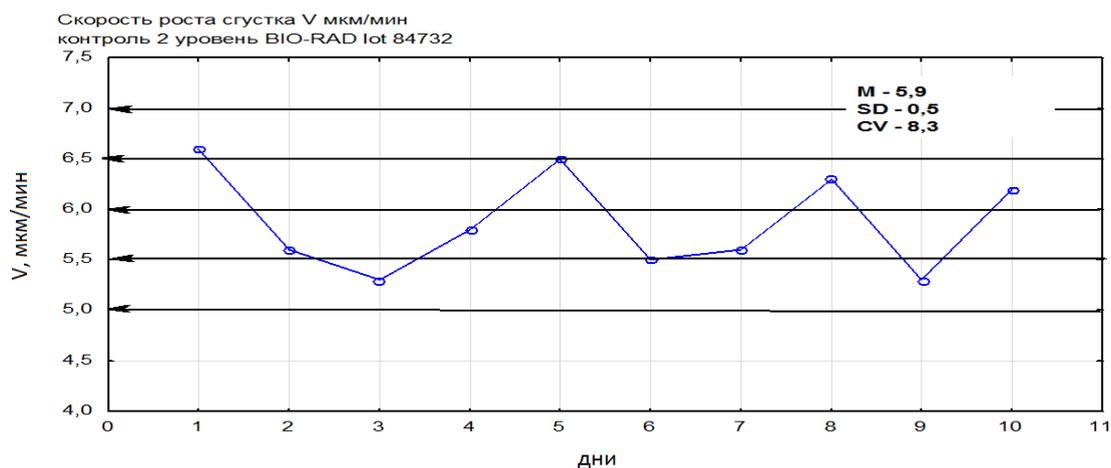


Рис. 13. Контрольная карта параметра V теста тромбодинамики, выполненного на коммерческой плазме компании BIO-RAD, 2 уровень, лот №84732. Исследования в течение 10 дней.

Анализ представленных контрольных карт демонстрирует, что систематическая погрешность значений параметров тромбодинамики не превышала $\pm 2SD$ для всех контрольных плазм. На основании данных, представленных на рисунках 17-19 следует заключение, что правильность определения параметров метода ТД на обоих приборах была сопоставима и удовлетворительна.

Решающим фактором правильности выполнения исследований является проведение внутрिलाбораторного контроля качества всех тестов. Обеспечение качества коагулологических исследований гарантирует эффективность диагностического исследования. Помимо непосредственного контроля за аналитической процедурой необходимо стандартизировать и контролировать взятие и подготовку образцов на преаналитическом этапе.

3.4. Соответствие референтных интервалов параметров теста тромбодинамики референтному диапазону производителя

В середине 70-х годов прошлого века на смену понятия «норма» были предложены термины «референтное значение» (РЗ) и «референтный интервал» (РИ). История данного вопроса и перечень нерешенных проблем

представлены в работе Siest G. et al. «Теория референтных значений: незаконченная симфония» [247]. В настоящее время лаборатория обладает современными средствами установления собственных РИ, который является статистическим показателем и отражает биологические свойства популяции, на которой был определен и по своему определению предназначен представлять зеркальное отражение популяции, а не служит критерием здоровья или патологии.

Традиционный подход к установлению РИ получил название прямого метода. Прямое определение РИ подразумевает сбор биологического материала у большого количества условно здоровых лиц, отобранных по строгим критериям (минимум 120 человек для каждой исследуемой субпопуляции — пол, возраст, масса тела, аналитический метод), но имеет ряд ограничений и недостатков таких как трудоемкость, высокие экономические затраты и значительные организационные и этические проблемы. Также использование данного метода может привести к различиям между референтной и целевой популяцией, в которой планируется использовать референтный интервал.

Возможные методы определения референтных интервалов представлены в протоколе C28-A3 CLSI (CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline - third edition. – 2010) и ГОСТ Р 53022.3—2008 (Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов)

По данным проведенных исследований по определению референтного интервала производителя параметры теста тромбодинамики у условно-здоровых доноров не зависят от пола и возраста. Мы получили аналогичные результаты, в нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимых отличий по полу и возрасту

После проведения исследований по верификации интегрального метода тромбодинамики был определен референтный диапазон для нормальных значений параметров теста в ходе исследований на образцах плазмы, полученных от 150 здоровых добровольцев, локальной популяции. Результаты исследования представлены в (табл. 14).

Таблица 14. Референтный интервал параметров теста тромбодинамики, полученный в лаборатории клинической химии ВЦЭРМ

Параметр	Референтный интервал производителя	Референтный интервал лаборатории (согласно CLSI C28-A3)
V, мкм/мин	20 – 29	21,0 – 32,5
Tlag, мин	0,6 – 1,5	0,7 – 1,5
Vi, мкм/мин	38 – 56	43,0 – 60,4
CS, мкм	800 – 1200	911 – 1281
D, у.е.	15000 – 32000	12829 – 34245

Параметры скрининговых точечных тестов в группе условно здоровых людей не выходили за пределы референтного интервала. Полученные нами референтные интервалы в целом совпадают с референтными интервалами производителя. Для ряда параметров они получились с меньшим разбросом, чем у производителя, что можно объяснить тем фактом, что производитель набирал данные для установления референтных интервалов на нескольких независимых площадках, и свой вклад внесла межлабораторная вариация, несколько расширив диапазон нормы.

Чтобы нивелировать вышеописанные недостатки прямого метода, мы провели повторное определение референтных интервалов непрямым методом расчета на основе имеющейся лабораторной базы данных результатов лабораторных исследований амбулаторных пациентов классическими непараметрическими методами [58]. Данные полученные в результате этого исследования также не выходили за пределы пограничных значений, представленных в таблице 14.

3.5. Валидация теста тромбодинамика для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами в сравнении с определением анти-Ха активности

С целью возможной взаимозаменяемости и формирования надежной отечественной базы реагентов в дальнейшем представляет интерес проведение исследования по валидации метода определения анти-Ха активности отечественных и зарубежных производителей реагентов.

Выбор лекарственных препаратов для лечения состоявшегося тромбоза или его профилактики основывается на понимании механизмов функционирования системы гемостаза. Часто используемой группой препаратов являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Для принятия обоснованного терапевтического решения, направленного на минимизацию риска тромбозов и кровотечений, могут быть полезны методы лабораторного контроля, позволяющие оценить степень выраженности нарушений гемостаза не только в одномоментной оценке эффекта антикоагулянтов, но и в динамике наблюдения за пациентами.

Лабораторный контроль действия НМГ представляет собой серьезную проблему, так как НМГ угнетают преимущественно активированный фактор X свертывания крови (FXa), практически не влияя на скрининговые лабораторные тесты. Ингибирующее влияние на фактор Ха отражает лабораторное исследование анти-Ха активности. Однако, несмотря на высокую чувствительность, этот метод имеет узкую патофизиологическую платформу: он не оценивает комплексно свертывание крови, а измеряет изолированно ингибирование одного фактора Ха. Стандартно используемое для контроля эффективности терапии определение анти-Ха активности характеризует лишь наличие вещества, ингибирующего активность фактора Ха, но не отражает степень гипокоагуляции в целом.

С этой точки зрения может быть полезен параметр теста тромбодинамики – скорость роста сгустка.

Был проведен сравнительный анализ результатов интегрального теста тромбодинамики и определения анти-Ха активности в плазме пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (группа 1) и пациентов с минно-взрывной травмой, осложненной тромбозом глубоких вен (группа 2), получающих терапию НМГ. Результаты измерений параметра скорости роста сгустка и определение анти-Ха активности представлены в (табл. 15).

Таблица 15. Сравнительная характеристика исследуемых параметров с рекомендованным диапазоном на пике и исходе действия НМГ

	V, мкм/мин Me[25%;75%]		Анти-Ха активность, МЕ/мл Me[25%;75%]	
	пик	исход	пик	исход
Пациенты группы 1 n=60 (с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями)	10,1 [7,9; 12,1]	21,5 [17,0; 24,1]*	0,53 [0,42; 0,64]	0,17 [0,1; 0,23] **
Пациенты группы 2 n=40 с минно- взрывной травмой	10,0 [7,0; 12,1]	19,8 [12,0; 23,1]*	0,78 [0,5; 1,2]	0,32 [0,1; 0,35] **
Рекомендованный диапазон	7-14	13-23	0,5-1,1	0,2-0,5

Примечание: * р-уровень различий параметра скорости роста сгустка на пике и исходе действия препарата ($p < 0,01$) ** р-уровень различий анти-Ха активности на пике и исходе действия препарата ($p < 0,01$).

При сравнительном анализе результатов мы обнаружили статистически значимые отличия между данными в тесте ТД и анти-Ха активностью, полученными на пике и исходе действия препарата, как в группе 1, так в группе 2, что вполне закономерно.

Дискуссия о необходимости лабораторного мониторинга гепаринов продолжается в течении многих лет и не завершена до сих пор. Сторонники лабораторного контроля ссылаются на то, что концентрация и действие гепаринов зависит от функционального состояния почек, так как 70%

препарата выводится почками, противники мониторинга возражают: активность дозы, подобранной по массе предсказуема.

Российские клинические рекомендации определяют целевой диапазон анти-Ха активности на уровне 0,5-1,0 МЕ/мл [125], а по данным некоторых авторов, она не должна превышать 1,5 МЕ/мл, в противном случае существенно повышается риск кровотечений [52].

Среднее количество пациентов, достигающих целевого диапазона анти-Ха активности по данным литературы составляет 60-75%/

В нашем исследовании доля пациентов группы 1, вошедших в рекомендованный диапазон, составляла 75-83% по определяемым параметрам, как на пике, так и на исходе действия препарата. Для определения минимальной суточной активности препарата и оценки риска тромботических осложнений представляется целесообразным выполнить анализ в зоне минимального эффекта действия препарата, непосредственно, перед очередной инъекцией (финальная точка). В области выше рекомендованного диапазона по скорости роста сгустка находились 10-12% на пике и на исходе, и активности ниже рекомендованного диапазона 25-17% по анти-Ха, что могло отражать недостаточный эффект препарата. Превышение терапевтического интервала анти-Ха активности не отмечено ни у одного пациента группы 1 ни на пике, ни на исходе действия препарата.

У пациентов группы 2 наблюдали значительно меньший процент в области рекомендованного диапазона по двум параметрам 55-64% на пике и по 48% на исходе действия препарата. В данной группе мы уже наблюдали долю пациентов в области гипокоагуляции и по тесту ТД и по анти-Ха активности 19-27% на пике и 24-34% на исходе, хотя геморрагических осложнений у пациентов данной группе не наблюдалось, а были зарегистрированы три случая повторного тромбоза глубоких вен нижних конечностей, хотя в этой группе пациентов применяли более высокие дозы НМГ, в отличии от группы 1 (рис. 14).

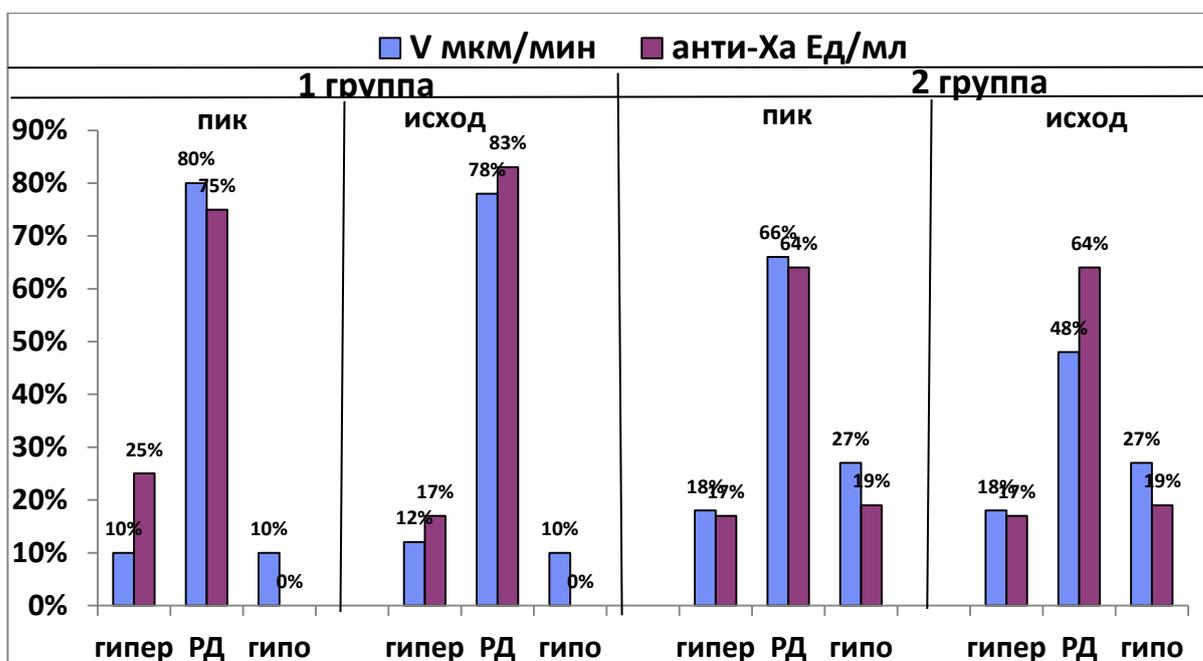


Рис. 14. Сравнительный анализ целевых диапазонов у пациентов 1 и 2 групп. Примечание: гипер – гиперкоагуляция, РД – рекомендованный диапазон, гипо – гипokoагуляция

Полученные нами данные демонстрируют однонаправленные изменения, как параметра роста сгустка, так и определение анти-Ха активности в зависимости от нозологии и дозы.

Соотношение фармакологического действия НМГ, измеренного по анти-Ха активности, и интегрального эффекта по тесту ТД продемонстрировано на (рис. 15).

Пик действия препаратов полностью соответствует пику снижения коагуляционного потенциала и снижению скорости роста сгустка при использовании в качестве триггера тканевого фактора согласно патогенетической платформе технологии выполнения теста тромбодинамики [249, 255].

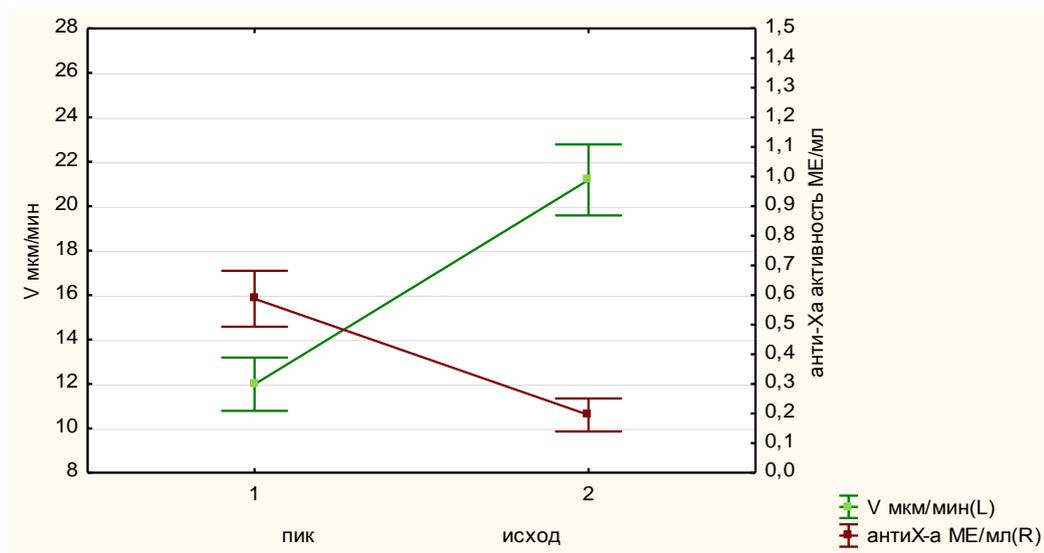


Рис. 15. Сравнительный анализ параметра скорости роста сгустка и определения анти-Xa активности на пике и исходе действия препарата

Мы обнаружили дозозависимый эффект и в тесте тромбодинамики и в определении анти-Xa активности, чем выше доза препарата, тем ниже скорость роста сгустка и выше анти-Xa активность. Данные представлены на (рис. 16).

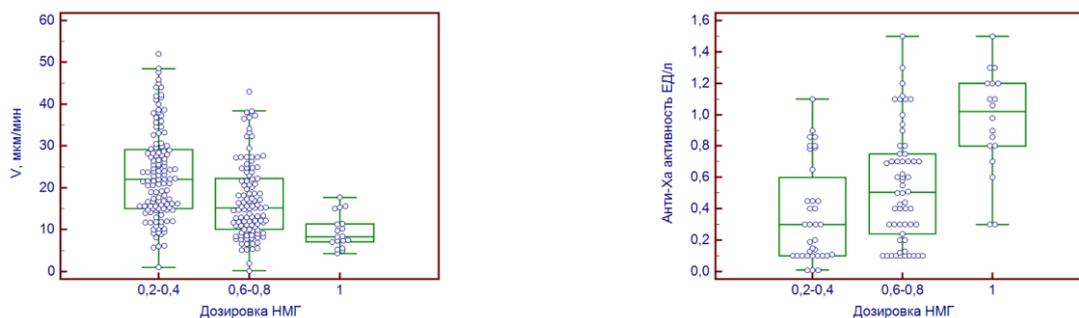
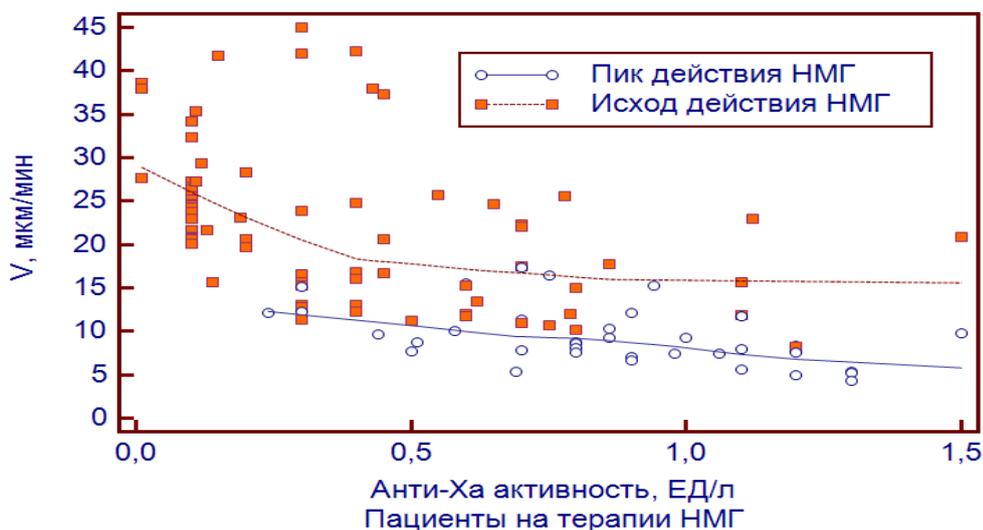


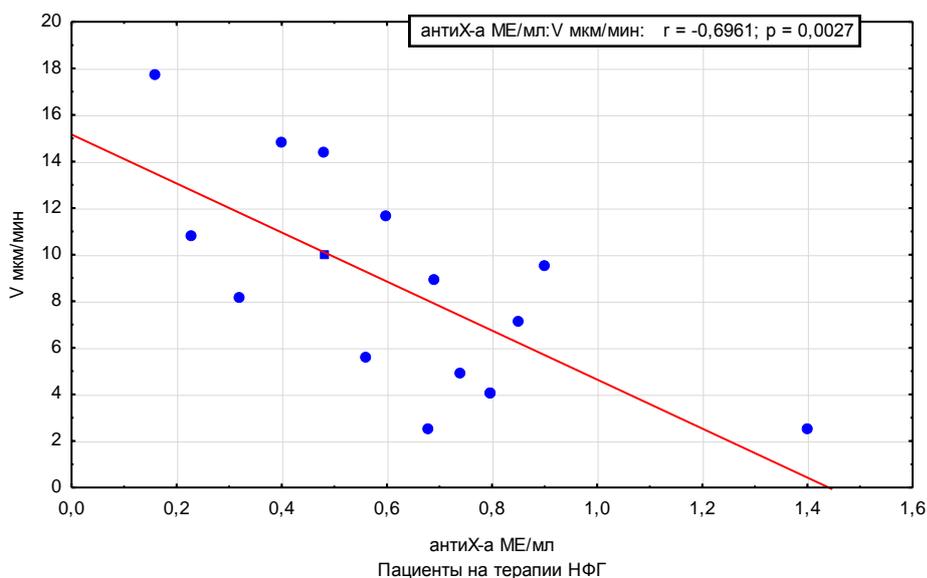
Рис. 16. Сравнительный анализ параметра V мкм/мин и определения анти-Xa активности ME/мл в зависимости от дозы НМГ. Все группы статистически значимо различаются между собой ($p < 0.05$, однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса).

Полученные нами данные демонстрируют однонаправленные изменения, как параметра роста сгустка, так и определение анти-Ха активности в зависимости от нозологии и дозы.

При сравнительном корреляционном анализе скорости роста сгустка V (мкм/мин) в тесте тромбодинамики и анти-Ха активности (МЕ/мл) в группе пациентов, получавших терапию НМГ выявлены умеренные обратные корреляционные связи между двумя параметрами как на пике действия препарата $r=-0,53$ ($p=0,001$), так и на исходе его действия $r=-0,55$ ($p=0,001$). Также было проведено сравнительное исследование скорости роста сгустка V (мкм/мин) в тесте тромбодинамики и анти-Ха активности (МЕ/мл) в группе пациентов с ИБС, с проведенным аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения, получавших терапию НФГ в общей дозе гепаринизации дозе 128 МЕ. Коэффициент корреляции между параметрами составил $-0,69$, что свидетельствует о сильной обратной связи. Данные представлены на (рис. 17).



а)



б)

Рис. 17. Корреляционный анализ определения анти-Ха активности и параметра скорости роста сгустка V у пациентов на терапии НМГ (а) и НФГ (б).

Возможность каждого из тестов достоверно различать дозировки при относительно умеренной корреляции между исследованиями на наш взгляд хорошо подчеркивает принципиальную методологическую разницу между тестами – один оценивает активность препарата в крови (анти-Ха), а второй – его функциональный эффект на гемостаз (тромбодинамика).

По результатам данных мета-анализа, проведенного в 2020 году коллективом авторов [255], определение анти-Ха активности в финальной точке может быть более подходящим для пациентов, получающих НМГ для профилактики ВТЭО, чем пиковый уровень.

В литературе нет четких критериев определения интервалов анти-Ха активности на исходе действия препарата, по данным авторов [10] минимальное значение (перед следующей инъекцией) для различных популяций пациентов в ходе терапии должен составлять 0,3-0,6 МЕ/мл, а для профилактического применения 0,2-0,6 МЕ/мл; по данным некоторых авторов [139] способность НМГ развить антитромботический эффект достигается только если значение анти-Ха активности больше 0,6 МЕ/мл. По результатам определения анти-Ха активности в финальной точке, мы увидели, что 37

пациентов (93%) сохраняли активность анти-Ха в пределах 0,1-0,6 МЕ/мл, у 3-х пациентов (7%) концентрация анти-Ха активности была ниже 0,1 МЕ/мл, у этих пациентов по тесту тромбодинамика регистрировалась скорость роста сгустка выше рекомендованного диапазона для данного вида терапии.

В 2017 году вышла публикация авторов [51] которые наблюдали за пациентами с колоректальным раком после оперативного вмешательства, находящихся на стандартной профилактике ВТЭО НМГ в дозе 40 мг/сут и показали что применение глобальных тестов системы гемостаза является перспективным и актуальным в рамках комплексной профилактики развития ВТЭО с помощью, которых возможен индивидуальный подбор доз НМГ. Наибольшей предсказательной способностью в плане развития послеоперационного ВТЭО обладали скоростные параметры теста ТД, тогда как определение анти-Ха активности не показало статистически значимых коэффициентов.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что тест тромбодинамики продемонстрировал высокую чувствительность как к гипотак и к гиперкоагуляции, к эффектам антикоагулянтов в профилактической и терапевтической дозах, соответствие клинической картине.

Тест на анти-Ха активность не входит в рутинное обследование и имеет ограниченное применение в специализированных клиниках, таким образом метод тромбодинамики может быть полезен в оценке формирования ответа на введение гепаринов и в случае отсутствия возможности определения анти-Ха активности ориентировать клинициста в отношении эффекта антикоагулянтной терапии.

Следует заметить, что отсутствие необходимости лабораторного контроля, которое является одним из преимуществ препаратов НМГ, не исключает оценки состояния системы гемостаза с периодичностью и в объеме, который определяет клиническая ситуация. По результатам данных мета-анализа, проведенного в 2020 году коллективом авторов [255], определение

анти-Ха активности в финальной точке может быть более подходящим для пациентов, получающих НМГ для профилактики ВТЭО, чем пиковый уровень.

В некоторых клинических ситуациях тест тромбодинамики может проявлять большую предиктивную способность к развитию ВТЭО, чем определение анти-Ха активности, что демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример. Пациент М. 36 лет, поступил 23.07.24. с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадия, контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО 4. Расслоение аорты тип А (грудная и брюшная аорта с переходом на подвздошные артерии) по Standford, тип I по DeVakey, хроническая стадия. ОИМ 2 типа без подъема сегмента ST Протезирование восходящей аорты по Bentall-de Bono (конduit Мединж 25) и дуги аорты по типу hemi-arch с протезированием левой общей сонной артерии в условиях искусственного кровообращения.

В послеоперационном периоде для профилактики ВТЭО пациент получал НМГ. На 14 день после операции в связи с нарастанием выпота в плевральную полость, высоким риском геморрагических осложнений и необходимостью выполнения лечебной пункции плевральной полости была снижена доза НМГ с 60 мг до 40 мг 1 раз в сутки с последующей отменой за сутки до предполагаемой пункции. Исследование тромбодинамики и определения анти-Ха активности было выполнено утром, после пункции. Вечером того же дня в 22-00 по данным УЗИ были обнаружены признаки неокклюзирующего тромбоза правой внутренней яремной вены.

Представленные на (рис. 18) динамические данные параметра скорости роста сгустка в тесте ТД и определения анти-Ха активности демонстрируют соответствие результата параметра скорости роста сгустка клинической картине свершившегося тромботического события на 14 сутки после операции при скорости роста сгустка 32 мкм/мин (вне рекомендованного диапазона (РД)

для терапии НМГ в дозе 40 мг 1 раза в сутки на исходе действия препарата), в то время как значение анти-Ха активности находится в области РД.

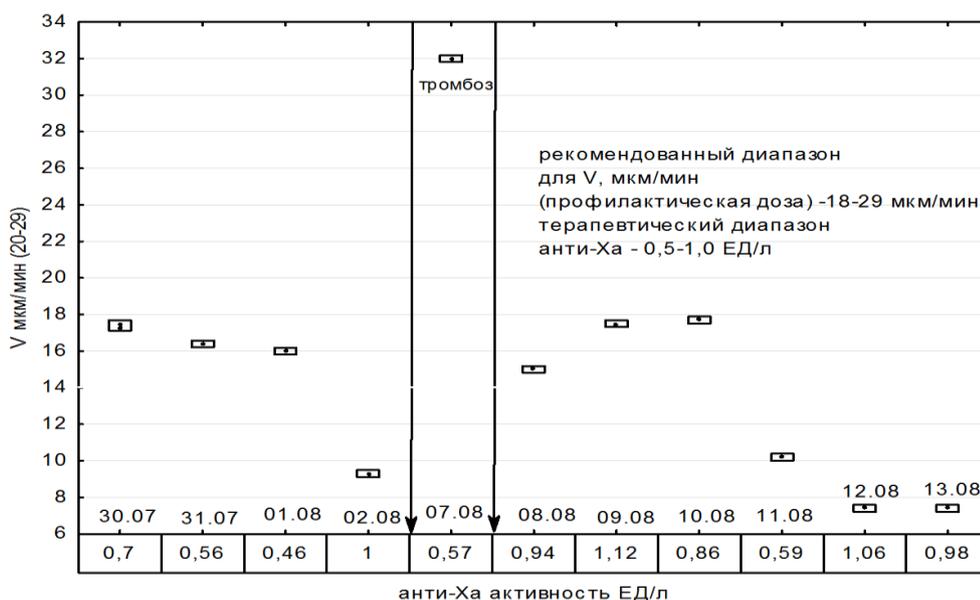


Рис. 18. Параметр скорости роста сгустка и определения анти-Ха активности пациента М., получающего НМГ.

Параметр теста тромбодинамики скорость роста сгустка и определение анти-Ха активности чувствительны к дозировке НМГ – увеличение дозировки приводит к статистически значимому уменьшению скорости роста сгустка и увеличению анти-Ха активности.

Тест тромбодинамики чувствителен к кратности введения НМГ (независимо от дозы) при взятии материала на исходе действия препарата, и нечувствителен на пике действия (что логично, т.к. на пике, то есть в ближайшее время после введения НМГ, остаточные эффекты от предыдущих введений уже незаметны). В то же время определение анти-Ха активности нечувствительно к кратности введения НМГ независимо от дозы при исследовании пробы как на исходе, так и на пике действия препарата. Это можно объяснить тем, что определение анти-Ха активности отражает активность гепарина в крови, а не его интегральное действие на гемостаз. При взятии биоматериала на пике действия препарата этот метод определяет только «новую» дозу (на ее фоне остатки старой дозы малы, и не влияют на

результат). При взятии крови на исходе (перед очередным введением) метод не определяет действие гепарина, так как его уже нет в крови ($T_{1/2} = 5$ ч, через 12 часов после введения анти-Ха активность $< 0,1$ МЕ/мл) вне зависимости от кратности приема (один или два раза в сутки).

Валидируя методы по чувствительности к дозировкам НМГ, кратности введения и времени взятия пробы крови, можно констатировать, что оба теста подходят для мониторинга терапии НМГ, но параметр скорости роста сгустка имеет в целом большую информативность, так как помимо чувствительности к дозировкам, также позволяет оценить эффект кратности введения препарата, что может быть удобным при практическом применении, так как можно обеспечивать нужный целевой диапазон терапии не увеличением дозировки, а увеличением кратности введения (данные представлены в главе 6).

К тому же, для теста тромбодинамики имеются четкие численные алгоритмы коррекции дозы в зависимости от результатов анализа, что также делает его методом выбора контроля действия НМГ в реальной практике [135-136].

Принимая во внимание, что тест тромбодинамики оценивает именно конечный эффект гепарина в отношении плазменного гемостаза, а не активность в крови анти-Ха (одна и та же концентрация может дать различный эффект, в зависимости от особенностей метаболизма конкретного пациента), мы считаем возможным применение данного параметра тромбодинамики для контроля действия НМГ.

Все это делает тест тромбодинамики наиболее подходящим инструментом для мониторинга и контроля терапии НМГ, позволяющим подобрать оптимальные дозировки и кратности введения, чтобы оптимизировать время нахождения пациента в терапевтическом окне целевой гипокоагуляции.

Заключение

Результаты, полученные по итогам проведенных нами исследований, показывают влияние на результаты теста тромбодинамики способа транспортировки проб крови, режима центрифугирования и замораживания-размораживания плазмы, что необходимо учитывать при использовании теста в реальной клинической практике.

Индивидуальный и пулированный коэффициенты вариации, полученные в ходе эксперимента, соответствуют коэффициентам вариации, заявленным производителем, что является свидетельством хорошей воспроизводимости метода и его приемлемости для принятия клинических решений.

Результаты верификационного исследования, представленные в данной работе, могут быть использованы в других лабораториях для сопоставления аналитических характеристик метода, так как индивидуальные преаналитические факторы к каждой конкретной лаборатории могут оказывать влияние на результаты анализа.

В процессе выполнения работы были определены условия и способы проведения процедур внутрилабораторного контроля качества теста тромбодинамики.

Проведенная процедура валидации метода тромбодинамики в лаборатории клинической химии ВЦЭРМ, основанная на тестировании большого количества образцов и сбора данных, примененная в отношении процедуры объективного подтверждения применимости аналитической системы и соответствия аналитических характеристик полностью соответствует требованиям к мониторингу терапии НМГ.

Результаты экспериментального раздела создают основы стандартизации метода тромбодинамики и формируют принципы применения теста в клинических целях, которые обеспечивают клиническую приемлемость и безопасность оказания медицинской помощи.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Аналитический обзор публикаций

Тромбозы и тромбозмболические осложнения являются основной причиной смерти в большинстве развитых стран до настоящего времени. До сих пор остается нерешенной проблема раннего прогнозирования ТЭО у хирургических, травматологических больных в до- и послеоперационном периоде, у онкологических пациентов, а также в акушерско-гинекологической практике.

Нами был произведен систематический обзор литературы, полученных из открытых источников, по ресурсам Elibrary.ru, PubMed, интернет-ресурса PLOS ONE, и научных исследований, посвященных изучению возможностей метода тромбодинамика в диагностике гиперкоагуляционных состояний у пациентов с различными заболеваниями и в мониторинге антитромботической терапии НМГ, опубликованных в период с 2015 по 2024 год. В анализ включались публикации, имеющие полноценный текст с участием групп пациентов не менее 20 человек, госпитализированных в стационар и пациентов посетившие амбулаторный прием.

В соответствии с разработанным алгоритмом поиска было идентифицировано 1156 ссылок, из которых 1076 были исключены из анализа на этапе скрининга по названиям и аннотациям, также были исключены публикации, имеющие фундаментальный и лекционный характер исследования. Из полнотекстовых версий оставшиеся 80 были изучены на предмет соответствия критериям включения и исключения. Таким образом, в анализ было включено 76 источников, объединивших обследование 15 875 пациентов.

Далее публикации были разделены на две группы. Первая группа включала систематический обзор литературы, посвященный возможностям и перспективам применения теста тромбодинамики в определении состояния тромботической готовности у стационарных и амбулаторных пациентов

(таблица 16, приложение 2), во второй группе представлены публикации на тему мониторинга антитромботической терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ТЭО (таблица 17, приложение 3).

За время использования теста тромбодинамики в клинической практике накоплен богатый опыт применения теста в самых разных областях медицины: гинекологии, акушерстве, хирургии, травматологии, онкологии, гематологии, кардиологии, реанимации и интенсивной терапии. Данные представлены на рисунке 19.

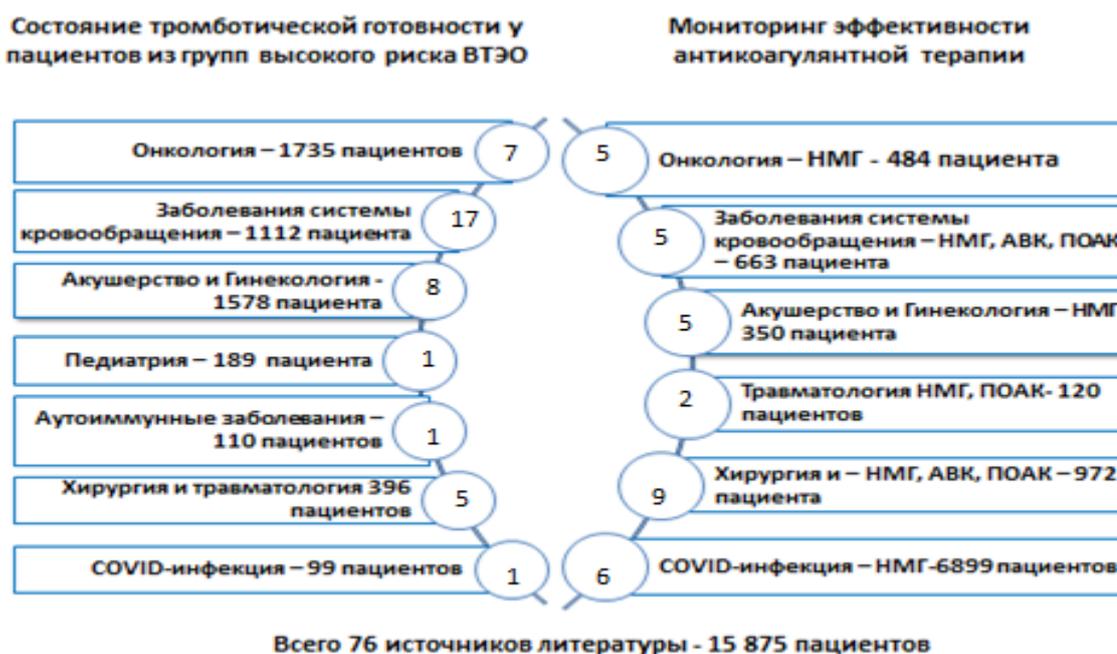


Рис.19. Области применения теста тромбодинамики для оценки гиперкоагуляции и эффекта мониторинга антикоагулянтной терапии.

Систематический анализ представленных опубликованных результатов клинического применения метода тромбодинамики позволяет сформулировать и представить следующие выводы и рекомендации:

Основные области применения теста - соматические заболевания (40 %) и пациенты с новой коронавирусной инфекцией (44 %). Наибольший интерес метод тромбодинамики вызывает у кардиологов, кардиохирургов, в акушерстве и гинекологии и при онкологических заболеваниях.

Проблеме определения состояния гиперкоагуляции или тромботической готовности были посвящены 40 публикаций, в которых приведены данные обследования 5 219 пациентов. Наибольшее количество публикаций сделали специалисты в области сердечно-сосудистых заболеваний – 17 публикаций (1112 пациентов). При этом меньшему количеству публикаций в областях онкологии и акушерства и гинекологии соответствует значительно большее количество пациентов, что свидетельствует о более презентативных выборках. В 32 публикациях, отражающих мониторинг антикоагулянтной терапии, были представлены данные обследования более 10 000 пациентов, большая часть из которых – пациенты с инфекцией COVID-19 (6 899 пациентов).

Анализ публикаций демонстрирует отсутствие научных статей по изучению аналитических характеристик метода тромбодинамики, контролю качества, влияния факторов преаналитического этапа исследования.

Результаты большинства исследований демонстрируют предиктивную способность теста в отношении тромбоемболических осложнений и чувствительность к терапии гепаринами. При этом практически не представлены данные о чувствительности метода к другим препаратам антитромботической терапии. Анализ публикаций не отражает аналитическую надежность метода и диагностическую значимость отдельных параметров теста тромбодинамики.

4.2. База данных параметров системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики и традиционных лабораторных методов для оценки состояния тромботической готовности и мониторинга антитромботической терапии у пациентов различного профиля

В период с 2018 по 2024 год была сформирована электронная база данных пациентов «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля», зарегистрирована 07.04.2025 г. № 2025621571 (приложение 4).

База содержит результаты интегрального метода тромбодинамики и точечных методов исследования плазменного гемостаза у пациентов с болезнями системы кровообращения, находящихся на стационарном лечении и посетивших амбулаторный прием. База включает в себя клиничко-анамнестические данные 1 300 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, из них 658 мужчин и 642 женщины.

Развитие тромботических осложнений: инсультов, инфарктов, тромбозов вен нижних конечностей, тромбэмболии легочной артерии и др. в большинстве случаев заканчиваются инвалидизацией или летальным исходом. Выявление факторов риска и предотвращение этих состояний – важнейшая цель современной медицины. Коррекция нарушений гемостаза, основанная на использовании лабораторных маркеров, имеющих доказанную прогностическую значимость, один из способов достижения этой цели.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) растет во всем мире, несмотря на определенные успехи в профилактике и лечении этих заболеваний.

Болезни системы кровообращения согласно МКБ-10 (I00-I99) включают следующие группы заболеваний:

I00-I02 Острая ревматическая лихорадка

I05-I09 Хронические ревматические болезни сердца

I10-I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

I20-I25 Ишемическая болезнь сердца

I26-I28 Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения

I30-I52 Другие болезни сердца

I60-I69 Цереброваскулярные болезни

I70-I79 Болезни артерий, артериол и капилляров

I80-I89 Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках

I95-I99 Другие и неуточненные болезни системы кровообращения

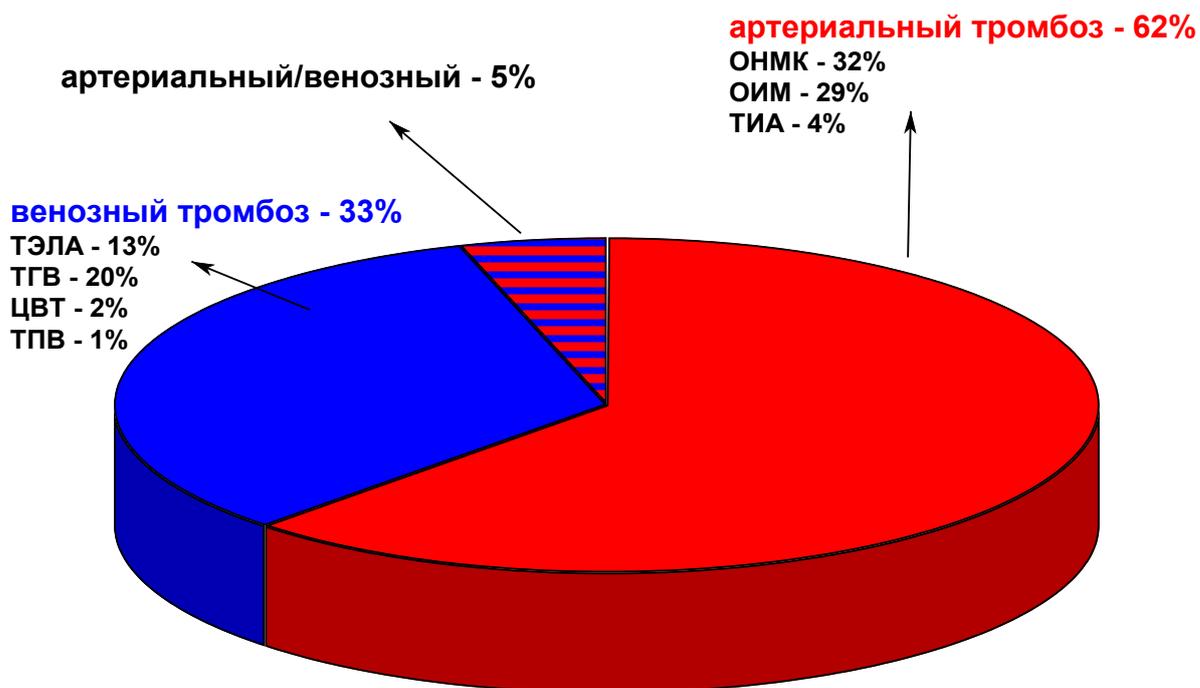
Результаты комплексного изучения базы данных пациентов демонстрируют, что диагноз артериальной гипертензии был установлен у 50% пациентов, у 34 % пациентов обследованных была диагностирована 0–I степень артериальной гипертензии и почти у 64% – II–III степень, 61,4% из обследуемой группы имели диагноз ишемическая болезнь сердца, 15% – сахарный диабет, 27% ХВН, 7% онкологические заболевания.

Индекс массы тела у 25% пациентов был в норме, у 62% пациентов избыточная масса тела, 4% пациентов имели 1 степень ожирения, у 9% 2 степень ожирения. Курение более 10 сигарет в сутки отмечали 32% пациентов, 10% пациентов принимали гормональную терапию, 26% пациентов имели отягощенную наследственность, 49% отмечали мигрень с аурой и без. Данные представлены в таблице 18.

Таблица 18. Факторы тромботического риска по клиничко – анамнестическим данным пациентов

мужской пол	658 (51%)
женский пол	642 (49%)
средний возраст	54±13,8
ИМТ и ожирение	187 (14,3%)- норма, 474 (37%) – избыточная масса, 30 (2,3%)- 1 степень ожирения, 72 (5,5%) – 2 степень ожирения
хроническая венозная недостаточность	313 (24%)
сердечно-сосудистые заболевания	545 (42%)
сахарный диабет	180 (14%)
онкологические заболевания	85 (6,5%)
гипергомоцистеинемия	95 (7,3))
отягощенная наследственность по тромбозам до 50лет степень родства – 1-я линия	301 (23%)
курение (более 10 сигарет/сут)	366 (28%)
гормональная терапия глюкокортикостероидами	120 (9,2%)

Тромботические события в остром периоде (до месяца давности) были зафиксированы у 30% пациентов, 47 % пациентов имели тромботические события в анамнезе. Характер тромботических событий представлен на рисунке 20.



- 1 событие - 369 пациентов**
- 2 события - 94 пациента**
- 3 и более событий - 27 пациентов**

Рис. 20. Характер распределения тромботических событий в группе пациентов

Генетическое исследование наследственных тромбофилий было проведено у 40 % пациентов, перенесших тромботическое событие. Данные анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19. Генетическое исследование

ген	Нет мутаций (%)	Гомозигота (%)	Гетерозигота (%)
Ген фактора F5 (FV Leiden)	99	1	0
Ген протромбина F2, полиморфизм G20210A	92	3	5
Ген фибриногена FGB, полиморфизм G(-455)A	63	13	24
Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-I, полиморфизм 5G/4G	18	28	54
Ген гликопротеина GrIIIIa, полиморфизм A1/A2	59	0	41
Ген MTHFR, полиморфизм C677T	18	5	78
Ген F7-проконвертин, полиморфизм G10976A	82	0	18
Ген F13A1-фибриназа, полиморфизм G103T	49	5	46
Ген ITGa2-интегрин, полиморфизм C807T	38	13	49

Оценен основной параметр метода – скорость роста сгустка V в зависимости от проводимой терапии. Пациенты были разделены на группы по принимаемой терапии, характер распределения представлен в таблице 20.

Таблица 20. Фармакологическая терапия

№	группа пациентов	Количество исследований
0	Пациенты перед назначением терапии	222
1	Пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран)	764
2	Антиагрегантная терапия (аспирин, клопидогрел, брилинта)	498
3	Двойная антиагрегантная терапия	88
4	Антикоагулянты+антиагреганты	53
5	Нефракционированный гепарин	31
6	Низкомолекулярные гепарины	340
7	Фондапаринукс	35
8	Антагонисты витамина К	20
9	Венопротекторы	18
10	Глюкокортикостероиды	94
11	Глюкокортикостероиды + антиагреганты	79
12	Глюкокортикостероиды +антикоагулянты	42
13	Гепарин + варфарин	15
14	Здоровые добровольцы без терапии	150

Проанализированы результаты исследований интегрального метода тромбодинамики, фактора VIII и фактора Виллебранда, XII-а зависимого фибринолиза, концентрации Д-димера у пациентов, до терапии и после назначения антитромботической терапии.

На основании данных, полученных из базы данных, были проведены исследования по влиянию фармакологической терапии, дозы и кратности введения препаратов на состояние системы гемостаза пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении. Был проведен анализ предиктивной способности основного параметра теста тромбодинамики – скорости роста сгустка к риску развития тромботических событий.

Была собрана многолетняя база данных, зарегистрированная как объект интеллектуальной собственности, с репрезентативной выборкой, небольшие отдельные группы по изучению редкого сочетания препаратов были компенсированы мультипрофильностью и длительным периодом наблюдения.

ГЛАВА 5. ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА ТРОМБОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Проблема гиперкоагуляционного синдрома в современной медицине обсуждается активно и рассматривается как важный фактор риска различных заболеваний и, в первую очередь, болезней системы кровообращения. Лабораторная диагностика состояния гиперкоагуляции представляет собой сложную задачу, поскольку скрининговые коагулологические тесты лишь косвенно отражают тромбинемия.

Венозные тромбоэмболические осложнения в современной клинической практике — проблема масштабная и многогранная, а лечение делится на консервативное и оперативное. Основные принципы и того и другого достаточно четко изложены в согласительных документах последних лет [143, 211].

5.1. Оценка тромботической готовности у пациентов с болезнями системы кровообращения

Около 55 % всех летальных исходов в России связаны с болезнями сердца и сосудов, причем по уровню общей смертности наша страна значительно опережает все европейские страны (ВОЗ, <http://www.who.int>). На этом неблагоприятном фоне серьезной представляется проблема заболеваемости и смертности в особой субпопуляции россиян, довольно многочисленной и очень ответственной в социальном отношении – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которые являются объектом диагностики и лечения во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (далее ВЦЭРМ) на протяжении многих лет.

Среди причин смертности первое место занимают заболевания, в патогенезе которых большую роль играет повышенная тромботическая готовность крови [175].

Проблема гиперкоагуляционного синдрома в современной медицине обсуждается активно и рассматривается как важный фактор риска различных заболеваний и, в первую очередь, болезней системы кровообращения. Данные эпидемиологических исследований показывают, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (далее ликвидаторы) заболеваемость болезнями системы кровообращения значительно больше, чем в общей популяции россиян, а следовательно, увеличен и риск смерти в результате этих заболеваний в будущем [8,66]. Болезни системы кровообращения тесно связаны с патологией гемостаза. Гиперкоагуляционный синдром, как правило, не сопровождается образованием тромбов в сосудистом русле, не имеет ярко выраженной клиники и, к сожалению, его не может выявить скрининговая коагулограмма.

На основании комплексного обследования была сформирована клиничко-анамнестическая характеристика группы ликвидаторов в количестве 140 человек. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21.

Клиничко-анамнестическая характеристика группы пациентов с заболеваниями системы кровообращения.

Заболевание	Абс.кол-во(%)
Дисциркуляторная энцефалопатия	120 (86%) (I - 45 (38%), II - 76 (54%), III-10 (8%))
Артериальная гипертензия	0-I – 48 (34%), II-III –92 (66%)
Ишемическая болезнь сердца	85 (61%)
Сахарный диабет	25 (18%)
Нарушение толерантности к глюкозе	28 (20%)
ОНМК в анамнезе	26 (19%)
ОИМ в анамнезе	17 (12%)
Гипергомоцистеинемия	13 (9%)

Значения точечных тестов оценки системы гемостаза таких как ПВ и АЧТВ у всех обследованных пациентов находились в пределах референтных величин.

Параметры точечных тестов, маркеров гиперкоагуляции представлены в таблице 22.

Таблица 22. Маркеры гиперкоагуляции в группе ликвидаторов.

параметр	Me[25:75]
Фибриноген (1.6-4.2 г/л)	3,8[3,2:4,2]
Фактор VIII (50-150%)	152[129:187]
Фактор Виллебранда (40-150)	143[125:175]
РАI (7-40 нг/мл)	44[30,6:68,3]

При анализе параметров теста тромбодинамики у пациентов обследуемой группы медиана параметра скорости образования сгустка была 47,5 [41,3;54,4] мкм/мин, а анализ результатов группы пациентов с заболеваниями системы кровообращения показал, что только у 21 % обследованных не было отмечено спонтанного тромбообразования. Корреляционный анализ между этими основными параметрами теста тромбодинамика продемонстрировал умеренную отрицательную связь. Данные представлены на рисунке 21.

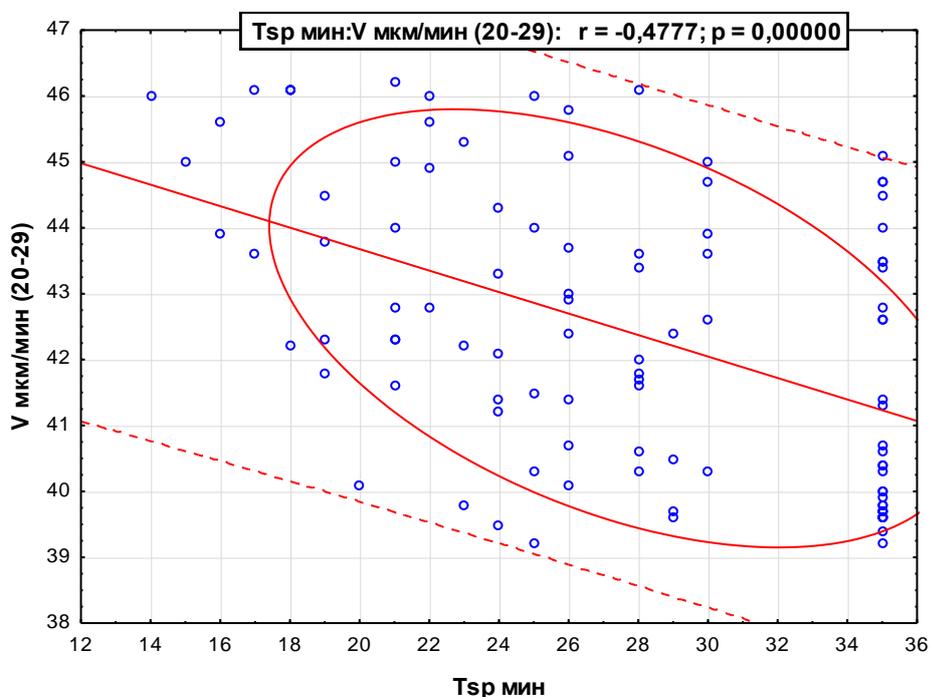


Рис. 21. Корреляционный анализ параметров V и Tsp в группе ликвидаторов последствий на ЧАЭС.

Размер сгустка был увеличен практически у всех обследованных и только у 30 % он был меньше 1400 мкм. Медиана распределения значений плотности сгустка в группе пациентов с болезнями системы кровообращения составила 26 239 [23 651; 29 862] усл. ед. Повышенная плотность сгустка была выявлена

у 19 % обследованных пациентов, что вполне согласуется с долей пациентов с увеличенной концентрацией фибриногена.

Для выявления возможной взаимосвязи между выраженностью атеросклероза и состояния тромботической готовности был проведен анализ зависимости параметров теста тромбодинамики от толщины комплекса интима–медиа (КИМ). Были получены статистически значимые различия в группе с толщиной КИМ менее 1,0 мм ($T_{sp} - 23 \pm 10$ мин) и при толщине КИМ более 1,0 мм ($T_{sp} 20 \pm 9$ мин) при $p < 0,05$.

Также была выявлена взаимосвязь между стадиями дисциркуляторной энцефалопатии и параметром плотность сгустка, который был выше в группе с дисциркуляторной энцефалопатией II–III стадии по сравнению с I стадией (28 759 [23 898;30 417] и 24 911 [22 779; 29 799] усл. ед. соответственно, $p < 0,01$). Эти различия были более выражены в 1-й группе и обусловлены более высокой концентрацией фибриногена в группе со II и III стадией дисциркуляторной энцефалопатии – 4,5 [3,5; 4,8] г/л по сравнению с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии – 3,8 [2,8; 4,2] г/л ($p < 0,01$). У пациентов со II–III стадией дисциркуляторной энцефалопатии наблюдались более высокая начальная скорость образования сгустка ($p < 0,05$) и выраженная тенденция к уменьшению времени образования спонтанных сгустков ($p = 0,08$) по сравнению с группой с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии. Также для этой группы было характерно более высокое содержание фактора Виллебранда, которое было выше верхнего предела референтного интервала у 34 % пациентов со II–III стадией дисциркуляторной энцефалопатии и у 10 % пациентов с I стадией ($p < 0,05$).

Результаты настоящего исследования по оценке отдельных маркеров гиперкоагуляции свидетельствуют о высокой вероятности развития гиперкоагуляционного синдрома у ликвидаторов с болезнями системы кровообращения, так как почти у половины обследованных лиц выявлялись повышенные уровни тех или иных показателей плазменного гемостаза:

фибриногена, D-димера, фактора VIII, фактора Виллебранда (табл. 22). Был проведен корреляционный анализ параметра скорость роста сгустка (V) с концентрацией фактора VIII и фактора Виллебранда, в результате которого были получены умеренные положительные связи. По результатам теста ТД, у 85 % пациентов была выявлена гиперкоагуляция, при этом только у 40-45% пациентов были определены повышенные уровни факторов свертывания, данные представлены на рисунке 22. При этом в базовой терапии пациентов этой группы не используются антикоагулянты, так как пациенты не имели заболеваний, требующих их назначения.

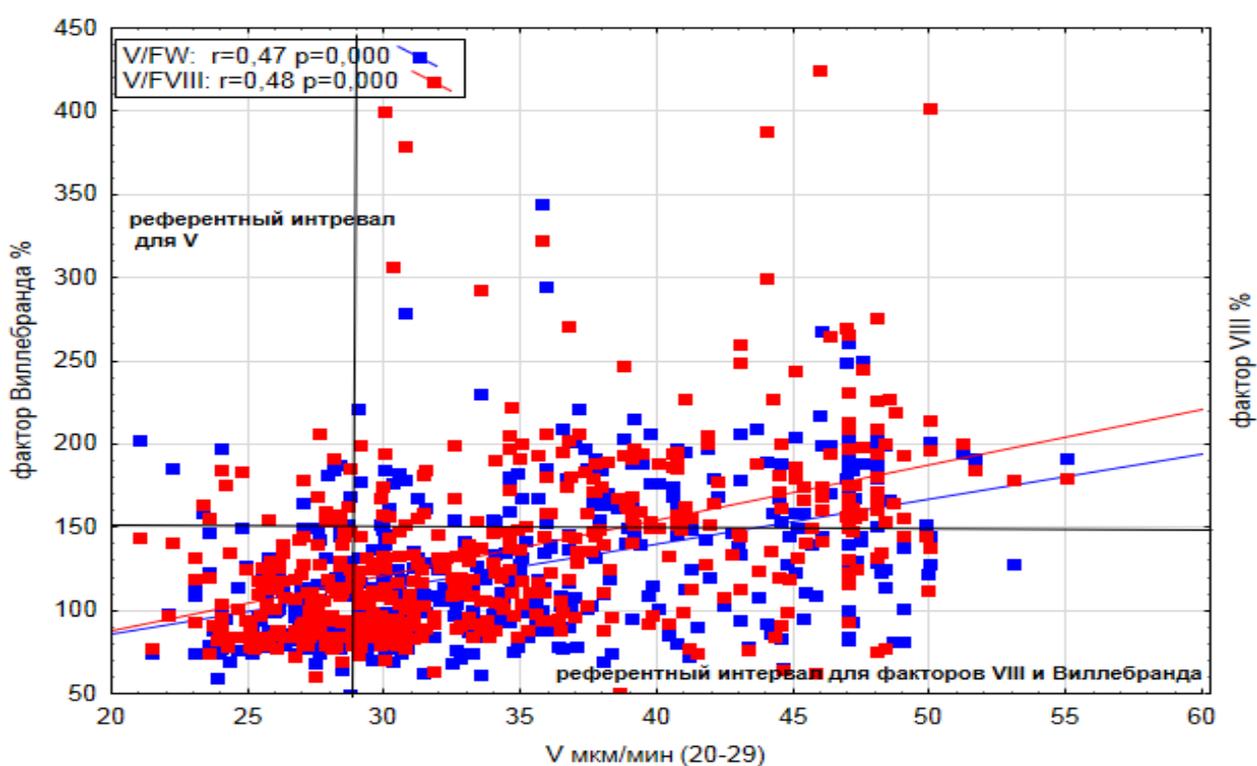


Рис. 22. Корреляционный анализ активности фактора Виллебранда, концентрации фактора VIII и параметра скорости роста сгустка у пациентов с заболеваниями системы кровообращения

Для пациентов с болезнями системы кровообращения и сахарным диабетом были выявлены характерные сдвиги параметров теста тромбодинамики, в область гиперкоагуляции. В группе пациентов без сахарного диабета время появления спонтанных сгустков в среднем составило

(23 ± 9) мин и скорость образования сгустка – ($41,1 \pm 14,0$) мкм/мин, а в группе с сахарным диабетом спонтанные сгустки появлялись значительно раньше, в среднем через (17 ± 6) мин и скорость роста сгустка была больше – ($45,7 \pm 11,0$) мкм/мин ($p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой без сахарного диабета ($p < 0,001$). Данные демонстрирует рисунок 23.

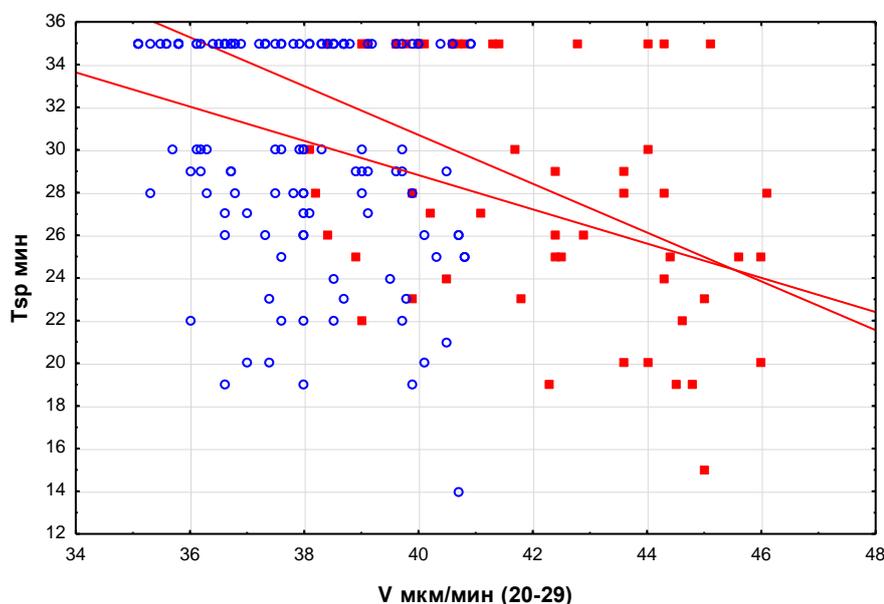


Рис.23. Соотношение параметра скорости роста сгустка к параметру спонтанного тромбообразования в группах пациентов с наличием СД и без СД.

Примечание: синий цвет – группа без сахарного диабета,
Красный цвет – группа с сахарным диабетом в анамнезе

Полученные результаты подтверждают представление о возможном существенном значении гиперкоагуляции в патогенезе болезней системы кровообращения у ликвидаторов. Наиболее характерными для этой группы пациентов стали значительное увеличение скорости образования фибринового сгустка и формирование спонтанных сгустков, т. е. тех параметров теста тромбодинамики, которые чувствительны к содержанию микровезикул, образующихся при активации тромбоцитов. Данные, полученные в результате реализации многолетней программы обследования ликвидаторов, свидетельствуют о существенной активации тромбоцитарного гемостаза у

ликвидаторов с болезнями системы кровообращения и формировании дисфункции эндотелия [2-3].

Среди сосудистых заболеваний головного мозга предметом изучения являются немые инфаркты, - небольшие инфаркты, не сопровождающиеся клинической картиной инсульта. Было проведено комплексное обследование 76 мужчин в возрасте от 40 до 85 лет с наличием факторов риска немых инфарктов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ. В первую группу вошли 20 мужчин, с мелкими сосудистыми очагами в количестве менее 5, во вторую 56 мужчин с множественными сосудистыми очагами (от 5 до 25). Распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета и ИМТ в группах была одинаковой. По результатам сравнительного анализа в данных группах пациентов статистически значимые отличия в определяемых параметрах системы гемостаза были выявлены только у основного параметра теста тромбодинамики – скорости роста сгустка, который имел значимую связь с количеством немых инфарктов мозга. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23. Параметры системы гемостаза пациентов в зависимости от выраженности сосудистого поражения головного мозга

параметр	1 группа n=20 (до 4 очагов)	2 группа n=56 (5-25 очагов)	p-уровень
Фибриноген (1.6-4.2 г/л)	3.7±0.9	3.6±0.8	>0.05
Фактор Виллебранда (40-150)	160±59	140±6.3	>0.05
D-димер (0-250 нг/мл)	273±203	237±157	>0.05
Скорость роста сгустка V мкм/мин (20-29)	44±11.5	55±13.6	<0.05

Для оценки состояния тромботической готовности у лиц со сменным характером труда была сформирована группа из 37 сотрудников МЧС, в возрасте от 32 до 58 лет.

При оценке влияния на нарушение в системе гемостаза психоэмоционального стресса сотрудников МЧС России были выявлены сочетание повышенной концентрации фактора VIII ($179 \pm 45\%$) и высокочувствительного СРБ ($3,4 \pm 0,8$ мг/л) в группе пациентов с ненормированным режимом труда в количестве 37 мужчин. Это может свидетельствовать о воспалительном повреждении эндотелия и риске развития ГКС. Наиболее выраженные нарушения в системе гемостаза фиксировались в группе пациентов со сменным характером труда в сочетании с психоэмоциональным стрессом в виде увеличения параметра ТД – скорости роста сгустка ($38,3 \pm 6,2$ мкм/мин). Оценка системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики, активности фактора VIII и высокочувствительного СРБ позволила выделить группу риска развития сердечно-сосудистой и церебральной патологии с своевременным проведением профилактических мероприятий.

Тромбоцитарные микровезикулы это микрочастицы, которые содержат не только фосфолипидные и белковые компоненты тромбоцитарной мембраны, но и тканевый фактор [98]. Увеличение количества микровезикул может наблюдаться при клинически значимых тромбозах, а также при потенциально тромбогенных изменениях сосудистого русла [86]. Прокоагулянтные свойства микрочастиц тромбоцитов описаны при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях [194].

Выявленные нами гиперкоагуляционные изменения параметров теста тромбодинамики могут быть обусловлены именно повышенным уровнем микровезикул вследствие активации тромбоцитов и дисфункции эндотелия.

О такой возможности свидетельствуют данные о резко повышенном содержании тромбоцитарных и эндотелиальных микровезикул у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с увеличением скорости образования сгустка в тесте тромбодинамики [88].

Факторами, способствующими формированию гиперкоагуляционного синдрома, можно считать атеросклеротические изменения сосудов: увеличение толщины комплекса интима–медиа и уменьшение просвета сосудов. Об этом же свидетельствуют данные О.С. Напалковой и соавт. [109], которые показали повышение эндогенного тромбинового потенциала в тесте генерации тромбина при атеросклерозе и его зависимость от прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов. По-видимому, причиной развития гиперкоагуляции у пациентов с болезнями системы кровообращения и сахарным диабетом также может стать повреждение сосудистого эндотелия.

Основными проблемами в связи с полученными результатами являются отсутствие клинических признаков тромбоза на фоне существенной гиперкоагуляции и перспектива медикаментозного влияния на этот процесс. Можно предположить, что развитие гиперкоагуляционного синдрома у ликвидаторов с болезнями системы кровообращения является патофизиологической основой высокой заболеваемости и летальности пациентов этой группы по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу группой сравнения [2]. В настоящее время мы можем только привести данные наших исследований о тесной связи параметров теста тромбодинамики, свидетельствующих о гиперкоагуляционном синдроме, с увеличенным образованием очагов сосудистого поражения головного мозга, так называемых «немых инфарктов».

5.2. Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин, принимающих комбинированную гормональную терапию

По данным Всемирной организации здравоохранения гормональная контрацепция является эффективным и широко применяемым методом во всем мире, около 104 миллионов женщин использует ее ежегодно [200].

По оценке риска развития тромботических событий при приеме гормональных контрацептивов у женщин, было проведено достаточно большое количество исследований, начиная с момента выхода первого гормонального контрацептива. Проведенное еще в 2009 году крупное исследование показало пятикратное увеличение риска венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с женщинами, их не принимавшими. Риск различался в зависимости от типа прогестагена, а также от дозы эстрогена [263].

Использование КОК сопряжено с повышенным риском нарушения мозгового кровообращения. Данные полученные Андреевой М.Д. и соавт. (2021) [4] позволили сформировать новые представления о механизмах развития нарушений мозгового кровообращения на фоне приема КОК, обосновать необходимость своевременной диагностики тромбофилий и разработать принципы формирования групп повышенного риска на фоне приема КОК.

Национальное реестровое когортное исследование в США проводило оценку риска ВТЭО при применении КОК на протяжении 10 лет у 4 246 женщин. Результаты показали, что частота случаев ВТЭО составила от 3,26 до 4,84 на 10 000 женщин в год, в зависимости от состава КОК [222]. Большое исследование, проведенное в Европе, также подтвердило повышенный риск ВТЭО у женщин, принимавших КОК [198].

С момента выхода первой контрацептивной таблетки прошло более 60 лет, на протяжении всего этого времени велись исследования по изучению влияния гормональной терапии на систему гемостаза. Первый случай тромботического осложнения при применении оральных контрацептивов был описан в 1961 году, когда контрацептивы содержали высокие дозы синтетических стероидов. На протяжении этого времени произошла значительная эволюция гормональной контрацепции, появились микро- и низкодозированные препараты, созданы препараты с компонентами,

максимально приближенными к эндогенным гормонам, разработаны новые режимы и пути введения контрацептивов. Все эти действия привели к ожидаемому снижению риска возникновения тромботических осложнений. Но проблема повышенного риска ВТЭО у женщин, принимающих ГК, сохраняется и в настоящее время [230,204].

В отечественной литературе, рассматривающей влияние ГТ на здоровье женщин, как правило, система гемостаза оценивается на основе скрининговых тестов, которыми невозможно уловить прокоагулянтные тенденции на начальной стадии [102, 137]. Авторы некоторых публикаций вообще не рекомендуют исследовать систему гемостаза при приеме гормональной терапии [118]. Информация о влиянии ГТ на такие высокочувствительные параметры как фактор VIII (FVIII), фактор Виллебранда (vFW), антитромбин (АТ), XII-а зависимый фибринолиз и гомоцистеин крайне ограничена и противоречива, а при использовании влагалищного кольца, пластыря, спирали и других форм введения гормонального препарата практически отсутствует.

В последнее время появились работы отечественных исследователей, в которых показана важность скрининга на тромбофилические дефекты у женщин, планирующих применять метод гормональной контрацепции, для своевременного выявления пациенток высокого риска тромботических осложнений, которым применение этого вида контрацепции следует считать противопоказанным [117].

При оценке риска развития ВТЭО у женщин, использующих ГК, учитывается сочетание факторов, которые могут значительно изменить влияние гормональных препаратов на систему гемостаза. Одним из наиболее значимых факторов, многократно повышающих риск развития ВТЭО на фоне ГК является наследственная или приобретенная тромбофилия. В настоящее время в медицинских критериях приемлемости методов контрацепции нет рекомендаций для проведения рутинного скрининга на выявление

протромботических мутаций и исследование системы гемостаза перед назначением ГК [111].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) включает широкий спектр гормональных препаратов и путей их введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения (доза и характер эстрогенов, входящих в состав препаратов для МГТ), также играет значение характеристика гестагенов.

Авторы публикации [213] считают, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочных артерий (ТЭЛА).

В целом, современная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ. Однако оценка пользы и риска назначения МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава, и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия факторов риска ВТЭО.

В оценке риска тромботических осложнений важная роль принадлежит лабораторной диагностике. В качестве маркеров тромботической готовности выступают такие показатели как оценка функции тромбоцитов, FVIII, фибриноген, tPA, PAI-1, vWF, D-димеры, растворимые фибрин-мономеры, каждый из которых в той или иной мере свидетельствует о развитии гиперкоагуляционного синдрома. Использование молекулярных маркеров и определение прокоагулянтных факторов широко используется и имеет огромную клиническую значимость, но ее главный недостаток в том, что данные маркеры показывают следы уже произошедшего или идущего процесса свертывания, но не потенциал системы свертывания в ответ на активацию коагуляционного каскада [92]. Выполнение комплекса всех необходимых параметров оценки системы гемостаза и оценка их

гемостатического потенциала при ГТ затруднительна в силу методических, организационных и экономических причин.

При анализе клинико-anamnestических данных в группах женщин, не принимающих (ГТ-) и принимающих контрацептивную и менопаузальную гормональную терапию (ГТ+) было выявлено, что группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ХВН и курению, а в группе женщин (ГТ+), чаще регистрировались сердечно-сосудистые заболевания, тромботические события в анамнезе, мигрень и отягощенная наследственность. Данные представлены в таблице 23.

Таблица 23. Клинико-anamnestическая характеристика групп обследованных женщин, принимающих и не принимающих гормональную контрацепцию

Фактор риска	Женщины ГТ- n = 280	Женщины ГТ+ n = 380	P-уровень
Возраст	42,5 ±10,2	41,3 ± 10,3	0,21
ИМТ >24	120 (42%)	144 (38%)	0,49
ССЗ (ГБ, ИБС, АГ)	29 (10,3 %)	72 (19 %)	0,007
Тромботические события в анамнезе (ОНМК, ТЭЛА, ТГВНК)	12 (4 %)	30 (8 %)	0,000
ХВН	28 (10 %)	63 (17 %)	0,81
Мигрень с аурой, без ауры	19 (8,7 %)	131 (35%)	0,001
Курение	13 (7 %)	36 (9 %)	0,63
Отягощенная наследственность по тромбозам родственники 1 линии до 50 лет	26 (9,0 %)	81 (22 %)	0,000

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

В тесте тромбодинамики была выявлена существенно бóльшая скорость образования сгустка у женщин (ГТ+), по сравнению с группой женщин (ГТ-).

Формирование спонтанных сгустков в интервале от 0 до 30 мин было отмечено у 50 % женщин (ГТ+) и только у 11 % женщин (ГТ-). Результаты оценки параметров плазменного гемостаза в группах обследованных женщин представлены в таблице 24.

Таблица 24. Сравнительная характеристика параметров плазменного гемостаза в группах женщин принимающих и не принимающих гормональную терапию (критерий Колмогорова -Смирнова)

Параметры, ед. (референтный интервал)	M±SD		P-value
	ГТ- n=280	ГТ+ n=380	
Возраст, лет	41,8±10,6	42,1±9,5	p>0.10
V, мкм/мин (20-29)	29,7±3,7	36,5±7,7	p<0,001
Размер сгустка (CS), мкм (800-1200)	1156±107	1305±216	p<0,001
Tsp > 30 мин.	173 (89 %)	104 (50%)	p<0,001
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5-12)	6,9± 2,3	11,3±5,7	p<0,001
vFW, % (40-158)	109±35	134±46	p<0,001
FVIII, % (50-150)	118±49	145±53	p<0,001
D-димер, нг/мл (0-255)	84±55	147±209	p<0,001

Примечание: Tsp > 30 мин. – спонтанное тромбообразование отсутствует (для параметра Tsp приведены значения (n)).

Так как группы были не сопоставимы по индивидуальным факторам риска развития ТЭО, был проведен аналогичный анализ, где были исключены женщины с факторами риска и в группе женщин принимающих и в группе, не принимающих ГТ. Среднее значение исследуемых параметров оказалось ниже, чем при первом анализе, но общая тенденция сохраняется – в группе женщин, принимающих ГТ параметры теста тромбодинамики были выше и выходили за предел референтных значений. Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25. Сравнительная характеристика параметров плазменного гемостаза в группах женщин, принимающих и не принимающих гормональную терапию, без факторов риска развития ТЭО (критерий Колмогорова -Смирнова)

Параметры, ед. (референтный интервал)	M±SD		P-value
	ГТ- n=224	ГТ+ n=242	
Возраст, лет	39,8±10,4	40,1±10,2	p>0.10
V, мкм/мин (20-29)	29,7±3,7	35,4±7,1	p<0,001

Размер сгустка (CS), мкм (800-1200)	1148±100	1279±210	p<0,001
Tsp > 30 мин.	(91 %)	(48%)	p<0,001
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5-12)	6,5± 2,5	10,3±5,1	p<0,001
vFW, % (40-158)	106±35	129±36	p<0,001
FVIII, % (50-150)	114±49	141±53	p<0,001
D-димер, нг/мл (0-255)	83±55	132±185	p<0,001

Сравнительный анализ в зависимости от вида гормональной терапии показал, что самая высокая скорость роста сгустка (41,4±7,4 мкм/мин) и замедленный XIIa-зависимый фибринолиз (13,5±3,1мин) регистрировался в группе с вагинальным кольцом, самая низкая скорость (36,0±9,2 мкм/мин) и XIIa-зависимый фибринолиз в пределах референтного интервала (8,2±1,7 мин) в группе женщин, применявших трансдермальную форму введения препарата (рис. 24).

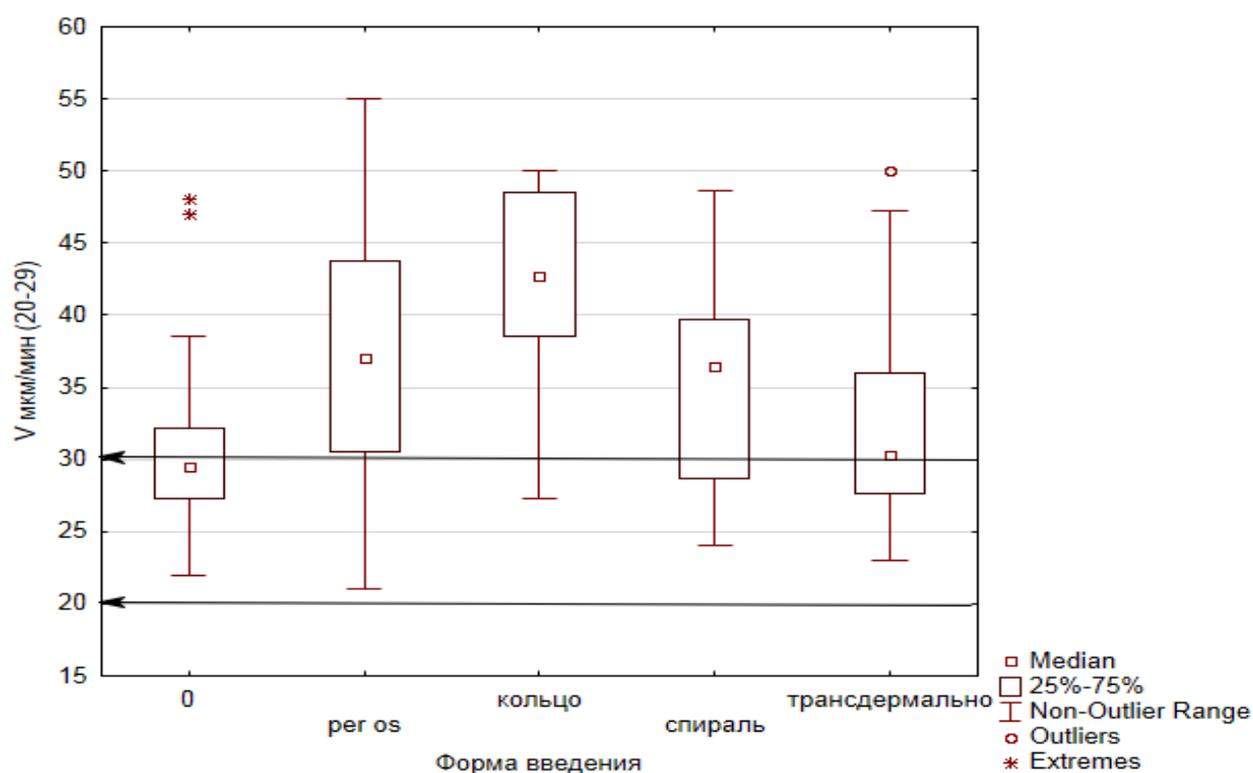


Рис. 24. Параметр скорости роста сгустка в зависимости от способа введения препарата.

Далее был проведен сравнительный анализ в группе женщин, принимающих таблетированную форму гормонального препарата. Самая высокая скорость роста сгустка регистрируется в группе женщин,

принимающих КОК по сравнению с группами женщин, не принимающих ГТ ($p=0,001$), принимающих МГТ ($p=0,001$) и ЧПОК ($p=0,001$). В группах женщин, принимающих МГТ и чистые прогестиновые оральные контрацептивы (ЧПОК) статистически значимых различий обнаружено не было ($p=0,231$) (рис. 25).

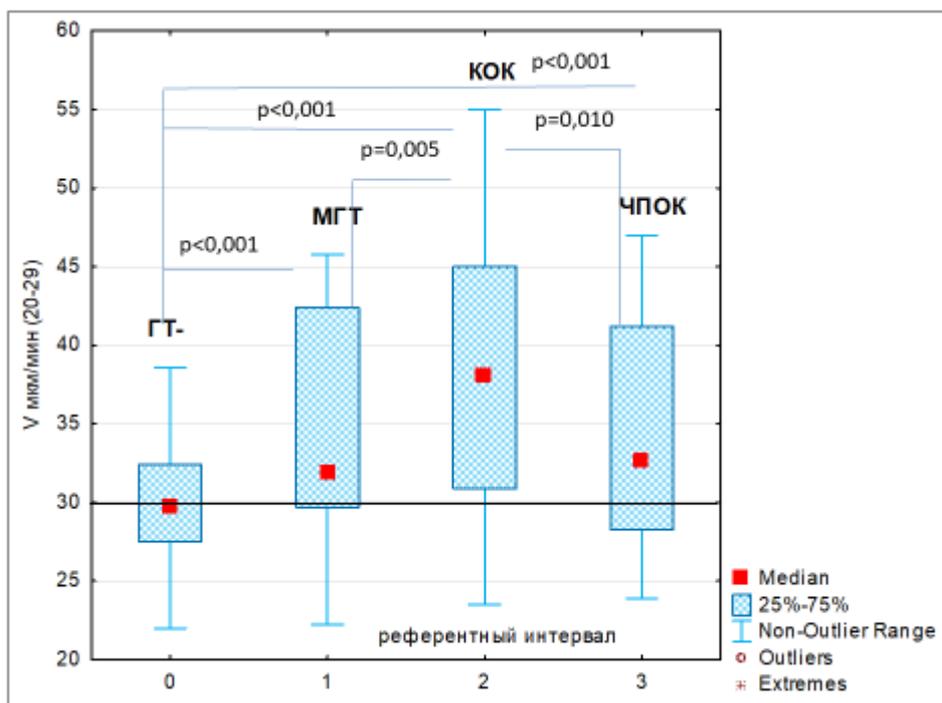


Рис. 25. Параметр скорости роста сгустка у женщин, принимающих таблетированную форму гормональной терапии.

В основе эффективной профилактики ВТЭО лежит стратификация риска. Наиболее удобной и проверенной моделью индивидуального прогнозирования вероятности развития тромбоза является шкала американского профессора Caprini, в которой прием оральных контрацептивов и гормонзаместительной терапии имеет 1 балл [96].

На рисунке 26 представлено графическое изображение влияния факторов риска развития ВТЭО на основной параметр теста тромбодинамики - скорость роста сгустка в группах женщин, принимающих и не принимающих гормональную терапию. На всех графиках регистрируется увеличение скорости роста сгустка в область гиперкоагуляции в зависимости от наличия

фактора, но в группе женщин, принимающих ГТ, скорость статистически значимо выше ($p < 0,05$).

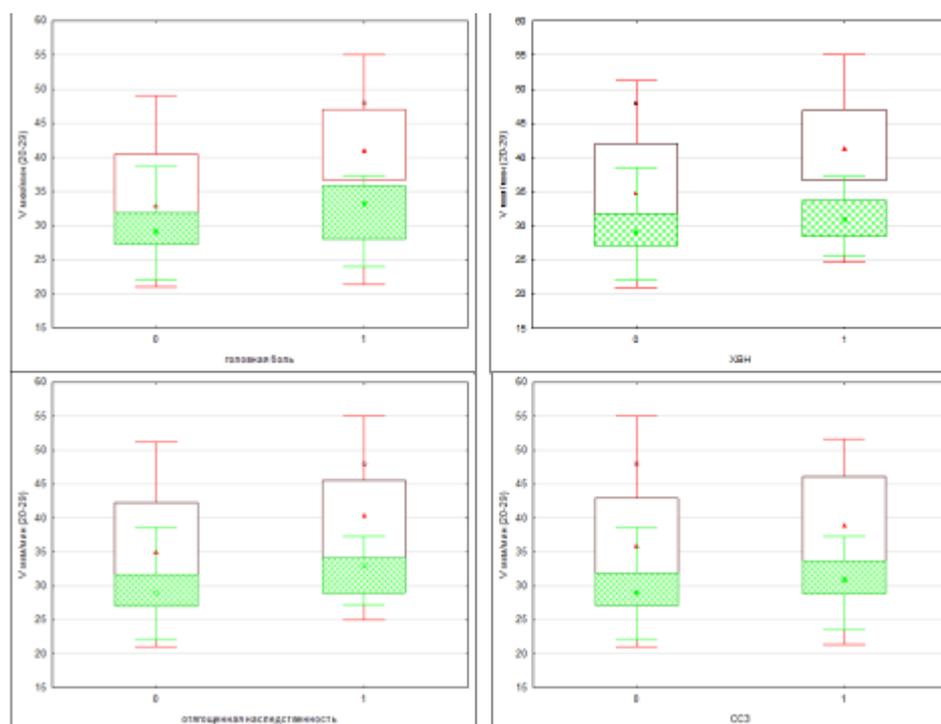


Рис. 26 Параметр скорости роста сгустка в зависимости от наличия факторов риска ВТЭО.

Примечание: зеленый цвет – группа ГТ-, красный цвет - группа ГТ+
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХВН – хроническая венозная недостаточность.

Мы провели оценку параметров системы плазменного гемостаза в зависимости от наличия и количества индивидуальных факторов риска у обследуемых женщин с менопаузальной терапией. Данные представлены в таблице 26 и 27.

С увеличением количества индивидуальных факторов риска у обследуемых женщин было зарегистрировано увеличение параметров теста ТД в область гиперкоагуляции, замедление XII-а зависимо фибринолиза, увеличение концентрации vWF и FVIII. В группе женщин, (ГК-) все параметры, кроме параметра скорости роста сгустка, находятся в области референтных значений, тогда как в группе (ГК+) все перечисленные

параметры находятся в области гиперкоагуляции. Медиана концентрации D-димера в обеих группах не выходила за пределы референтного интервала.

Таблица 26. Параметры плазменного гемостаза в группе женщин, принимающих МГТ в зависимости от количества индивидуальных факторов риска

Параметры, ед. (референтный интервал)	1 ФР n=23 Me[q25; q75]	2 ФР n=27 Me[q25; q75]	3 ФР n=13 Me[q25; q75]	>3 ФР n=29 Me[q25;q75]	p-уровень
V, мкм/мин (20-29)	34,5 [29,4;42,9]	37,7 [32,0;44,3]	38,4 [35,7;44,7]	45,6 [37,4;48,7]	p=0.047"
Размер сгустка (CS), мкм (800-1200)	1315 [1178;1500]	1334 [1231;1546]	1372 [1300;1500]	1500 [1342;1600]	p>0.05
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5-12)	10 [7; 16]	10 [8; 16]	11 [8; 16]	17 [13; 19]	p=0.011"
FW, % (40-158)	115 [95; 145]	120 [96; 156]	131 [114; 192]	180 [156; 214]	p=0.016× p=0.002" p=0.003#
FVIII, % (50-150)	128 [100; 159]	135 [113; 172]	147 [112; 198]	175 [162; 198]	p=0.007" p=0.017#
D-димер, нг/мл (0-255)	99 [56; 162]	91[66; 157]	70[54; 310]	120[86; 360]	p>0.05

Таблица 27. Параметры системы гемостаза в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска в группе женщин без менопаузальной гормональной терапии

Параметры, ед. (референтный интервал)	0 ФР n=41 Me[q25; q75]	1 ФР n=40 Me[q25; q75]	2ФР n=11 Me[q25; q75]	>2ФР n=10 Me[q25; q75]	p-уровень
V, мкм/мин (20-29)	29,8 [27,5;31,7]	29,9 [26,7;32,9]	31,6 [27,0;35,0]	32,0 [28,9;35,0]	p=0.02× p=0.015#
Размер сгустка (CS), мкм (800-1200)	1130 [1100;1230]	1146 [1058;1206]	1197 [1164;1289]	1216 [1156;1305]	p>0.05
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5-12)	6 [5; 6]	6 [5; 6]	6,7 [6; 9]	8 [6; 10]	p>0.05
FW, % (40-158)	120 [98; 145]	118 [99; 134]	138 [100; 158]	141 [115; 160]	p>0.05
FVIII, % (50-150)	131 [95; 149]	123 [97; 145]	140 [111; 179]	144 [110; 154]	p>0.05
D-димер, нг/мл (0-255)	92 [722; 192]	89 [60; 101]	73 [56; 117]	82 [69; 102]	p>0.05

Был проведен анализ зависимости количества факторов риска тромботических событий от порогового значения параметра скорости роста сгустка у пациенток с тромботическими событиями на фоне приема гормональной терапии равного 37,5 мкм/мин, определение которого представлено в главе 6. Мы разделили группу женщин, принимающих МГТ на две группы: 1 – с уровнем параметра скорости роста сгустка менее 37,4 и 2 - уровнем более 37,5 мкм/мин для оценки риска развития тромботических событий. На первом этапе провели клинико-анамнестическую характеристику групп женщин, в зависимости от уровня данного параметра. Результаты представлены на рисунке 27.

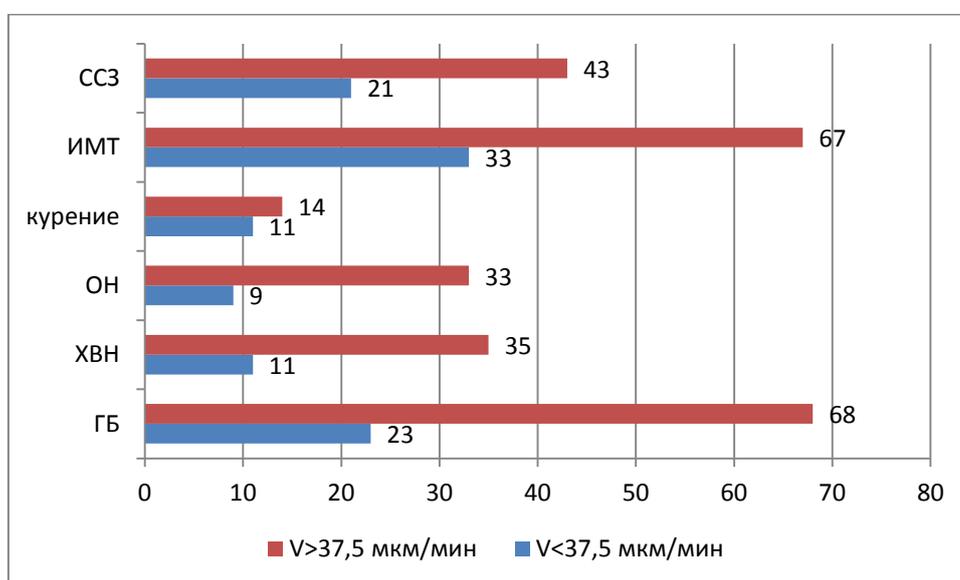


Рис. 27. Зависимость количества факторов риска ТЭО от порогового значения параметра скорости роста у женщин, принимающих МГТ

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ОН – отягощенная наследственность, ХВН – хроническая венозная недостаточность, ГБ – головная боль

Данные рисунка демонстрируют увеличение доли женщин с факторами риска в группе, где скорость роста сгустка превышает уровень 37,5 мкм/мин, что подтверждает состояние тромботической готовности .

На следующем этапе работы была обследована группа из 52 женщин без факторов риска ВТЭО, не принимающих гормональную контрацепцию, которым гинекологом была назначена гормональная терапия. Через три

месяца после начала терапии они прошли повторное клинико-лабораторное обследование. Анализ результатов, полученных в сравнительном исследовании женщин до и после трех месяцев приема ГТ, показал, что параметры теста тромбодинамики значительно смещены в область гиперкоагуляции после использования в течение трех месяцев ГТ. Также мы наблюдали увеличение концентрации факторов свертывания и замедленный фибринолиз, результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28. Параметры системы гемостаза в группе женщин до и через 3 месяца после приема гормональной терапии (критерий Колмогорова-Смирнова)

Параметры, ед. (референтный интервал)	M±SD		p-уровень
	ГТ - n=52	ГТ+ n=52	
Возраст			P>0.100
V, мкм/мин (20-29)	29,5±4.55	39,0±6.96	P<0,001
Размер сгустка (CS), мкм (800-1200)	1150±112	1392±167	P<0,001
Tsp > 30 мин.	47 (96 %)	21 (43%)	P<0,001
XIIa фибринолиз, мин (5-12)	8,5 ±2.96	13.0±6.37	P<0,001
vFW, % (40-158)	107±27	135±36	P<0,005
FVIII, % (50-150)	113±24]	145±46	P=0.005
D-димер, нг/мл (0-255)	59 [50; 100]	82[59; 115]	P=0,145

В значительной степени проблемы в терапии нарушений свертывания связаны с большими трудностями в его регуляции. Имеются данные, указывающие, на то, что степень риска развития ВТЭО неодинакова для разных типов препаратов. Это обусловлено гестагенным компонентом, а именно тем, что прогестагены нового поколения ведут к относительному увеличению риска до 1,4-2,2 раза в сравнении с левоноргестрелом [100].

Нарушение мозгового кровообращения занимают третье место в структуре осложнений приема КОК. В этиопатогенезе данного осложнения немаловажную роль играет скрытая предрасположенность к тромботическим состояниям – тромбофилия, которая реализуется в условиях применения гормональных контрацептивов [116-117]. Состояние тромботической готовности приводящая к тромботическим событиям при использовании КОК,

может быть связана с присутствием нескольких тромбофилических дефектов, не относящихся к классической тромбофилии.

Комбинированные гормональные контрацептивы, в состав которых входит синтетический этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола и прогестины имеют большее влияние на систему гемостаза, чем гормональные контрацептивы с прогестинами в монофазном режиме. Применение данных препаратов сопровождается гиперкоагуляционным сдвигом, что значительно увеличивает риск тромботических осложнений. Этот риск многократно возрастает при наличии у женщины иных факторов тромботического риска в виде соматической патологии, транзиторных состояний, курения, и особенно генетической предрасположенности, которые играют определяющую роль в развитии тромбозов любой локализации [4]. Многообразие препаратов для гормональной контрацепции и не высокая частота встречаемости инсульта среди женщин репродуктивного возраста затрудняют оценку влияния данных препаратов на риск развития цереброваскулярных событий. Отсутствует также единое мнение о том, с каким вариантом нарушения мозгового кровообращения ассоциирован прием КОК [183]. По данным исследования Вереиной Н.К. и соавт. наиболее частым триггером венозных и артериальных тромбозов у женщин 18-44 лет являлось применение КГК в сочетании с другими провоцирующими факторами. В 17,2% случаев тромбозы были неспровоцированными [34].

Данные международного многоцентрового ретроспективного исследования, в которое были включены данные 2 145 женщин, показали значительную частоту рецидивов ВТЭО во время беременности и послеродового периода у женщин с предшествующим ВТЭО на фоне КОК, несмотря на профилактику гепаринами [204].

Все вышеописанные нами данные показательны с точки зрения лабораторной оценки риска развития тромботических событий, при применении гормональной терапии. Полученные в результате нашего

исследования данные демонстрируют активацию параметров системы гемостаза, снижение активности системы фибринолиза, а также повышение маркеров эндотелиальной дисфункции у женщин, принимающих гормональную контрацепцию. У женщин, начавших принимать гормональную контрацепцию по сравнению с данными до начала приема препаратов наблюдается сокращение фиксации появления спонтанного тромбообразования. Глобальная оценка свертывающей системы крови позволяет определить гиперкоагуляционные состояния, что в будущем может найти свое место в изучении состояния тромботической готовности. Аналогичные данные в это же время были получены Kruijf и соавт. (2021) в исследовании прокоагулянтного потенциала у женщин до и после приема различных комбинаций КОК методом тромбодинамики [218]. Учитывая влияние приема КОК на отдельные звенья системы гемостаза и коагуляционный фон у практически здоровых женщин по мнению авторов [74] требуется постоянный контроль параметров системы гемостаза как перед назначением КОК, так и в процессе их приема.

На рис. 28 представлены данные основных параметров теста тромбодинамики по изучению системы гемостаза у женщин, получивших тромботическое событие на фоне гормональной терапии. У 16 женщин, обследованных до наступления тромботического события, наблюдали гиперкоагуляцию по тесту тромбодинамики (скорость роста сгустка более 37,5 мкм/мин и наличие спонтанного тромбообразования).

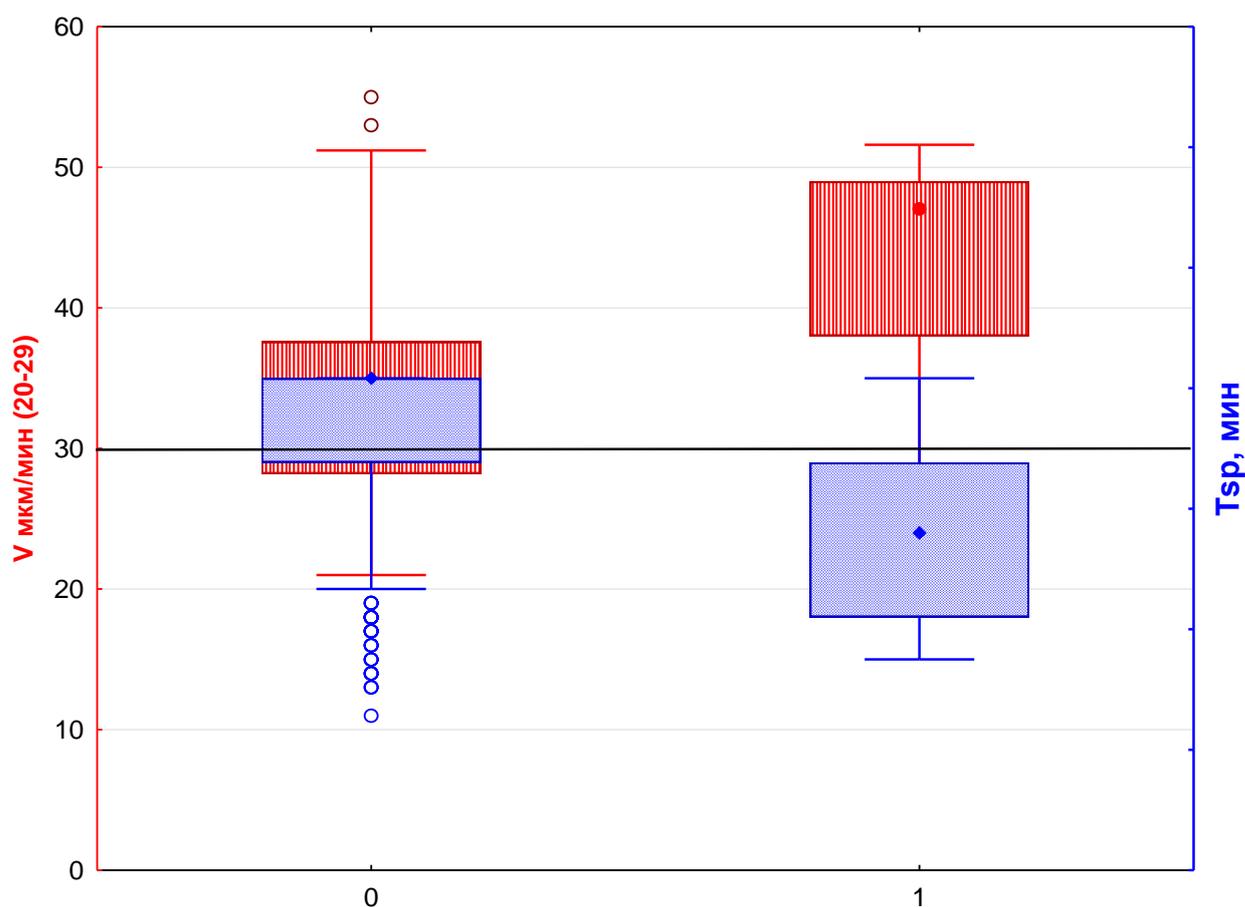


Рис. 28. Параметры V и T_{sp} в группе женщин без тромботических событий (0) и реализованными в тромбоз (1).

Представленные результаты демонстрируют недооценку индивидуальных факторов риска развития тромботических событий. При этом лабораторные исследования могут давать дополнительную информацию, подтверждающую тромботический риск при применении гормональной терапии. Интегральный метод тромбодинамики позволяет выявлять пациенток с повышенной тромботической готовностью, у которых впоследствии можно ожидать наибольший риск развития тромбоэмболических осложнений при повышении параметра скорости роста сгустка выше 37,5 мкм/мин. Таким образом, очень важно правильно оценить не только общий соматический, но и гемостатический статус женщины, прежде чем назначить ей ГТ.

Нарушения свертывания крови служат прямой или косвенной причиной смертности и инвалидности в современном мире, поэтому проблема эффективной диагностики этих нарушений является крайне острой и

актуальной. Учитывая распространённость применения ГТ и риски развития ВТЭО, с целью их предупреждения, целесообразно проводить исследование свертывающей системы крови до начала приема гормональных препаратов. Особого внимания в этом отношении заслуживают пациентки с неопределенностью в принятии решения об инициации терапии. На основании данного исследования, выполненного на большом клиническом материале, можно с уверенностью сказать, что полезным лабораторным тестом в этом отношении является интегральный метод тромбодинамики, XII-а зависимый фибринолиз и определение концентрации FVIII и vWF, как маркеров воспаления сосудистой стенки.

Подобный подход позволит определить группу женщин, для которых антитромботическая (антиагрегантная и антикоагулянтная) терапия потенциально принесет пользу при настоятельной необходимости приема ГТ.

ГЛАВА 6. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ СПОСОБНОСТЬ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

6.1 Чувствительность теста тромбодинамики к применению фармакологической терапии

В современном мире не существует области медицины, в которой геморрагические и тромботические события не играют важной роли, представляя собой в совокупности значимую долю инвалидности и смертности. Широкий круг патологических и физиологических состояний, таких как инсульт, инфаркт, атеросклероз, травма, беременность, сепсис, хирургическое вмешательство сопровождают различные тромботические осложнения.

Антитромботическая терапия, имеющая краеугольное значение в профилактике и лечении данных состояний - это очень тонкое балансирование между риском повторного тромбоза и геморрагии. Непосредственный эффект данных препаратов не ощущается пациентом и об эффективности лечения можно судить по результатам больших многоцентровых исследований, которые получены на искусственно созданной выбоке. Клиницисты используют принцип лечения по схеме, в которой ответ системы гемостаза на терапию конкретного пациента остается на втором плане и не принимается в расчет.

Пероральная антикоагулянтная терапия является текущим стандартом профилактики осложнений ТЭО и рекомендована национальными и международными руководствами [59]. Актуальным остается вопрос раннего назначения антикоагулянтов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. В марте 2025 года было опубликовано очередное исследование [266], подтвердившее интегральную пользу от ранней инициации (2-3 дня) антикоагулянтной терапии у данных пациентов. Авторы публикации [214] сделали вывод, что раннее начало применения ПОАК у

пациентов с ТИА и ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий не только безопасно но и эффективно.

По данным авторов [26] большинство исследований последних 5 лет отмечают значимые преимущества ПОАК перед другими средствами лечения ВТЭО. Это прежде всего удобство применения: отсутствие необходимости подбора дозы и лабораторного мониторинга, минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами и независимость от пищевых пристрастий пациента.

Вопрос контроля эффективности антитромботических препаратов с помощью лабораторных методов остается спорным и нерешенным, особенно у клинически стабильных пациентов. Для оценки фармакодинамического эффекта антикоагулянтов применяют клоттинговые методы, тесты определяющие ингибирование факторов Па и Ха.

Для оценки эффективности антитромботической терапии был проведен сравнительный анализ основного параметра теста тромбодинамики - скорости роста сгустка у пациентов, включенных в электронную базу данных «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля», зарегистрирована 07.04.2025 г. № 2025621571 (приложение 4), разделенных на группы по принимаемой терапии.

На (рис. 29) продемонстрирована чувствительность параметра скорости роста сгустка V к принимаемым терапевтическим препаратам (тест Колмогорова-Смирнова).

так как тест тромбодинамики в первую очередь позволяет оценить влияние проводимой терапии на плазменное звено свертывания, в то время как антиагрегантные препараты влияют в основном на тромбоцитарное звено гемостаза. Тем не менее, благодаря известным тромбоцитарно-тромбиновым и тромбоцитарно-лейкоцитарным взаимосвязям, действие антитромбоцитарных препаратов косвенно отражается на плазменных реакциях гемостаза и генерации тромбина, что подтверждается изменениями параметров тромбодинамики и дает возможность рассматривать данный метод как дополнительную опцию в оценке опосредованных антикоагулянтных эффектов антиагрегантной терапии.

Обращает на себя внимание зависимость эффекта снижения скорости роста сгустка V от типа антикоагулянта: наименее выраженный эффект для ПОАК (группа 1, $p < 0,001$), сильный эффект для НМГ (группа 6, $p < 0,001$), и очень сильный эффект для НФГ (группа 5, $p < 0,001$) и фондапаринукса (группа 7, $p < 0,001$). Такая картина в целом соответствует клиническим ожиданиям от препаратов и сценариям их применения.

Тест позволяет статистически значимо отличить группы пациентов, получающих или не получающих антитромботическую терапию, от группы условно здоровых лиц.

Был обнаружен факт наличия лабораторной гиперкоагуляции у 75 % обследованных пациентов с различными заболеваниями, включенных в исследование, при отсутствии антикоагулянтной или антиагрегантной терапии (рис. 30), сравнение проводилось у каждого больного до начала антитромботической терапии и повторно – на фоне приема препаратов.

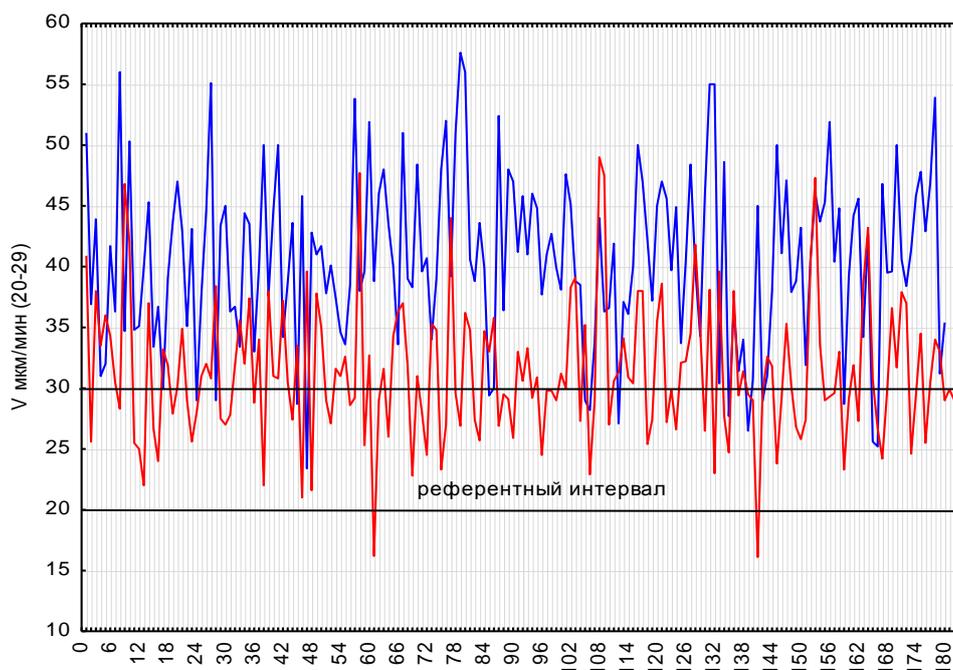


Рис. 30. Параметр скорости роста сгустка перед назначением антитромботической терапии (АТТ) (синий цвет) и на фоне АТТ (красный цвет) ($p < 0.001$).

Далее мы провели сравнительный анализ в группах пациентов при различном виде терапии, после ее назначения. Максимальная скорость роста сгустка фиксируется в группе пациентов до терапии, заметное снижение - в группах с клопидогрелем и двойной антиагрегантной терапией, а в группе с оральными антикоагулянтами медиана находится на верхней границе референтного интервала. Данные представлены на рисунке 31.

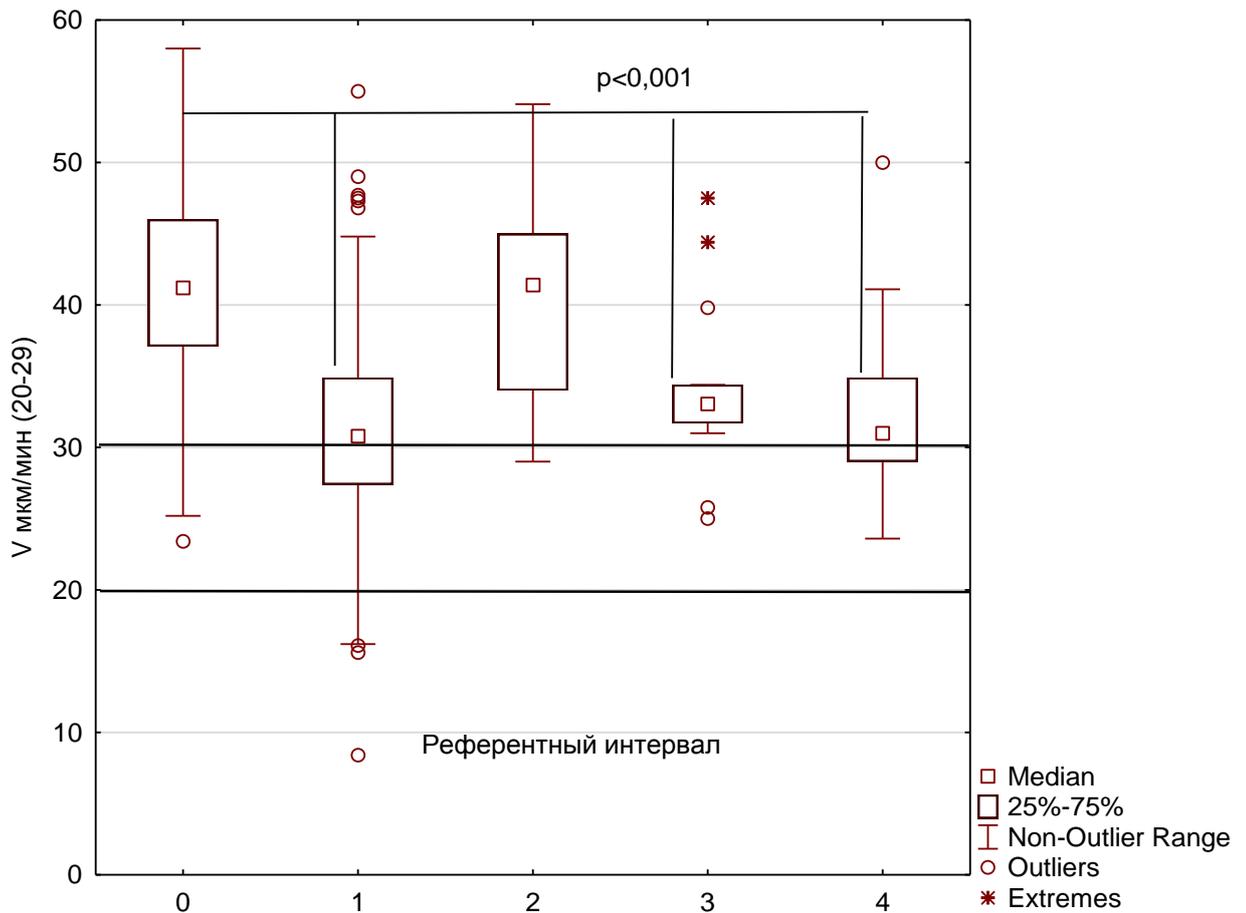


Рис. 31. Параметр скорость роста сгустка в зависимости от типа антитромботической терапии

Примечание: 0-до терапии, 1-ПОАК, 2-ингибиторы ЦОГ, 3-ингибиторы рецептора P2Y12, 4-ДААТ

На рисунке 32 продемонстрировано изменение основного параметра теста тромбодинамики – скорости роста сгустка при назначении АТТ терапии и смене терапии.

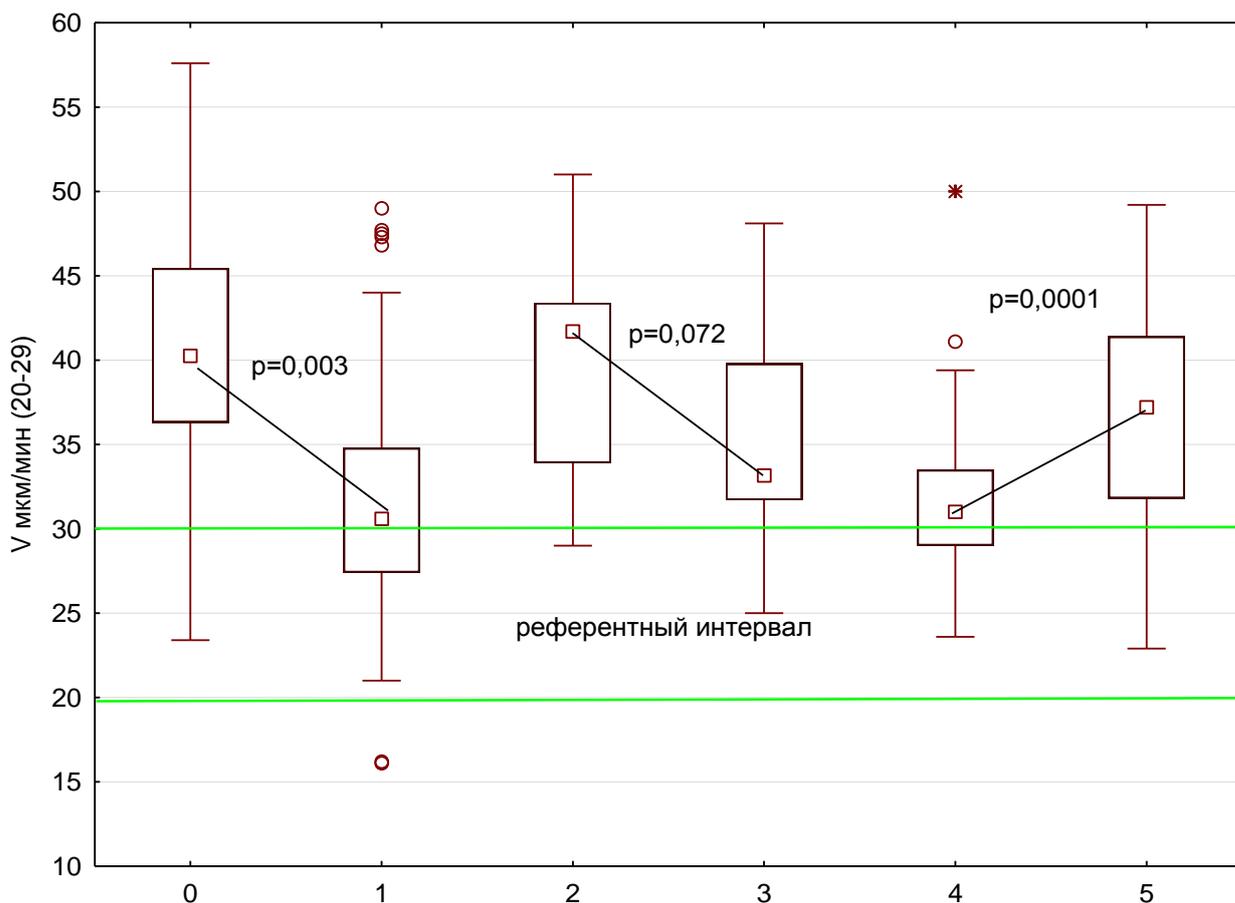


Рис. 32. Параметр скорости роста сгустка при назначении антитромботической терапии (группы 0-1), переводе с дезагрегантов на ПОАК (группа 2-3), переводе с ПОАК на дезагреганты (группа 4-5).

Был проведен сравнительный анализ параметра скорости роста сгустка в группах пациентов, принимающих апиксабан, ривароксабан и дабигатран.

Статистических различий между типами ПОАК обнаружено не было, что наглядно демонстрируется на (рис. 33).

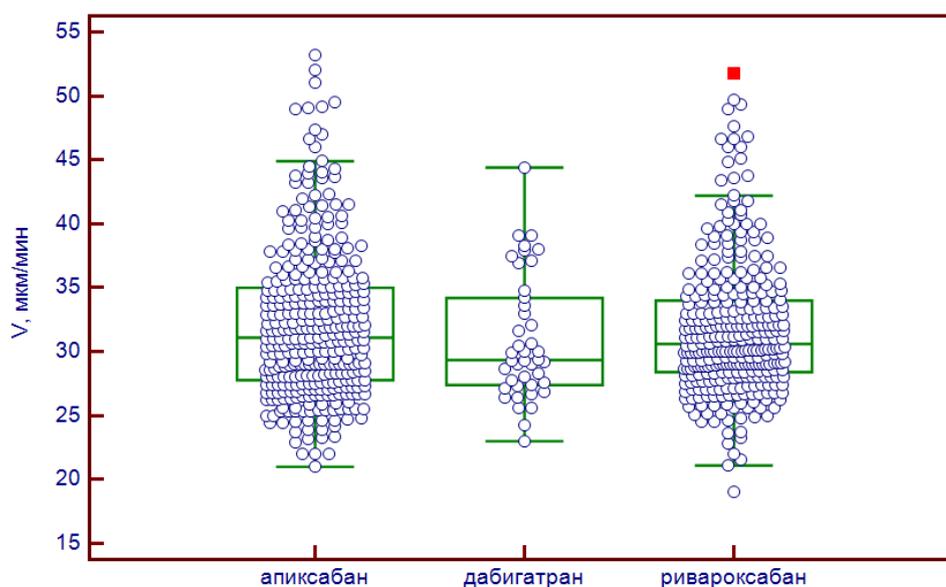


Рис. 33. Значения параметра скорости роста сгустка в группе ПОАК. Примечание: границы прямоугольников (коробок) — 25-й и 75-й процентиля, средние линии — медианы, концы усов — края статистически значимой выборки, красные символы — выбросы.

Эффект зависимости параметра скорости роста сгустка от дозы ПОАК был обнаружен в группе апиксабана (дозировки 2,5 и 5 мг/сут, $p < 0,05$). В группе ривароксабана отличий между группами по параметру V не было, но наблюдалась зависимость параметра $Tlag$ от дозировки (рис. 34 и 35).

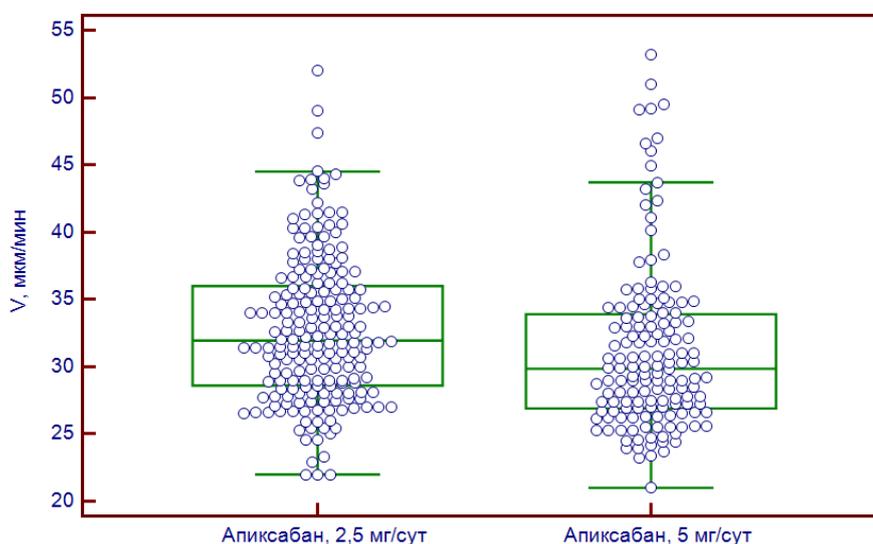


Рис. 34. Скорость роста сгустка у пациентов, принимающих апиксабан в различных дозировках ($p < 0.005$).

Примечание: границы прямоугольников (коробок) — 25-й и 75-й процентиля, средние линии — медианы, концы усов — края статистически значимой выборки, красные символы — выбросы.

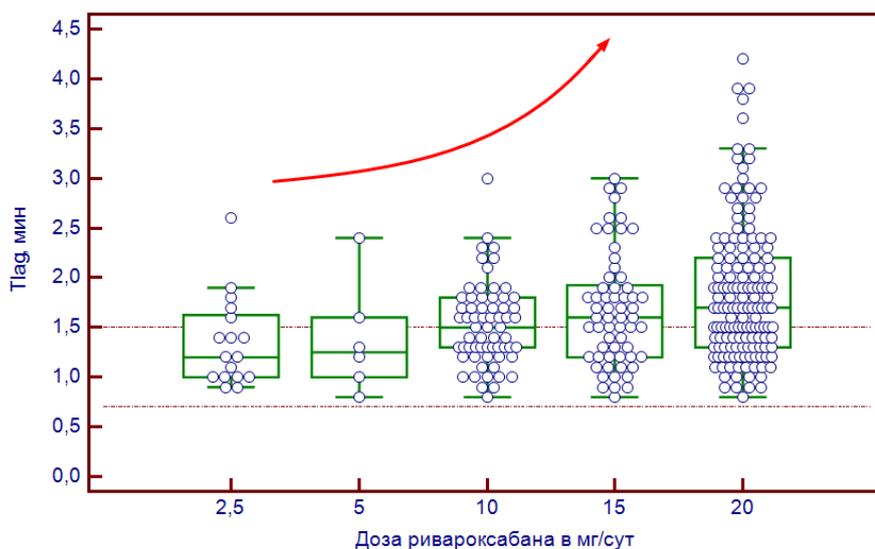


Рис.35. Параметр задержки роста сгустка у пациентов, принимающих ривароксабан в различных дозировках.

Примечание: границы прямоугольников (коробок) — 25-й и 75-й процентиля, средние линии — медианы, концы усов — края статистически значимой выборки, красные символы – выбросы, пунктирные горизонтальные линии – референтный интервал.

Различия дозировки ривароксабана (2,5, 5, 10, 15, 20 мг/сут) оказывают статистически достоверное влияние на параметр Тлаг (Крускал-Уоллис $p=0,0008$): высокие дозировки ривароксабана (15, 20 мг) достоверно увеличивают лаг-тайм по сравнению с дозировками 2,5-10 мг. При этом тест Джонкхира-Терпстры показывает наличие четкой тенденции – увеличение дозы приводит к увеличению лаг-тайма ($p=0,00003$).

Параметр скорости роста сгустка V чувствителен к эффекту ПОАК: у пациентов, принимающих препараты этой группы, скорость роста сгустка по сравнению с пациентами без терапии была достоверно меньшей. Данный параметр чувствителен и к дозировке аписабана: его антикоагулянтный эффект при дозе 5 мг x 2 раза в сутки выражен сильнее по сравнению с дозой 2,5 мг x 2 раза в сутки. В отношении ривароксабана влияние дозы на параметр V выражено не было.

Доказательная база, подтверждающая эффективность монотерапии гепаринами при коронарных тромбозах гораздо меньше, чем результаты исследования, в котором сравнивали эффективность нефракционированного

гепарина в комбинации с антагонистами витамина К с группой, получавших плацебо [89]. Для мониторинга и коррекции доз НМГ, учитывая индивидуальные особенности пациента, необходима оптимальная лабораторная оценка системы гемостаза. Был проведен анализ чувствительности параметра скорости роста сгустка (V) к антикоагулянтной терапии НМГ. На первом этапе изучили влияние дозировки на основной параметр теста тромбодинамики. Данные представлены на рисунке 36.

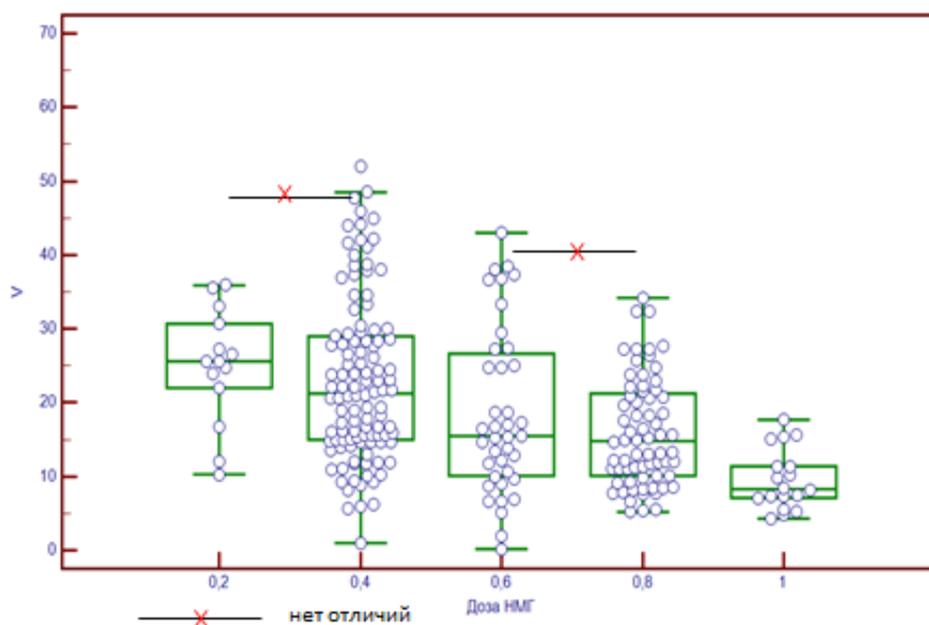


Рис. 36. Зависимость V (скорость роста сгустка) от дозировки без учета кратности и времени введения препарата.

Затем группы без статистически-значимых отличий по дозировкам были объединены, таким образом получились три группы: 1 группа - доза 0,2-0,4 Ед/мл (профилактическая), 2 группа – доза 0,6-0,8 Ед/мл (терапевтическая) и 3 группа – 1,0 Ед/мл (терапевтическая). На рисунке 37 представлены значения параметра скорости роста сгустка в зависимости от влияния профилактических и терапевтических дозировок. Все группы статистически достоверно различаются между собой ($p < 0.05$, однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса.)

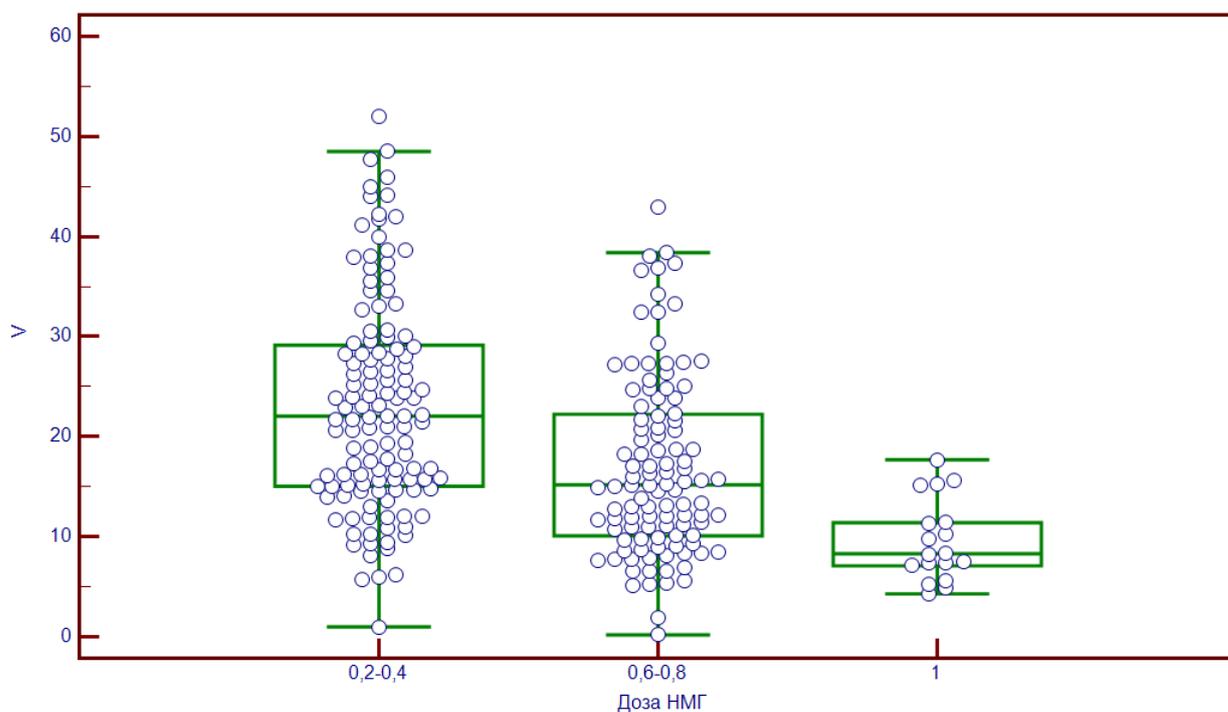


Рис. 37. Чувствительность параметра скорости роста сгустка к дозировкам НМГ.

Затем группы пациентов, получающих НМГ, были разделены по дозам и времени проведения исследования теста тромбодинамика – на пике действия препарата – через 2-3 часа после инъекции и исходе действия препарата – перед очередным введением. Все группы статистически достоверно различаются между собой ($p < 0,05$), однофакторный дисперсионный анализ (Крускала-Уоллиса.). Все подгруппы внутри групп статистически значимо различаются между собой (Манн-Уитни, $p < 0,05$). Данные анализа представлены на рисунке 38.

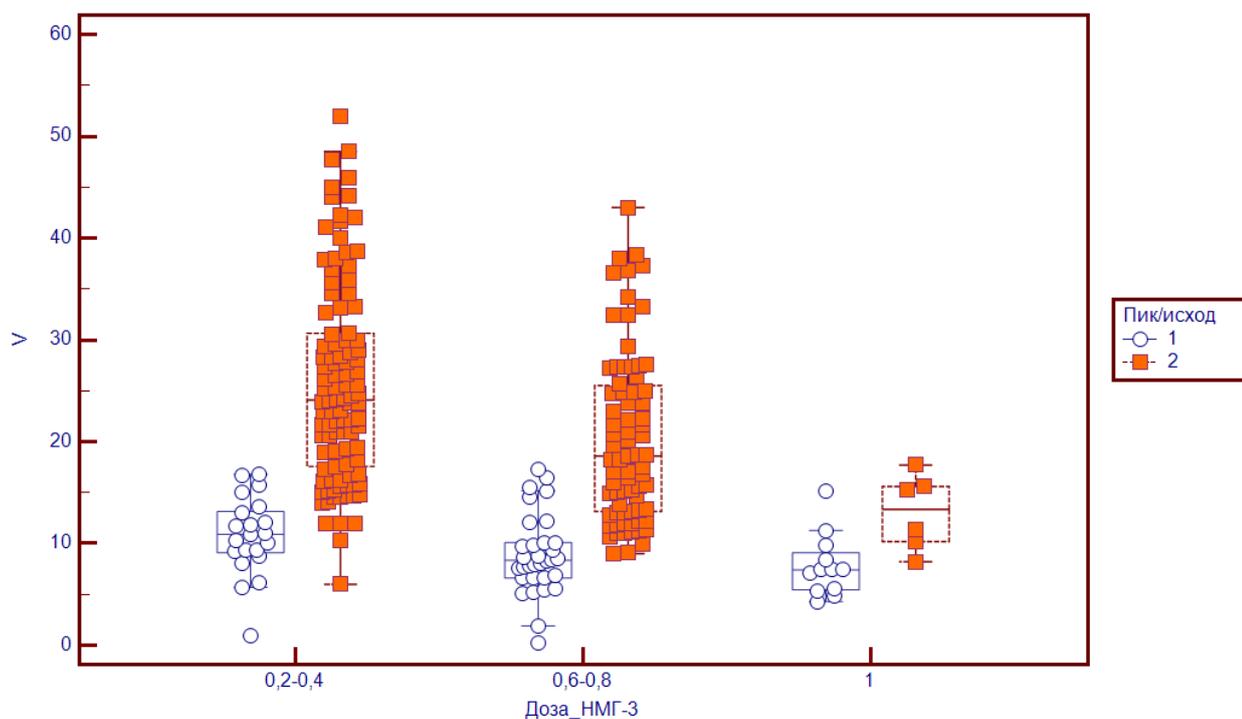


Рис. 38. Влияние дозировки и времени проведения исследования теста тромбодинамики на основной параметр скорости роста сгустка.

Следующим этапом был проведен анализ чувствительности параметра скорости роста сгустка в зависимости от дозировки и кратности введения НМГ на исходе действия препарата и пике действия препарата.

Все группы пациентов, обследованных на исходе действия препарата, статистически достоверно различаются между собой ($p < 0,05$), однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса.) Все подгруппы внутри групп также статистически достоверно различаются между собой (Манн-Уитни, $p < 0,05$) (рис.39).

В группе пациентов, обследованных на пике действия препарата - группа «0,2-0,4» статистически достоверно отличается от групп «0,6-0,8» и «1» ($p < 0,05$), однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса), а подгруппы внутри групп статистически достоверно не различаются между собой (Манн-Уитни, $p = 0,06$) (рис.40).

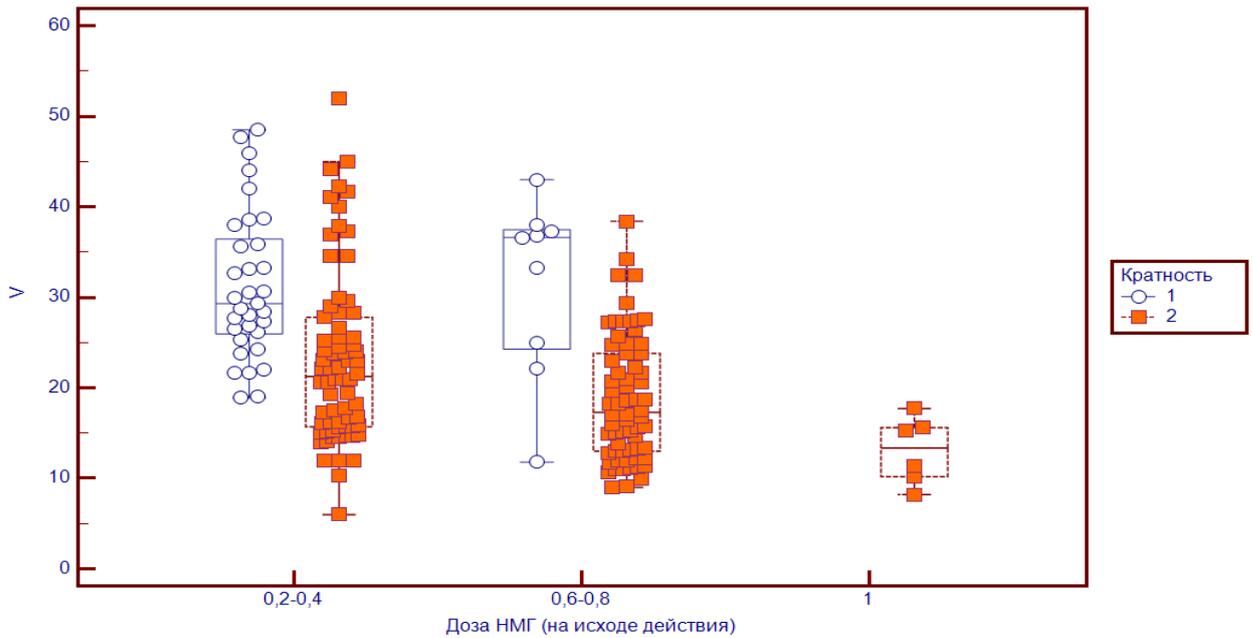


Рис.39. Влияние дозировки и кратности введения НМГ на исходе действия препарата.

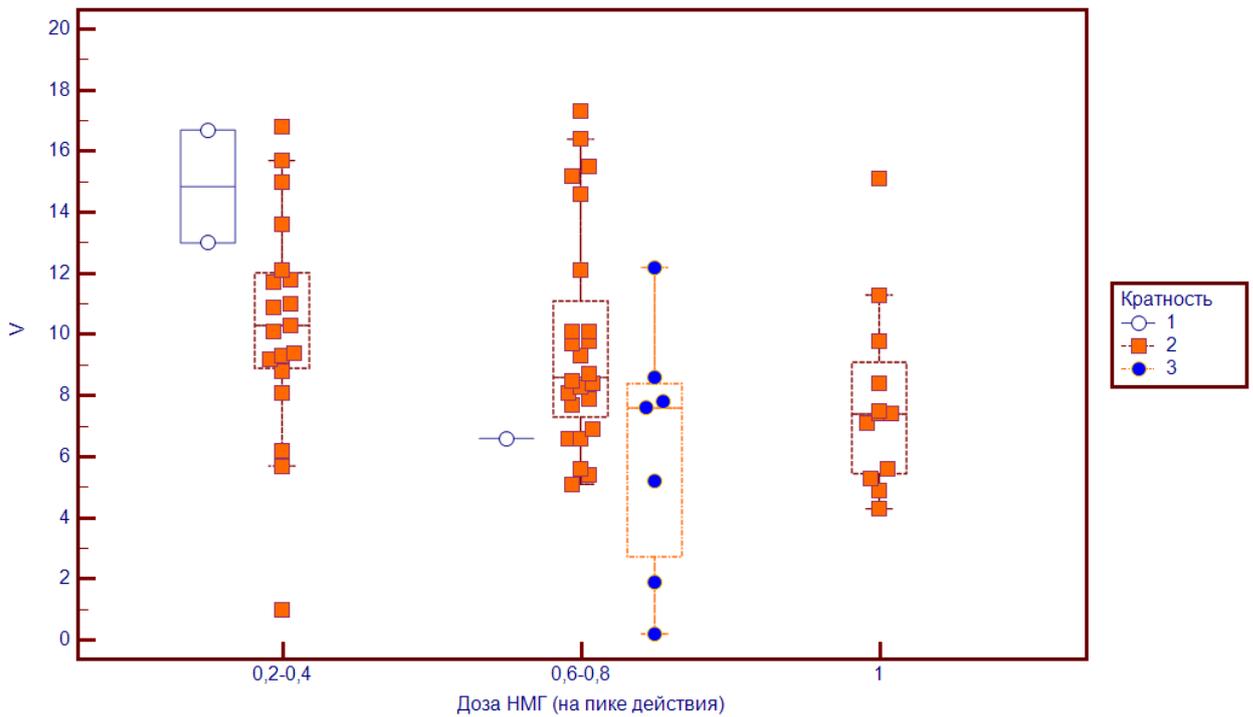


Рис.40. Влияние дозировки и кратности введения НМГ на пике действия препарата.

Для оценки эффекта антикоагулянтной терапии НФГ в лечебной дозе была сформирована группа из 50 пациентов с ишемической болезнью сердца

после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и 20 пациентов терапевтического профиля со средним риском развития ВТЭО в профилактической дозе. НФГ вводили внутривенно, с постоянной скоростью в двух режимах (300-650 МЕ/ч и 700-1300 МЕ/ч) посредством инфузомата. Оценку эффекта проводили после первых 4 часов от начала инфузии. При данном виде антикоагулянтной терапии НФГ также был обнаружен дозозависимый эффект – скорость роста сгустка в группе пациентов с ИБС статистически значимо ниже, чем в группе пациентов, принимающих профилактическую дозу НФГ. Данные представлены на рисунке 41.

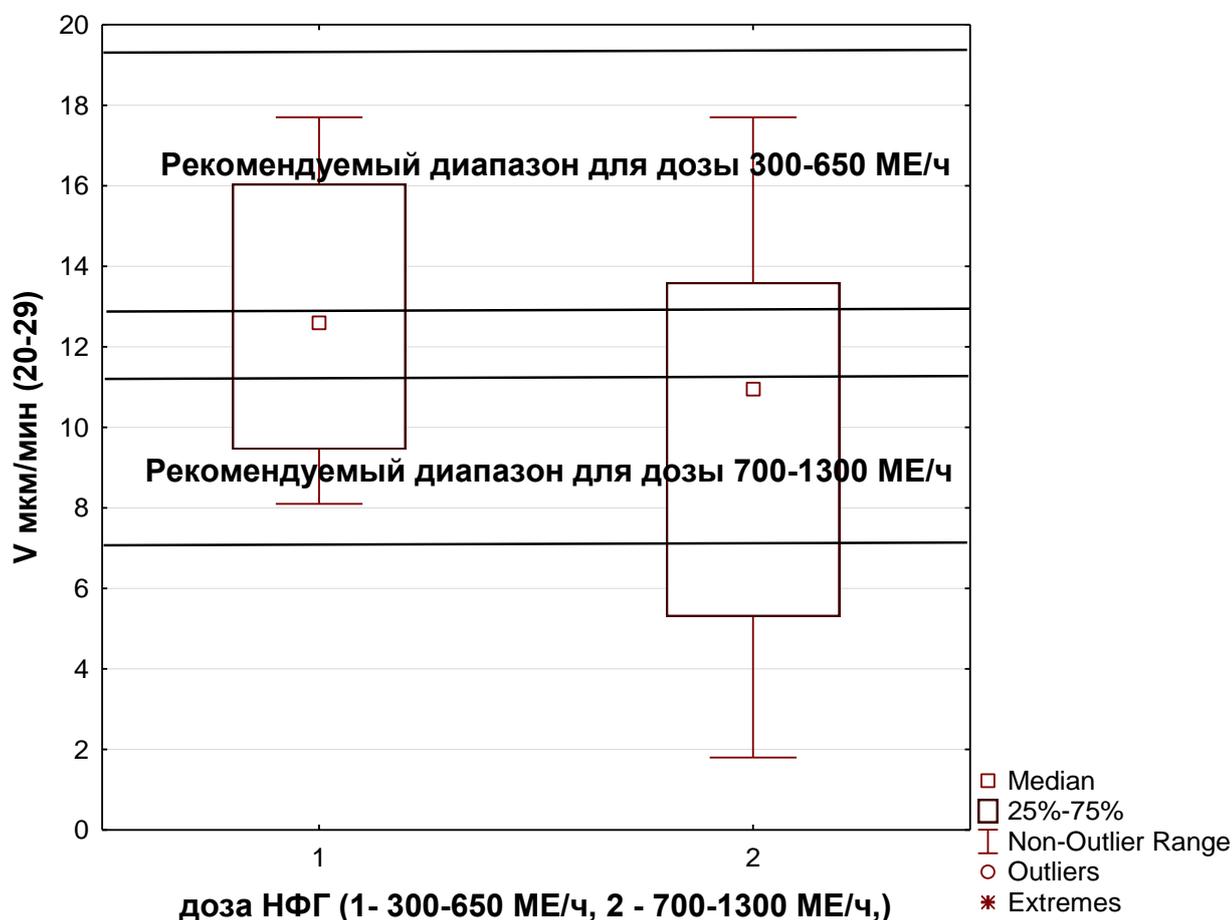


Рис . 41. Влияние дозировки НФГ на параметр скорость роста сгустка (V).

Результаты исследования демонстрируют высокую чувствительность основного параметра теста тромбодинамики скорости роста сгустка к

дозировке НМГ – увеличение дозировки приводит к достоверному уменьшению скорости роста сгустка. Также тест чувствителен к фармакодинамике НМГ независимо от дозы: эффект различается на пике/исходе действия препарата. Тест чувствителен к кратности введения НМГ независимо от дозы при взятии анализа на исходе действия, и не чувствителен на пике, что является вполне логичным, так как на пике действия препарата, то есть в ближайшее время после введения НМГ остаточные эффекты от предыдущих введений незаметны на фоне свежего введения.

Все это делает тест ТД адекватным инструментом для мониторинга и контроля терапии НМГ, позволяющим подобрать оптимальные дозировки и кратности введения, чтобы максимизировать время нахождения пациента в терапевтическом окне целевой гипокоагуляции.

6.2. Анализ клинических исходов

Для оценки клинических исходов в виде тромботических и геморрагических событий был проведен сравнительный анализ основного параметра теста тромбодинамики - скорости роста сгустка у пациентов, включенных в электронную базу данных «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля», зарегистрирована 07.04.2025 г. № 2025621571 (приложение 4).

В период проведения исследования у части пациентов случились тромботические и геморрагические осложнения. По результатам полученных исследований клинических исходов все пациенты были поделены на три группы: 1 - пациенты, получившие геморрагические события на антикоагулянтной терапии НМГ (n=25, количество исследований - 25), 2 – пациенты без тромботических и геморрагических осложнений (n=950, количество исследований - 1880) и 3 группа - пациенты, получившие

тромботические события на антитромботической, гормональной терапии и без терапии, на фоне предыдущей гиперкоагуляции по тесту тромбодинамика ($n=56$, количество исследований - 56). Статистический анализ показал, что все группы статистически значимо различались между собой ($p<0,05$, однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, (рис. 42)).

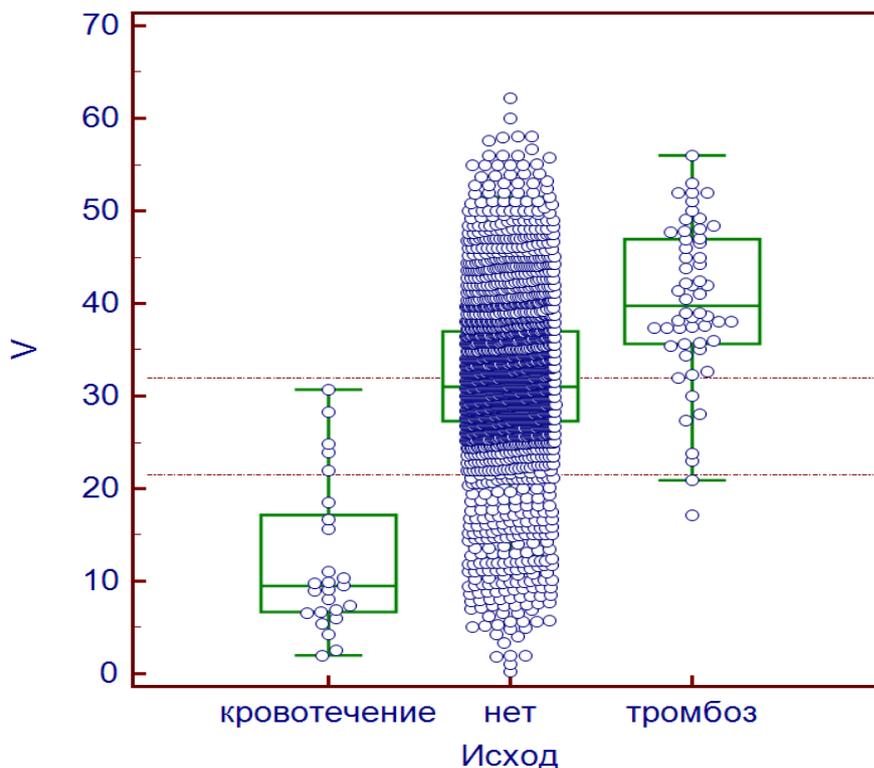


Рис. 42. Распределение параметра V в зависимости от клинических исходов.

Примечание: границы прямоугольников (коробок) — 25-й и 75-й перцентили, средние линии — медианы, концы усов — края статистически значимой выборки, пунктирные горизонтальные линии – референтный интервал.

Был проведен ROC-анализ, результаты которого демонстрируют, что увеличение скорости роста сгустка выше 35 мкм/мин в период лечения в стационаре увеличивает риск тромбоза, что наглядно демонстрирует (рис. 43).

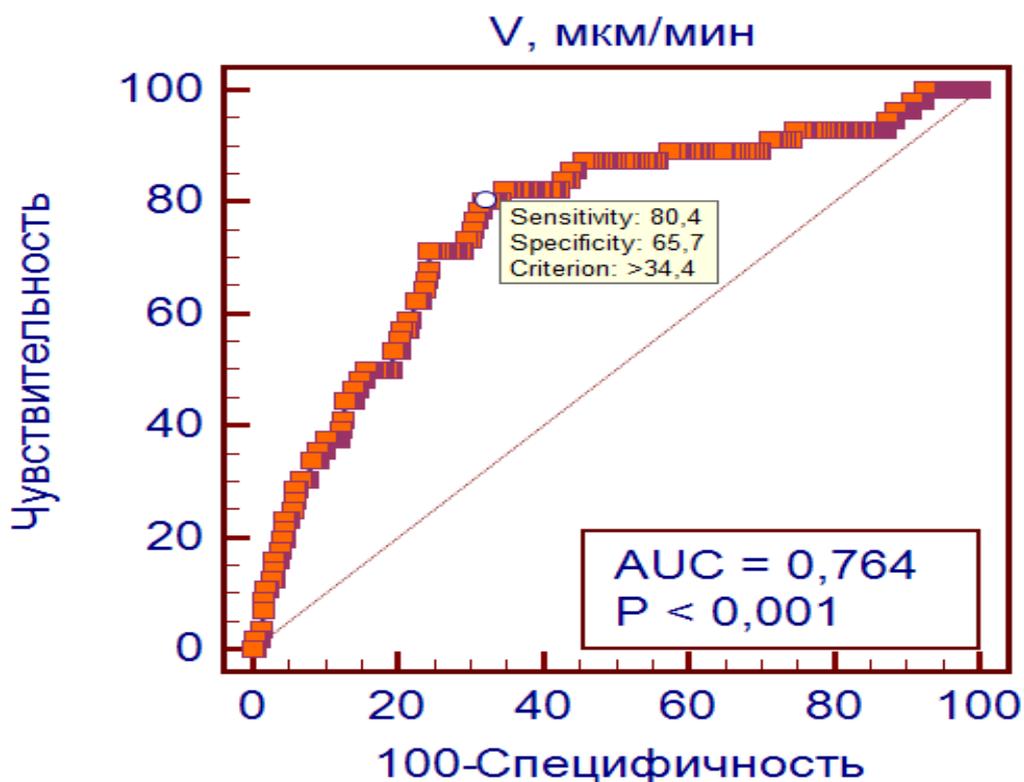


Рис. 43. ROC-анализ предиктивной способности параметра скорость роста сгустка (V) к тромбозу у всех пациентов, проходящих лечение в стационаре.

При определении зависимости скорости роста сгустка у пациентов с тромбозами от вида проводимой терапии установлено, что параметр V в группе пациентов с тромбозами, получающих терапевтические дозы НМГ, статистически значимо отличается от других групп, что вполне согласуется с ожиданиями - сильный эффект высоких доз НМГ. Данные представлены на рисунке 44. При этом значения скорости роста сгустка в группах пациентов с тромбозами находились выше рекомендованного диапазона для терапии НМГ. Это отражает индивидуальную неэффективность терапии у данных пациентов, которая могла стать причиной тромботических событий.

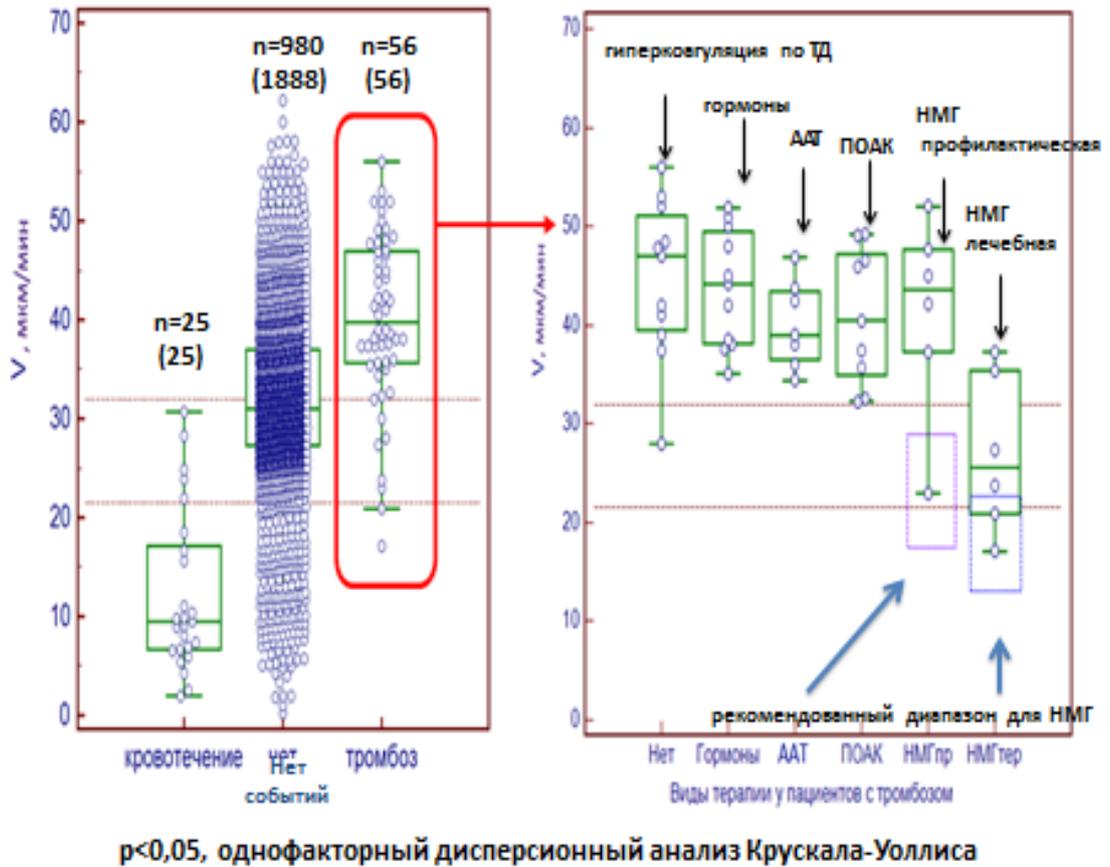


Рис. 44. Распределение параметра скорости роста сгустка (V) у пациентов с тромбозами в зависимости от вида терапии.

Примечание: границы прямоугольников (коробок) — 25-й и 75-й процентиля, средние линии — медианы, концы усов — края статистически значимой выборки, пунктирные горизонтальные линии – референтный интервал, фиолетовый пунктирный прямоугольник – целевой диапазон для НМГ профилактики, синий пунктирный прямоугольник – целевой диапазон для НМГ терапии, ААТ – антиагрегантная терапия, ПОАК – терапия прямыми оральными антикоагулянтами, НМГпр – терапия профилактическими дозами НМГ, НМГтер – терапевтические дозы НМГ.

Группы пациентов с тромбозами, не получавших гепаринотерапию, статистически значимо не отличались друг от друга, что дало возможность их объединения в одну группу для проведения ROC-анализа (рис. 45).

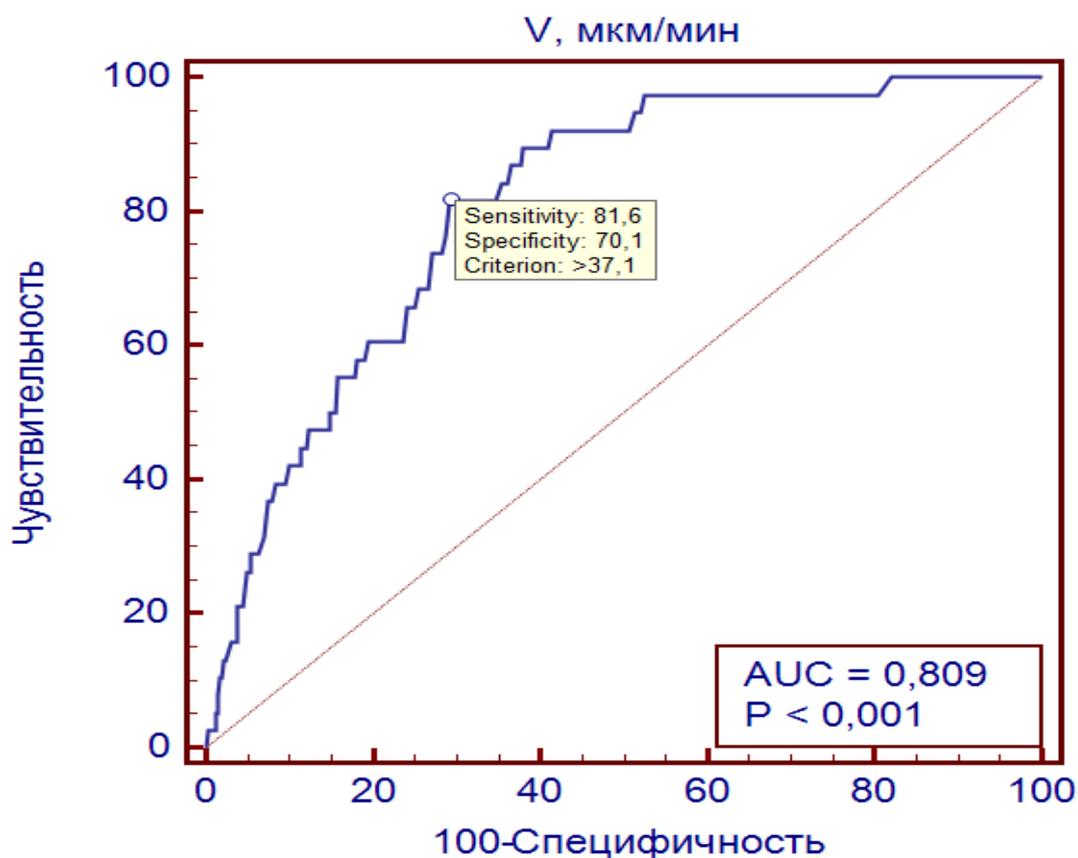


Рис. 45. ROC-анализ предиктивной способности параметра скорость роста сгустка (V) к тромбозу для пациентов, не получающих НМГ.

Показатель AUC, характеризующий общее качество параметра скорость роста сгустка V как предиктора тромбоза, оказался высоким – 0,809. Критерий параметра $V > 37,1$ мкм/мин в качестве предиктора тромбоза обеспечивает чувствительность теста 81,6% и специфичность 70,1%.

Для пациентов находящихся на терапии НМГ необходим отдельный ROC-анализ, так как для них нужно учитывать время взятия крови (пик/исход действия НМГ) и дозировку препарата (профилактическая/ терапевтическая) – см. (рис. 46).

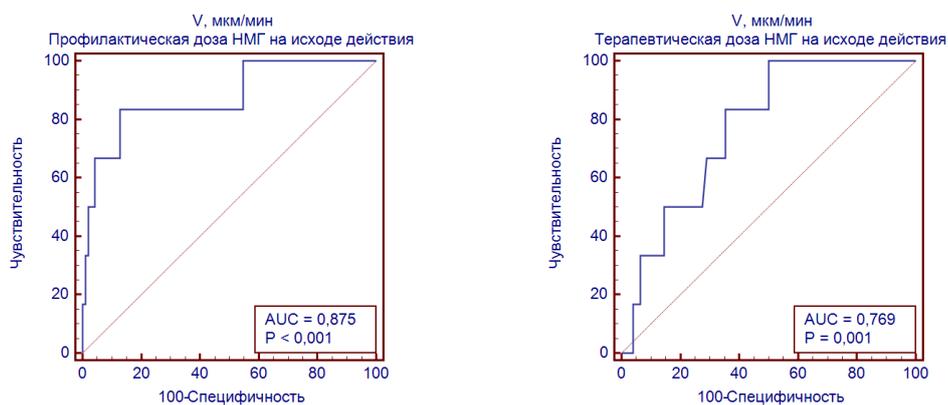


Рис. 46. ROC-анализ предиктивной способности параметра скорость роста сгустка (V) к тромбозу для пациентов, получающих НМГ в профилактических и терапевтических дозах.

Примечание: Точка отсечения (cut-off) для профилактических доз – 37,0 мкм/мин, для терапевтических доз – 20,7 мкм/мин.

Показатель AUC, характеризующий общее качество параметра V как предиктора тромбоза, остается высоким как для профилактических (0,88), так и для терапевтических доз НМГ (0,77). При чувствительности более 80% тест тромбодинамики обеспечивает специфичность на уровне 87% для профилактических доз и 64% для терапевтических, что позволяет рекомендовать данный тест для контроля эффективности терапии НМГ. При этом максимальное значение параметра V для терапевтических доз равняется 20,7 мкм/мин, что практически совпадает с верхней границей целевого диапазона при терапии НМГ (21 мкм/мин), рекомендованного в учебном пособии [135].

При анализе клинических исходов у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии гепаринами, представленному на (рис. 47), наблюдали 12 случаев тромботических осложнений и 10 случаев геморрагических осложнений. Пациенты получали как терапевтические, так и профилактические дозировки НМГ. У 75% пациентов с тромбозами по данным теста ТД скорость роста сгустка V была смещена за пределы

рекомендованных диапазонов в область гиперкоагуляции, а у 90% пациентов с кровотечениями, наоборот, скорость роста сгустка V была смещена ниже границ рекомендованных целевых диапазонов в область более выраженной гипокоагуляции.

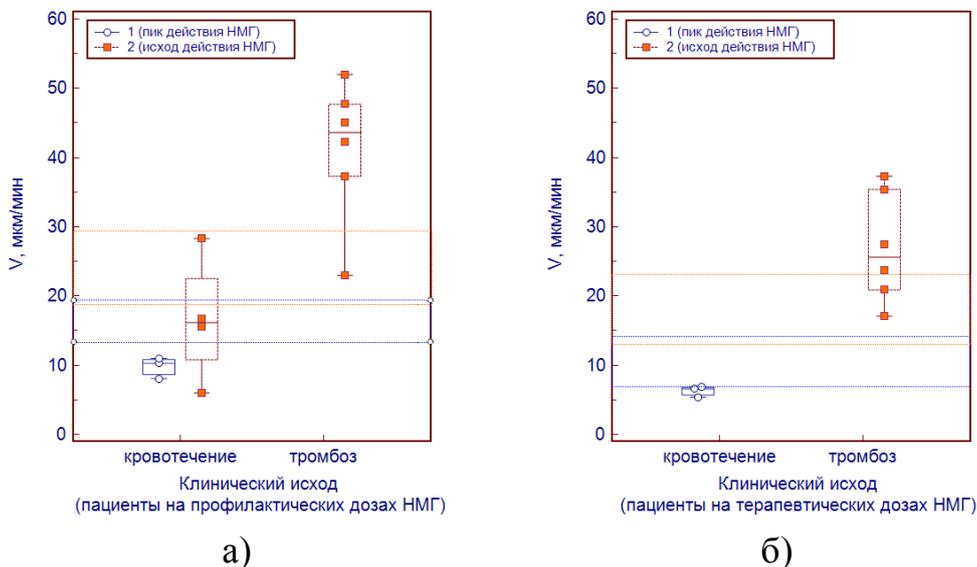


Рис. 47. Параметр скорость роста сгустка (V) на пике и исходе действия профилактических (а) и терапевтических (б) дозировок НМГ, у пациентов, с тромботическими и геморрагическими осложнениями.

Примечание: оранжевый прямоугольник – рекомендуемый целевой диапазон для исхода действия НМГ, синий прямоугольник – для пика действия НМГ.

При изучении влияния действия гормональной терапии эстрогенами и прогестинами у женщин, принимающих гормональную контрацепцию и менопаузальную терапию, на систему гемостаза была сформирована группа женщин, получивших тромботическое событие на фоне данной терапии.

Несмотря на интенсивное изучение влияния гормональной терапии (ГТ) на состояние системы плазменного гемостаза и ее роли в генезе ятрогенных осложнений, проблема рисков тромбоэмболических осложнений (ТЭО) остается актуальной. ГТ можно считать самой массовой фармакологической технологией в гинекологической практике [153], однако у данных препаратов есть ряд класс-специфических осложнений, обусловленных как воздействием

на сосудистую стенку, так и нарушением в системе гемостаза. В настоящее время установлено, что важнейшей причиной ТЭО являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ) даже с низким содержанием эстрогенового компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии, гипертонической болезни, ожирения, мигреноподобные головные боли, сахарного диабета, курения, возраста старше 35 лет [34]. К сожалению, эти важнейшие факторы риска не всегда учитываются при назначении методов контрацепции и МГТ.

Клинико-anamnestическая характеристика группы женщин с тромботическими событиями на фоне приема гормональной терапии представлены в таблице 29.

Таблица 29. Клинико-anamnestическая характеристика группы женщин с тромботическими событиями на фоне приема гормональной терапии (n=78)

Возраст	41,5±8,9
ИМТ	44 % норма, 44 % избыточный вес, 12 % ожирение
Курение	15 %
Сахарный диабет	2 %
ХВН	25 %
Головная боль	100 %
Кардиальная патология	38 %
Отягощенная наследственность	31 %
Гипергомоцистеинемия	48 %

Генетическое исследование на тромбофилии было проведено у 51 женщины, в 100% случаев были выявлены те или иные формы тромбофилии. У 23% пациенток диагностирована гетерозиготная мутация фактора Лейдена V (10 пациенток) и фактора II протромбина (2 пациентки).

В структуре тромбозов, развившихся у женщин, принимающих ГТ, преобладали венозные тромбоэмболические осложнения – 76 %, артериальные тромбозы были представлены 16 % ишемическим инсультом и 8 % ТИА, что отражает эпидемиологическую ситуацию в популяции и полностью согласуется с данными литературы [218].

Характер тромботических событий представлен на рисунке 48.

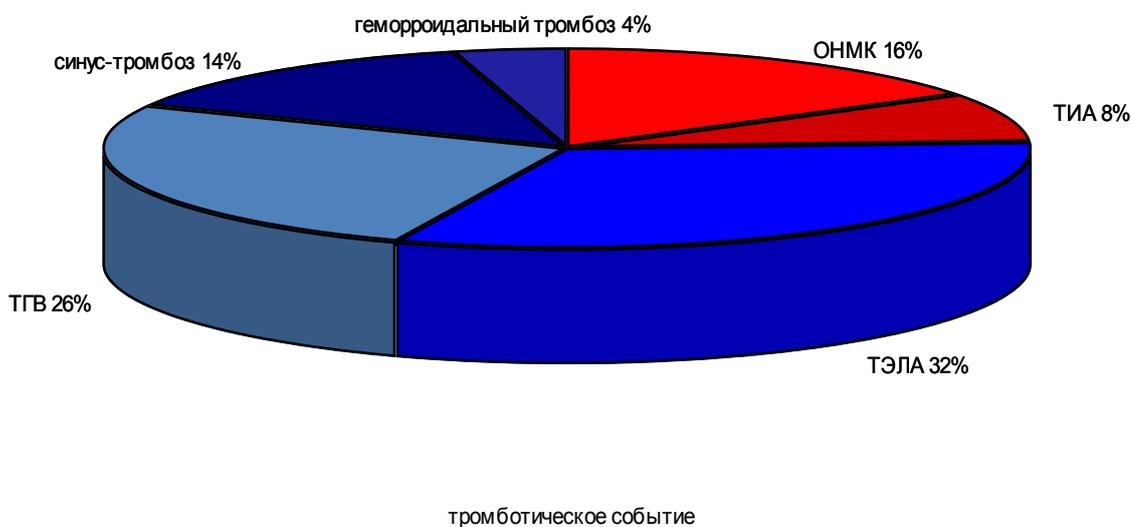


Рис. 48. Распределение тромботических событий в группе женщин, принимающих гормональную терапию.

Несмотря на известные факторы риска (табл. 29) и относительные противопоказания к назначению ГТ, многие пациентки из основной группы все же принимали гормональные препараты.

При анализе гормональных препаратов, на фоне которых произошло ТЭО, мы выявили тот факт, что в 63% случаев это были комбинированные препараты с синтетическим этинилэстрадиолом, 17% - с эстрадиола гемигидратом, 16 % - с эстрадиола валератом и 16 % - с прогестинами в монофазном режиме, которые рекомендуются использовать женщинам с тромбофилией и с тромбозами. Данные представлены на рисунке 49.

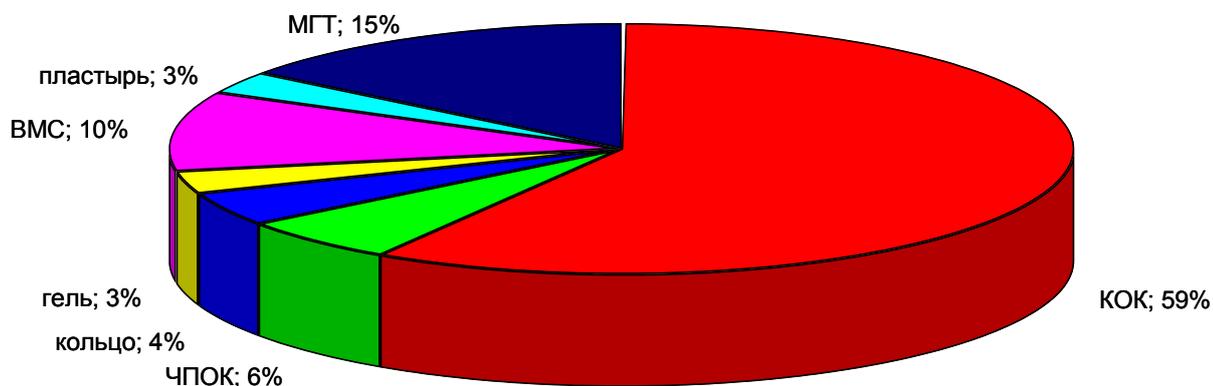


Рис. 49. Распределение препаратов гормональной терапии, на фоне которых произошло тромботическое событие

Длительность применения препарата в сочетании с другими факторами также связана с риском развития тромбоза. По данным авторов Martinelli I. и соавт. (2016) в группе женщин, моложе 30 лет, наиболее высокий риск тромбоза наблюдался в течение первого года применения ГТ, с последующим его снижением [192]. В группе женщин старше 30 лет, а также у женщин с тромбофилией снижения риска при длительном применении не наблюдается. Аналогичные данные, представленные на рисунке 50, были получены в нашей группе женщин с ТС на фоне ГТ: большинство тромботических событий произошли в первый год приема препарата – у 30 (62 %) женщин и 18 (38 %) женщин с длительностью приема больше года. Средний возраст женщин с ТЭО на фоне ГТ, произошедших в первый год приема препарата, составил $38,0 \pm 9,0$ лет, в группе с длительностью приема больше года $45,3 \pm 6,8$ лет.

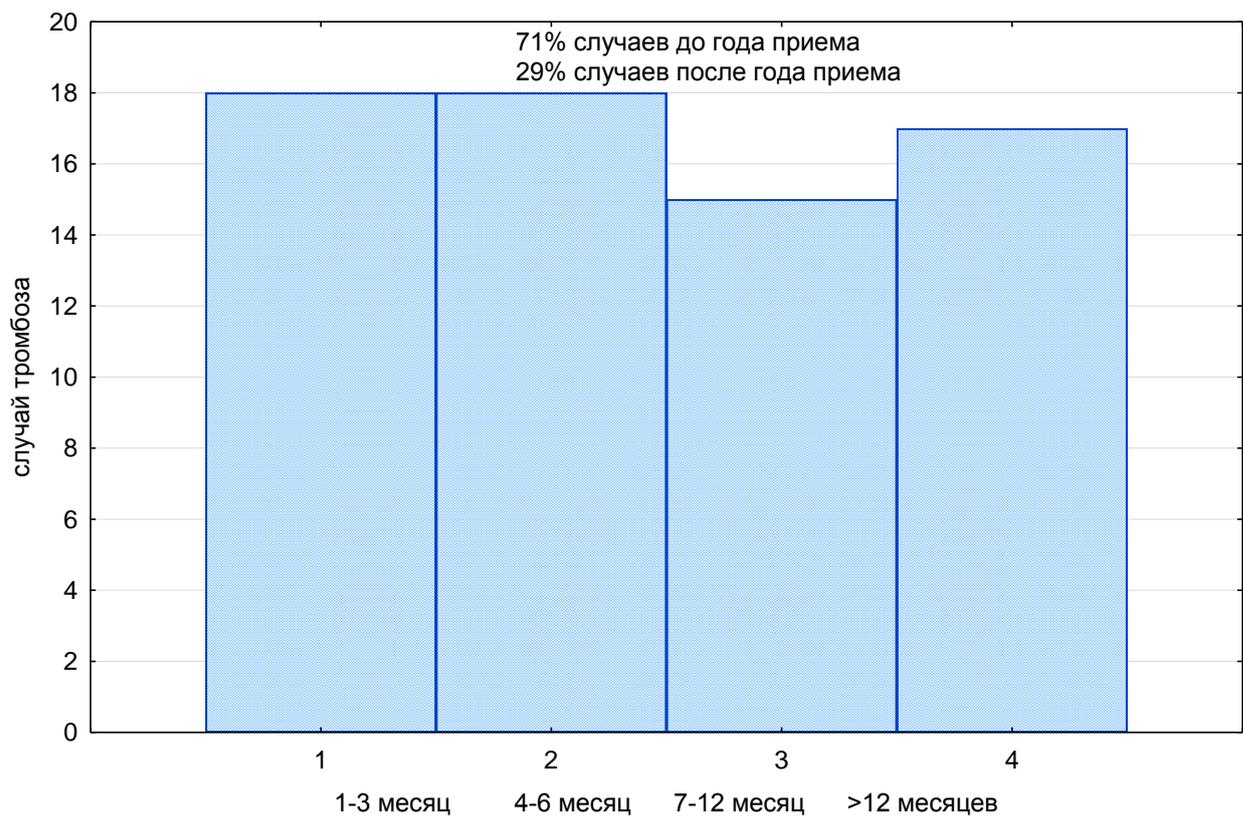


Рис. 50. Длительность применения гормонального препарата до наступления тромботического события.

Сопоставление лабораторных показателей в основной группе женщин (n=553) и группе с реализовавшимся тромбозом выявило статистически значимые различия по параметрам скорости роста сгустка (V мкм\мин), концентрации D-димера и факторов FVIII и Виллебранда ($p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 51.

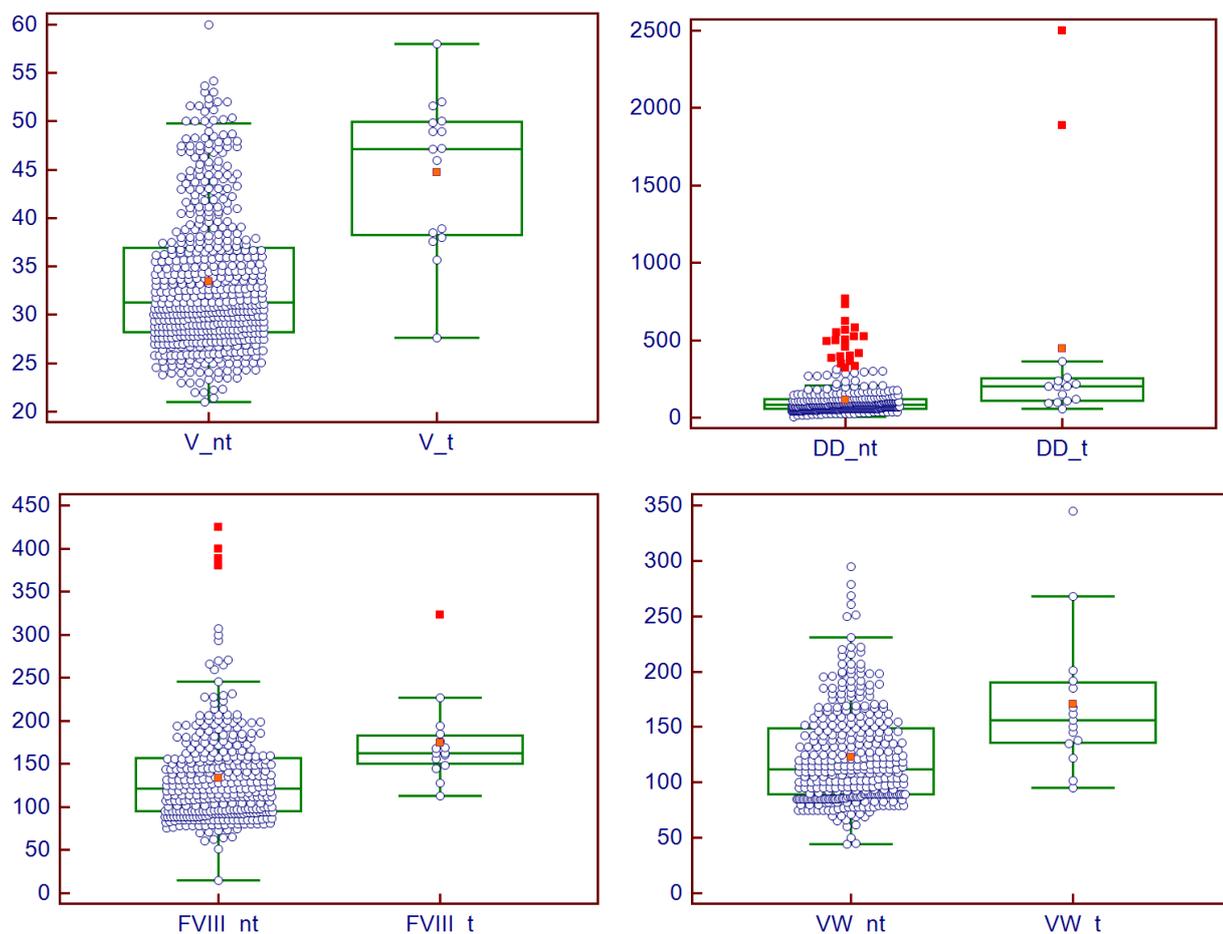


Рисунок 51. Параметры системы гемостаза в группе женщин с тромбозами и без тромботических событий.

Примечание: V - скорость роста сгустка, D - D-димер. FVIII - Фактор VIII, VW - фактор Виллебранда. nt- нет тромбоза t – тромбоз.

Сравнительный анализ с использованием построения ROC-кривых для параметров скорости роста сгустка, концентрации D-димера, активности фактора VIII и антигена фактора Виллебранда был проведен в отдельно сформированной группе женщин, получающих гормональную терапию (n=385. У 18 женщин в период наблюдения, развились тромботические осложнения на фоне приема гормональных препаратов (рис.52).

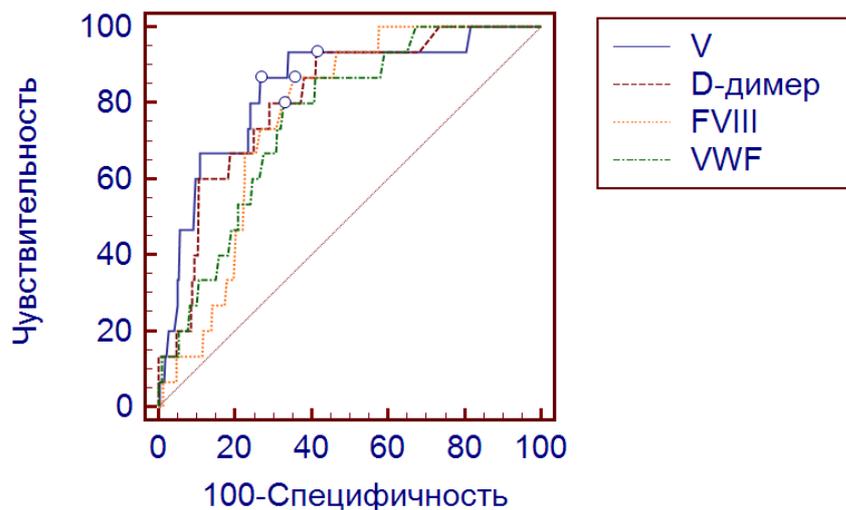


Рис. 52. ROC-анализ предиктивной способности параметра скорость роста сгустка V к тромбозу в группе женщин, принимающих гормональную терапию.

Все модели продемонстрировали удовлетворительное соотношение чувствительности и специфичности с величиной площади под кривой (AUC) от 0,76 до 0,85 и могут рассматриваться как хорошие классификаторы. Однако наилучшей прогностической силой обладает параметр скорости роста сгустка, важным преимуществом которого перед другими лабораторными показателями является то, что cut-off для параметра (V) находится далеко за пределами референтного интервала, в то время как cut-off для остальных лежит внутри референтного диапазона, что делает их малоприменимыми для практического применения (табл. 30).

Таблица 30. Результаты ROC-анализа в группе женщин, принимающих гормональную терапию

Параметр (референтный интервал)	AUC	Cut-off*	Качество модели
V, мкм\мин (20 – 29)	0,85	37,5	Очень хорошее(AUC 0,8-0,9)
D-димер, нг\мл (0 – 250)	0,80	91	Хорошее(AUC 0,7-0,8)
FVIII, % (75 – 150)	0,76	144	Хорошее (AUC 0,7-0,8)
FW, % (60-150)	0,76	134	Хорошее(AUC 0,7-0,8)

При выборе порогового значения (cut-off) параметра скорости роста сгустка (V), соответствующего индексу Юдена, равного 37,5 мкм\мин получили относительный риск тромбоза равный (RR) = 20,6. Относительный риск тромбоза для параметров D-димера составил (RR) =17, фактора VIII (RR) =11 и фактора Виллебранда (RR)=7.

Клинический пример: пациентка Л., 55 лет. С 52 лет начала прием МГТ в виде комбинированного препарата дидрогестерон + эстрадиола гемигидрат. Через 1 месяц приема наблюдается увеличение скоростных параметров теста ТД и смещение размера сгустка в область гиперкоагуляции, на 23 минуте регистрируется спонтанное тромбообразование. Пациентка начала прием венотоников + антиагреганты. Произошла нормализация скоростных параметров, антиагреганты принимала в течении 6 месяцев, далее препарат отменен. Через год после начала МГТ произошло тромботическое осложнение в виде ТИА. Пациентка была переведена на трансдермальную форму МГТ. Протокол исследования в тесте тромбодинамика представлен на рисунке 53.

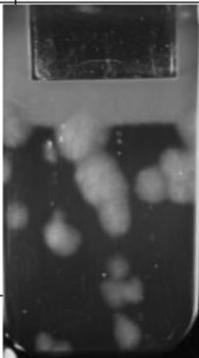
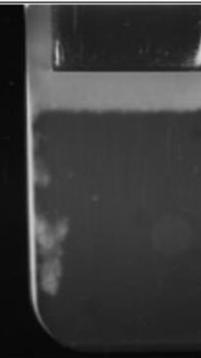
	Дидрогестерон + эстрадиол	Дидрогестерон+ эстрадиол + венотоник	Дидрогестерон+ эстрадиол + антиагрегант	Дидрогестерон + эстрадиол ТИА	Эстрадиол трансдермально
Дата	13.04.17	20.04.17	25.05.2017	07.06.2018	03.04.2019
V мкм\мин (20.0 - 29.0)	45,4	38,8	35,1	47,4	26.2
CS мкм (800 - 1200)	1537	1457	1303	1577	1110
					
Тбр	23 минута	29 минута	отсутствуют	24 минута	отсутствуют

Рис.53. Результаты теста тромбодинамика у пациентки Л., 55 лет.

Значительный риск ТЭО может наблюдаться при наличии у женщин тромбофилического состояния. Проведенные исследования свидетельствуют

об усилении тромботической готовности при приеме ГТ на фоне наследственного или приобретенного дефекта в системе гемостаза [165].

Представленные данные демонстрируют недооценку факторов риска ТЭО при назначении ГТ, что приводит к увеличению частоты тромботических событий. При этом лабораторные исследования могут давать дополнительную информацию, подтверждающую гемостазиологическую «опасность» при применении ГТ. Таким образом, очень важно правильно оценить не только общий соматический, но и гемостатический статус женщины, прежде чем назначить ей ГТ.

С помощью интегрального метода тромбодинамики можно выявлять пациенток с повышенной тромботической готовностью, у которых впоследствии можно ожидать наибольший риск развития ТЭО при повышении параметра скорости роста сгустка выше 37,5 мкм\мин.

Прогнозирование и целенаправленная профилактика ТЭО при приеме ГТ должны стать неотъемлемой частью тактики ведения гинекологических пациенток.

Практика применения метода тромбодинамики в клиниках ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России

Метод тромбодинамики был внесен в перечень исследований системы гемостаза в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России (далее ВЦЭРМ) в декабре 2014 года, но коммерчески доступным стал только в 2017 году. Всего было выполнено более 8 000 исследований, основной объем которых пришелся на 2021-2022 годы вследствие увеличения количества пациентов в раннем периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Характеристика распределения исследований показывает наибольшую часть исследований у пациентов амбулаторно-поликлинического звена, это пациенты как ВЦЭРМ, так и других медицинских учреждений города, 39% исследований приходится на пациентов стационара и порядка 12%

исследований приходится на выполнение научно-исследовательских работ в рамках различных программ, где прошли обследование ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, спасатели, пожарные.

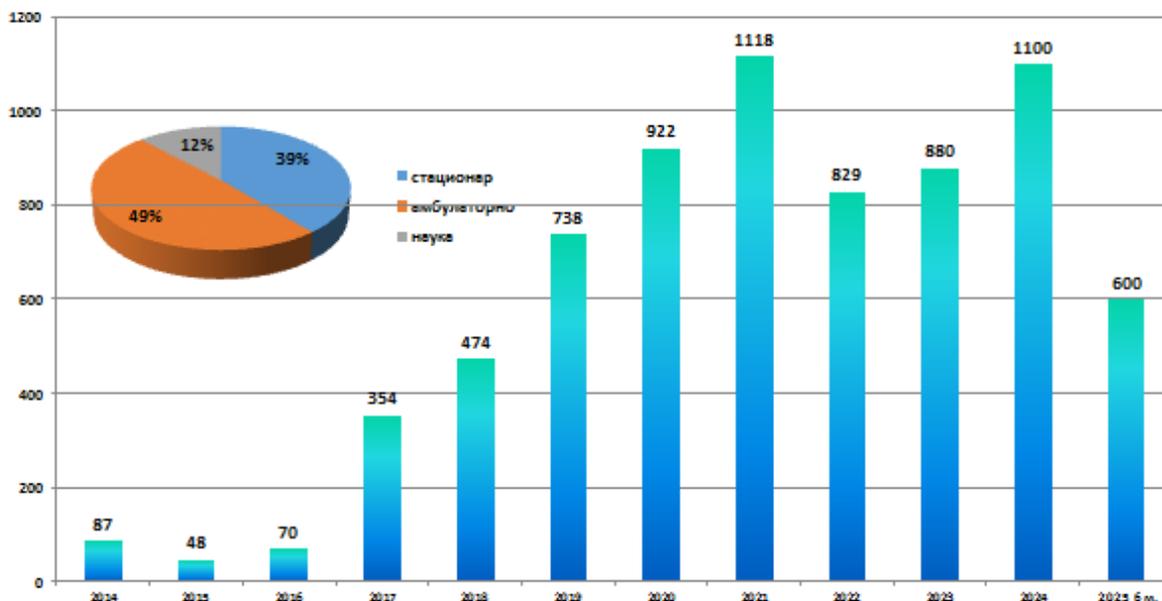


Рис. 54. Динамика и распределение количества исследований в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России.

Результаты основных исследований опубликованы в печати и доложены на различных научно-практических конференциях как российских, так и зарубежных. Для уточнения аналитических характеристик метода тромбодинамики и определения собственных референтных интервалов было выполнено более 850 исследований. В лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики проходят обучение ординаторы 1 и 2 курса обучения, врачи клинической лабораторной диагностики из других регионов России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные функции системы гемостаза это обеспечение состояния крови в жидком состоянии и защита организма от повреждения сосудистой стенки и кровотечения. Основными компонентами этой системы считаются тромбоциты, формирующие гемостатическую пробку и внеклеточная сеть ферментативных реакций, управляющая процессом желирования плазмы [121]. Сохранение гемостаза в физиологических пределах определяется как поддержание гемостатического баланса, который имеет высокий запас прочности и при смещении этого баланса возникают условия для развития тромбозов или кровотечений.

Современная диагностика системы гемостаза на сегодняшний день использует весь спектр широких возможностей, которые представляют прогресс в области лабораторных технологий, используя в то же время традиционные методы. Вслед за появлением новых подходов в исследовании свертывания, выявляющих механизмы регуляции, пространственную локализацию процесса, взаимодействие с системами комплемента, иммунитета, фибринолиза меняются и терапевтические и диагностические подходы, используемые в клинко-лабораторной диагностике [176].

Нарушение в системе кровообращения являются причиной более 60 % летальных исходов при самых различных патологиях и травмах, более половины данных нарушений занимают тромбозы и кровотечения. К сожалению, с годами не наблюдается снижения данной статистики [18].

За последние десятилетия произошёл настоящий прорыв в области биохимии свертывания. Этот процесс стали рассматривать неразрывно с тем окружением, в котором формируется гемостатический сгусток, то есть пространственное распределение факторов свертывания в месте повреждения сосудистого русла играет ключевую роль. Следовательно, возникает необходимость пересмотра диагностических и терапевтических подходов, используемых в клинко-лабораторной практике. Нарушение баланса в работе

системы свертывания наблюдается при самых разных патологиях и некоторых физиологических состояниях. Оценка системы гемостаза необходима для врачей всех специальностей, клиницисты испытывают серьезные затруднения при сопоставлении лабораторных данных и клинической картины. Существует множество тестов, позволяющих оценить состояние гиперкоагуляции, но отсутствует метод, который бы позволял в одном исследовании выявить состояние гиперкоагуляции.

Командой российских ученых под руководством Фазли Атауллаханова был предложен интегральный метод оценки системы плазменного гемостаза тромбодинамика, который базируется на представлении о том, что процесс свертывания крови – это пространственно-неоднородный процесс автоволновой природы, в которых в разной степени задействованы различные факторы свертывания крови, связанные между собой процессами диффузии и потока [11]. Тест включен в номенклатуру медицинских услуг под кодом тромбофотометрия динамическая и разрешен к применению на территории РФ, однако в широкую клиническую практику тест не вошел. Основные претензии к этому методу со стороны профессионального сообщества - отсутствие стандартизации метода, контроль качества и большой доказательной базы в виде рандомизированных клинических исследований.

Целью данного исследования было определить принципы и критерии оценки системы гемостаза в клинической практике на основе интегрального теста тромбодинамики.

Проведен систематический обзор 1156 источников литературы, включающих результаты, полученные с помощью метода ТД, из которых только 76 публикаций, включающий результаты обследования 15 875 пациентов соответствовали критериям научного поиска. Основные области применения теста - соматические заболевания (40 %) и пациенты с новой коронавирусной инфекцией (44 %). Наибольший интерес метод

тромбодинамики вызывает у кардиологов, кардиохирургов, в акушерстве и гинекологии и при онкологических заболеваниях.

Проблеме определения состояния гиперкоагуляции или тромботической готовности были посвящены 40 публикаций, в которых приведены данные обследования 5 219 пациентов. Наибольшее количество публикаций сделали специалисты в области сердечно-сосудистых заболеваний – 17 публикаций (1 112 пациентов). При этом меньшему количеству публикаций в областях онкологии и акушерства и гинекологии соответствует значительно большее количество пациентов, что свидетельствует о более презентативных выборках. В 32 публикациях, отражающих мониторинг антикоагулянтной терапии, были представлены данные обследования более 10 000 пациентов, большая часть из которых – пациенты с инфекцией COVID-19 (6 899 пациентов).

Проведенный систематический анализ публикаций по заданной теме позволил сделать значимые выводы путем объединения и анализа представленных исследователями результатов многочисленных работ. Он демонстрирует отсутствие научных статей по изучению аналитических характеристик метода тромбодинамики, контролю качества, влияния факторов преаналитического этапа исследования, отсутствует сопоставление результатов различных исследований, что затрудняет интерпритацию данных между авторами.

Результаты исследований демонстрируют предиктивную способность теста в отношении тромбоэмболических осложнений и чувствительность к терапии гепаринами, но анализ публикаций не отражает аналитическую надежность метода и диагностическую значимость отдельных параметров теста тромбодинамики.

В экспериментальной части для стандартизации метода решены ряд задач по оценке влияния факторов преаналитического этапа на параметры теста тромбодинамики, оценке воспроизводимости теста тромбодинамики,

проведение внутреннего контроля качества и валидация теста тромбодинамики со стандартным методом определения анти-Ха активности.

Полученные в результате многолетнего исследования результаты, позволяют предположить, что в образцах плазмы, доставленных в лабораторию пневмопочтой, и исследованных после замораживания запускаются процессы, вызывающие ложную гиперкоагуляцию в отличие от результатов, полученных в пробе, доставленной в контейнере персоналом и исследованной сразу.

Представлены результаты, полученные при изучении влияния различных режимов центрифугирования на преаналитическом этапе исследования параметров тромбодинамики. При использовании режима 1 600 g – 20 минут, предложенным производителем метода, в отсутствие высокоскоростной центрифуги в арсенале лаборатории, три параметра теста ТД статистически значимо отличаются между собой, что свидетельствуют о том, что данный режим центрифугирования не является стандартным для выполнения методики и не может применяться в реальной клинической практике.

После проведенной процедуры верификации с использованием трех моделей плазм пациентов, все коэффициенты вариации, полученные в результате исследования не превышали коэффициентов вариации, заявленных производителем и коэффициентов вариации рутинных тестов лаборатории клинической химии ВЦЭРМ МЧС России и всех участников ФСВОК. Полученные коэффициенты не только соответствуют коэффициентам вариации производителя, но и позволяют использовать результаты теста тромбодинамики в клинической практике многопрофильных стационаров и амбулаторий.

Все проводимые лабораторные исследования требуют измерения эталона, с которым сопоставляются результаты. Спецификой многих гемостазиологических тестов является комплексный характер исследования, когда моделируется процесс свертывания *in vitro*. Традиционным решением в

исследованиях системы гемостаза является использование пулированной плазмы, альтернативой которой являются коммерческие контрольные плазмы, основанные на биологической матрице. Для проведения внутрिलाбораторного контроля качества метода тромбодинамики аттестованные контрольные материалы отсутствуют и не доступны для конечных пользователей. Представленные результаты применения коммерческих контрольных плазм с нормальным содержанием факторов свертывания компании «Instrumentation Laboratory» и плазм компании «BIO-RAD», имитирующую физиологическую гипокоагуляцию для внутрिलाбораторного контроля качества демонстрируют что систематическая погрешность значений параметров тромбодинамики не превышала $\pm 2SD$ для всех контрольных плазм, правильность определения параметров метода тромбодинамики сопоставима и удовлетворительна.

Лабораторный контроль терапии гепаринами представляет собой серьезную проблему в современной медицине, так как НМГ угнетают преимущественно Ха фактор свертывания, практически не влияя на скрининговые тесты. Открытым остается вопрос о роли индивидуального подбора дозы НМГ и о возможности лабораторного мониторинга путем определения анти-Ха активности и применения метода тромбодинамики, которые в настоящее время не входят в клинические рекомендации. Дискуссия о необходимости лабораторного мониторинга гепаринов продолжается в течении многих лет и не завершена до сих пор. Представленные результаты сравнительного корреляционного анализа параметра скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики и определения анти-Ха активности выявили умеренные обратные корреляционные связи (на пике действия препарата $r=-0,53$ ($p=0,001$), на исходе действия $r=-0,55$ ($p=0,001$)).

Представлены результаты, демонстрирующие дозозависимый эффект и в тесте тромбодинамики и в определении анти-Ха активности, чем выше доза препарата, тем ниже скорость роста сгустка и выше анти-Ха активность. Валидируя представленные методы по чувствительности к дозировкам,

кратности введения и времени взятия крови, можно констатировать, что оба теста подходят для мониторинга терапии НМГ, но параметр скорости роста сгустка имеет в целом большую эффективность, так как помимо чувствительности к дозировкам, также позволяет оценить эффект кратности введения препарата и имеет четкие рекомендованные диапазоны для различных типов введения гепаринов.

Процедуры валидации и верификации метода тромбодинамики в лаборатории клинической химии ФГБУ ВЦЭРМ МЧС России, включающие тестирование большого количества образцов, анализ полученных данных, подтвердили применимость аналитической системы и соответствие аналитических характеристик, заявленных производителем, результатам, полученным в лаборатории. Аналитические характеристики теста тромбодинамики полностью соответствуют заявленным производителем в установленных им пределах.

В исследовании представлены результаты зарегистрированной электронной базы данных пациентов «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля», которая содержит результаты исследования параметров интегрального метода тромбодинамики и точечных методов исследования плазменного гемостаза у пациентов с болезнями системы кровообращения, находящихся на стационарном лечении и посетивших амбулаторный прием. База включает в себя клиничко-anamнестические данные 1 300 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, из них 658 мужчин и 642 женщины. На основании результатов, полученных из базы данных, были сформированы критерии, оценившие информативность метода тромбодинамики у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений.

Поскольку основной пул методов используемых в лабораториях для диагностики нарушений свертывания ассоциирован с кровоточивостью, а для диагностики риска тромбоэмболических осложнений надежных методов разработано не было, исследования тромбодинамики в клинике сосредоточены вокруг двух основных тем – диагностики гиперкоагуляционного синдрома и контроля терапии, которая применяется для коррекции таких состояний. Представленные результаты пациентов с болезнями системы кровообращения - участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отсутствие антитромботической терапии демонстрируют, что у 85 % пациентов была выявлена гиперкоагуляция, при этом только у 40-45% пациентов были определены повышенные уровни фактора VIII и фактора Виллебранда.

Проведенный сравнительный анализ параметра скорости роста сгустка у пациентов до и после назначения антитромботической терапии показал факт наличия гиперкоагуляции у 75 % обследованных пациентов с различными заболеваниями, включенных в исследование, при отсутствии антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Следует отдельно подчеркнуть, что сравнение проводилось у каждого больного до начала антитромботической терапии и повторно – на фоне приема препаратов.

Представлен отчетливо выраженный гиперкоагуляционный эффект в группе пациентов, принимающих глюкокортикостероиды со снижением скорости роста сгустка при добавлении к этой терапии антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Пациенты на антиагрегантной терапии в целом находятся в состоянии менее выраженной гиперкоагуляции, чем пациенты без какой-либо терапии, перед ее назначением, однако эффект выражен гораздо слабее, чем при терапии прямыми оральными антикоагулянтами.

В период проведения исследования у части пациентов случились тромботические и геморрагические осложнения. По результатам полученных

исследований все пациенты были поделены на три группы: 1 - пациенты, получившие геморрагические события на антикоагулянтной терапии НМГ, 2 – пациенты без осложнений и 3 группа - пациенты, получившие тромботические события на антитромботической, гормональной терапии и без терапии, на фоне предыдущей гиперкоагуляции по тесту тромбодинамика

При определении зависимости скорости роста сгустка у пациентов с тромбозами от вида проводимой терапии установлено, что параметр V (скорость роста сгустка) в группе пациентов с тромбозами, получающих лечебные дозы НМГ, статистически значимо отличается от других групп, что демонстрирует сильный эффект высоких доз НМГ. При этом значения скорости роста сгустка в группах пациентов с тромбозами находились выше рекомендованного диапазона для терапии НМГ. Это отражает индивидуальную неэффективность терапии у данных пациентов, которая возможно могла стать причиной тромботических событий. Группы пациентов с тромбозами, не получавших гепаринотерапию, статистически значимо не отличались друг от друга, что дало возможность их объединения в одну группу для проведения ROC-анализа

Был проведен ROC-анализ, результаты которого демонстрируют, что увеличение скорости роста сгустка выше 35 мкм/мин в период лечения в стационаре увеличивает риск тромбоза.

Показатель AUC, характеризующий общее качество параметра V как предиктора тромбоза, оказался высоким – 0,809. Критерий параметра $V > 37,4$ мкм/мин в качестве предиктора тромбоза обеспечивает чувствительность теста 80% и специфичность 70%.

Для пациентов, находящихся на терапии НМГ, провели отдельный ROC-анализ. Показатель AUC остается высоким как для профилактических, так и для терапевтических доз НМГ. При чувствительности более 80% тест тромбодинамики обеспечивает специфичность на уровне 87% для профилактических доз и 64% для терапевтических, что позволяет

рекомендовать данный тест для контроля эффективности терапии НМГ. При этом максимальное значение параметра V для терапевтических доз равняется 20,7 мкм/мин, что совпадает с верхней границей целевого диапазона при терапии НМГ. Один из параметров теста тромбодинамики – скорость роста сгустка (V) отражает закономерные суточные колебания коагуляционного потенциала в соответствии с фармакокинетикой действия НМГ.

Отдельно был проведен анализ предиктивной способности параметров гемостаза в группе женщин на фоне гормональной терапии. Все параметры являются хорошими классификаторами для оценки вероятности наступления тромбоза, но наилучшей прогностической силой обладает параметр скорости роста сгустка. Важным преимуществом которого является то, что cut-off для параметра находится далеко за пределами диапазона референтного интервала, в то время как cut-off для D-димера лежит внутри такого диапазона, что делает его малоприменимым для практического применения.

На основе систематизированного анализа клинических данных и результатов собственных исследований сформированы принципы исследования состояния гиперкоагуляции, мониторинга антитромботической терапии у пациентов многопрофильного стационара с использованием метода тромбодинамики с учетом преаналитических и аналитических характеристик позволяющих использовать пространственные аспекты в свертывании крови.

Впервые проведена и продемонстрирована клиническая верификация метода тромбодинамики с доказательством того, что данная методика соответствует функциональным характеристикам для установленных требований, также проведены исследования по соответствию собственных референтных интервалов, воздействие на результаты исследования влияния пневмопечты и глубокой заморозки, сформирован алгоритм проведения внутреннего контроля качества с помощью коммерческих пулированных плазм.

Получены новые данные о чувствительности метода тромбодинамики к различным вариантам фармакологической терапии, которые позволяют оптимизировать диагностику состояния гиперкоагуляции и мониторинг проводимой антикоагулянтной терапии.

Представленные результаты позволяют рекомендовать внедрение интегральной оценки состояния плазменного гемостаза методом тромбодинамики в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений

Разработаны критерии предиктивной способности тромботических осложнений параметра V (скорость роста сгустка) теста тромбодинамики для пациентов, находящихся на терапии НМГ, у женщин на фоне гормональной терапии, у пациентов, не получающих антитромботическую терапию, принимающих профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов, терапию пероральными антикоагулянтами, антиагрегантами и глюкокортикостероидами.

На основании полученных результатов сформированы методические рекомендации предназначенные для специалистов клинической лабораторной диагностики и врачам различных клинических специальностей, чья профессиональная деятельность связана с необходимостью оценки состояния плазменного гемостаза и действия антитромботической терапии

ВЫВОДЫ

1. Проведен систематический обзор без мета-анализа 1156 источников литературы, включающих данные фундаментального и прикладного характера о методе тромбодинамики, из которых только 76 публикаций, включающих результаты обследования 15 875 пациентов, соответствовали критериям научного поиска (статья в рецензируемом журнале, количество пациентов не менее 20, наличие доказательной базы в оценке информативности теста). Основные области применения теста – заболевания системы кровообращения, акушерство и гинекология, онкология, хирургия и травматология (40 %) и пациенты с новой коронавирусной инфекцией (44 %). Результаты большинства исследований демонстрируют предиктивную способность теста тромбодинамики в отношении тромбозмболических осложнений и чувствительность к терапии гепаринами. Анализ публикаций не отражает влияние факторов преаналитического этапа на результаты исследования, аналитическую надежность метода, проведения контроля качества исследования, диагностическую значимость отдельных параметров теста тромбодинамики.

2. Получено подтверждение аналитической надежности теста тромбодинамики при использовании в рутинной лабораторной практике. Выявлены факторы преаналитического этапа (температурный режим и транспортировка проб крови), вызывающие ложную гиперкоагуляцию. Проведена валидация теста тромбодинамики относительно стандартного метода определения антиХа-активности, в результате которой тест тромбодинамики продемонстрировал себя эффективным инструментом для мониторинга и контроля терапии низкомолекулярными гепаринами.

3. Создана и зарегистрирована электронная база данных «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля» с

результатами теста тромбодинамики и локальных тестов оценки системы гемостаза, клинико-anamнестическими данными 1300 пациентов, получающих антитромботическую терапию.

4. Показана активация системы плазменного гемостаза по данным теста тромбодинамики у 85 % пациентов с болезнями системы кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия и ИБС) – участников ликвидации аварии на ЧАЭС в отсутствие антитромботической терапии. При этом только у 40-45 % пациентов были определены повышенные уровни FVIII и vWF. Гиперкоагуляционный синдром был наиболее выражен в группе пациентов с болезнями системы кровообращения в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

5. Выявлены статистически значимые сдвиги параметров теста тромбодинамики в область гиперкоагуляции у женщин на фоне контрацептивной и менопаузальной гормональной терапии. Выраженность гиперкоагуляции усиливается с увеличением количества индивидуальных факторов риска тромбоэмболических осложнений, зависит от типа и формы введения гормонального препарата.

6. Установлено, что параметр скорость роста сгустка в тесте тромбодинамики более 37,5 мкм/мин является критерием риска развития тромбоэмболических осложнений у женщин на фоне гормональной терапии.

7. Выявлена зависимость эффекта типа антикоагулянта на снижение скорости роста сгустка. Наименее выраженный эффект обнаружен для пероральных антикоагулянтов, сильный эффект – для низкомолекулярных гепаринов и максимальный эффект – для нефракционированного гепарина и фондапаринукса. Показана чувствительность теста тромбодинамики к дозе антикоагулянта и времени введения. Антиагрегантная терапия также обладает слабым опосредованным эффектом, снижая скорость роста сгустка и его спонтанного образования.

8. Определено пороговое значение скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики равное 37,1 мкм/мин, превышение которого увеличивает риск тромботических осложнений у пациентов не получающих антитромботическую терапию, принимающих профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов, терапию пероральными антикоагулянтами, антиагрегантами и глюкокортикостероидами. В случае применения лечебных доз низкомолекулярных гепаринов установлено пороговое значение данного параметра для увеличения риска тромбоза – 21 мкм/мин

9. Основными принципами применения теста тромбодинамики в клинической практике являются учет всех факторов преаналитического этапа влияющих на результаты исследования, обеспечение аналитической надежности теста и контроля качества исследований. Критериями для назначения теста тромбодинамики и оценки результата служат необходимость прогноза тромботических осложнений даже на фоне антитромботической терапии на основе установленных пороговых значений для скорости роста сгустка, возможность подбора доз и оценки эффективности проводимой терапии.

Практические рекомендации

На основании полученных результатов сформированы практические рекомендации предназначенные специалистам клинической лабораторной диагностики и врачам различных клинических специальностей, чья профессиональная деятельность связана с необходимостью оценки состояния плазменного гемостаза и назначения антитромботической терапии.

Заведующим клинико-диагностических лабораторий, врачам клинической лабораторной диагностики, биологам клинико-диагностических лабораторий и научным сотрудникам:

- при внедрении в практику работы клинико-диагностической лаборатории или для научно-исследовательских целей теста тромбодинамики рекомендуется проведение оценки факторов преаналитического этапа

исследований характерных для данного медицинского учреждения, проведение процедуры верификации метода с определением аналитических параметров приемлемости результатов теста для решения клинических задач, выполнение процедур внутреннего контроля качества исследований в соответствии с методическими рекомендациями «Исследование тромбодинамики в венозной крови – интегральный метод оценки состояния системы гемостаза: основы обеспечения контроля качества и применение в клинической практике: методические рекомендации», разработанными в рамках выполнения диссертационного исследования.

- транспортировка пробирок с образцами цельной крови для исследования теста тромбодинамики может осуществляться только в пределах одного ЛПУ, с использованием специализированных контейнеров с доставкой медицинским персоналом в лабораторию из процедурных кабинетов отделений, позволяющих минимизировать встряхивание

- использование замороженной плазмы для исследования методом тромбодинамики в реальной клинической практике не допускается.

Врачам клинических специальностей рекомендуется:

- назначение определения параметров теста тромбодинамики пациентам с факторами риска тромботических осложнений в сложных клинических случаях при необходимости расширенной оценки состояния системы плазменного гемостаза;

- применение теста тромбодинамики в процессе титрования доз антитромботических препаратов для оптимизации контроля «эффективность-безопасность» в сложных клинических случаях;

- значение скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики более 37,1 мкм/мин у пациентов в отсутствие антитромботической терапии, у пациентов с профилактической дозой низкомолекулярных гепаринов и пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, антиагреганты и

глюкокортикостероиды рассматривать как фактор риска развития тромботических осложнений;

- интерпретировать значение скорости роста сгустка в тесте тромбодинамики более 21,0 мкм/мин у пациентов, получающих лечебную дозу низкомолекулярных гепаринов, как показатель недостаточной эффективности антикоагулянтной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты диссертационного исследования свидетельствуют в пользу необходимости и преспективности дальнейшего изучения оценки системы гемостаза с помощью интегрального метода тромбодинамики для определения прогностического значения основного параметра теста в плане развития тромботических событий.

Наиболее важным является дальнейшее внедрении стандартизации метода в практике клинико-диагностических лабораторий, унификация протоколов исследования и проведение межлабораторного контроля качества.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК	–	антикоагулянты
ААТ	–	антиагрегантная терапия
АВК	–	антагонисты витамина К
АКТ	–	антикоагулянтная терапия
АТТ	–	антитромботическая терапия
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭО	–	венозные тромбоэмболические осложнения
ВЦЭРМ	–	Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России
ДААТ	–	двойная антиагрегантная терапия
ГТ	–	гормональная терапия
ГБУ	–	Государственное бюджетное учреждение
ГБУЗ	–	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ЖКК	–	желудочно-кишечное кровотечение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НМГ	–	низкомолекулярные гепарины
НФГ	–	нефракционированный гепарин
ПОАК	–	пероральные антикоагулянты
РЗ	–	референтное значение
РИ	–	референтный интервал
РД	–	рекомендованный диапазон
СОП	–	стандартная операционная процедура
СТП	–	свободная от тромбоцитов плазма
ТГВ	–	тромбоз глубоких вен
ТПВ	–	тромбоз поверхностных вен
ТД	–	тромбодинамика
ТФ	–	тканевой фактор
ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ЦВТ – церебральный венозный тромбоз
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция
ФСВОК – Федеральная система внешней оценки качества
ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение
Tlag – время задержки начала образования сгустка после контакта
плазмы со вставкой-активатором
V – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15 – 25
минут после начала роста
Vi – начальная скорость роста сгустка
CS – размер фибринового сгустка через 30 минут
D – плотность сгустка
Tsp – время появления спонтанных сгустков
vFW – фактор Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова, А.И. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме крови и прогностическое значение / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 79–85.
2. Авдушкина, Л.А. Маркеры активации системы гемостаза у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Л.А. Авдушкина, М.Ю. Фролова, Т.В. Вавилова и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 51–58.
3. Авдушкина, Л.А. Сердечно-сосудистые заболевания среди участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС – фокус на тромбоциты / Л.А. Авдушкина, Н.В. Бычкова, Т.В. Вавилова и др. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 2. – С. 122–127.
4. Андреева, М.Д. Нарушение мозгового кровообращения у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов / М.Д. Андреева, М.Г. Новосартян, Н.В. Самбунова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 173–181.
5. Андреевко, Г.В. Методы исследования фибринолитической системы крови / Г.В. Андреевко, М.А. Карабасова, Л.В. Лютова. – М.: Изд-во МГУ, 1981. – 132 с.
6. Андреевко, Г.В. Фибринолиз: Биохимия, физиология, патология / Г.В. Андреевко. – М.: Изд-во МГУ, 1979. – 351 с.
7. Андрушко, И.А. Тромбопластическая активность разных слоев сосудистой стенки при лучевой болезни / И.А. Андрушко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1967. – Т. 58, № 5. – С. 29–32.
8. Астафьев, О.М. Эпидемиологическая характеристика состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде /

Астафьев О.М., Макарова Н.В., Французова М.Н. и др. // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – С. 15–54.

9. Атауллаханов, Ф.И. Апробация и внедрение метода тромбодинамика в московское здравоохранение / Ф.И.Атауллаханов, Пантелеев М.А., Кольцова Е.М. и др. // ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://niiioz.ru/upload/iblock/ae/ae1b7ab3469f4b105a74c1e33b7cf8a.pdf> (дата обращения: 15.08.2025).

10. Атауллаханов, Ф.И. Новые представления о свертывании крови / Ф.И. Атауллаханов, А.Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 13–22.

11. Атауллаханов, Ф.И. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. I. Гипотеза / Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия // Биофизика. – 1994. – Т. 39, вып. 1. – С. 89–96.

12. Атауллаханов, Ф.И. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель / Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия, А.Ю. Сафрошкина // Биофизика. – 1994. – Т. 39, вып. 1. – С. 97–106.

13. Ахвледиани, К.Н. Оценка эффективности антикоагулянтной терапии у беременных с острым нарушением мозгового кровообращения / К.Н. Ахвледиани, Л.С. Логутова, А.А. Травкина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 20–26.

14. Бабицкий, А.А. Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбозных осложнений при плановых хирургических

вмешательствах / А.А. Бабицкий, А.Н. Ткаченко, В.В. Давыденко и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 17–24.

15. Бабицкий, А.А. Оценка состояния системы свертывания у хирургических больных с низким расчетным риском послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений / Бабицкий А.А., Лебедев Н.Н., Шихметов А.Н. и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 33–35.

16. Бабицкий, А.А. Тест тромбодинамики – новая возможность хирурга поликлиники контролировать послеоперационные венозные тромбозмболические осложнения / А.А. Бабицкий, А.Н. Ткаченко, В.В. Давыденко и др. // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 209–216.

17. Баландина, А.Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А.Н. Баландина, Е.Н. Кольцова, А.М. Шибeko и др. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 114–126.

18. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 2-е изд., доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.

19. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 217 с.

20. Бернс, С.А. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозмболией легочной артерии / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.Ю. Пенская и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 12–20.

21. Бовт, Е.А. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 / Е.А. Бовт, В.А. Бражник, А.Ю. Буланов и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 62–73.

22. Борисова, Л.В. Спонтанные сгустки на фоне приема дабигатрана этексилата как фактор гиперкоагуляции при эндопротезировании тазобедренного сустава / Л.В. Борисова, С.И. Павлова, З.А. Качаева и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 1. – С. 75–79.
23. Брусов, О.С. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения / О.С. Брусов, И.В. Олейчик, М.И. Фактор и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 41–45.
24. Буланов, А.Ю. Система гемостаза у пациентов с COVID-19 при терапии гепаринами / А.Ю. Буланов, Е.Л. Буланова, И.Б. Симарова и др. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 85–93.
25. Буланов, А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ / А.Ю. Буланов. – М.: Ньюдиамед, 2015. – 116 с.
26. Бурлева, Е.П. Пролонгированная антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: решенные вопросы и спорные позиции / Е.П. Бурлева, О.М. Кременевский // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 42–51.
27. Вавилова, Т.В. Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей) / Вавилова Т.В. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2005. – 92 с.
28. Вавилова, Т.В. Как построить программу лабораторного обследования больного с нарушениями в свертывании крови / Т.В. Вавилова // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 95–108.
29. Вагин, И.В. Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных / И.В. Вагин, Г.К. Карипиди, А.Г. Барышев и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 44–49.
30. Варавин, Н.А. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых / Н.А. Варавин, В.В. Салухов, Е.В. Крюков и др. // Медицинский совет. – 2023. – № 13. – С. 305–311.

31. Варданаян, Д.М. Контроль эффективности варфаринотерапии у больных с венозными тромбозами в хирургическом стационаре / Варданаян Д.М., Черняков А.В., Ступин В.А. и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер.: Естественные и технические науки. – 2016. – № 5. – С. 60–66.
32. Василенко, И.А. Возможность использования интегральных показателей тромбодинамики для безопасности реабилитационного лечения после инсульта / И.А. Василенко, С.В. Котов, Е.В. Исакова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 3, вып. 2. – С. 53–59.
33. Василенко, И.А. Тромбодинамика и количественный фазовый имиджинг тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S / И.А. Василенко, С.А. Гаспарян, С.М. Ахмедова и др. // Медицинский алфавит. – 2023. – № 19. – С. 49–54.
34. Вереина, Н.К. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности / Н.К. Вереина, Т.В. Мовчан, В.С. Чулков // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 18–32.
35. Воробьев, А.И. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия / Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 116–122.
36. Воробьев, А.И. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, С.А. Васильев // Терапевтический архив. – 2002. – № 7. – С. 73–76.
37. Ворошилина, Е.С. Диапазоны параметров теста тромбодинамики в процессе физиологической беременности / Е.С. Ворошилина, Р.А. Овсепян, Е.Э. Плотко и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 1. – С. 10–16.

38. Габелова, К.А. Риски венозных тромбозмболических осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов / К.А. Габелова, Н.А. Шабанова, В.Ф. Беженарь и др. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 777–787.
39. Галайко, М.В. Тромбофилия и беременность / М.В. Галайко, О.В. Рыбина, М.С. Литвиненко и др. // *Клиническая онкогематология*. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 409–422.
40. Галстян, Г.М. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями / Г.М. Галстян, О.А. Полеводова, Е.В. Яковлева и др. // *Гематология и трансфузиология*. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 297–316.
41. Гебекова, З.А. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты / Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А. и др. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 544–552.
42. Гильманов, А.Ж. Коагулологические исследования / А.Ж. Гильманов, Т.В. Вавилова, А.Н. Мамаев // *Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: В 2 т.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – С. 749–815.
43. *Гинекология: Национальное руководство* / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
44. Гончарова, Е.И. Диагностика нарушений в системе гемостаза при применении варфарина у больных кардиохирургического профиля / Е.И. Гончарова, Е.А. Спиридонова, А.Н. Баландина и др. // *Общая реаниматология*. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 51–59.

45. Гончарова, Е.И. Оценка состояния гемостаза для прогнозирования риска послеоперационных кровотечений у кардиохирургических больных / Е.И. Гончарова, А.Н. Баландина, А.А. Тууль // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 2. – С. 167–172.
46. Гракова, Е.В. Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е.В. Гракова, К.В. Копьева, А.Т. Тепляков и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 2. – С. 90–97.
47. Грачева, М.А. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях *in vitro* / М.А. Грачева, А.Н. Баландина, Ф.И. Атауллаханов и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 4. – С. 64–72.
48. Грашин, Р.А. Программы и алгоритмы наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза / Грашин Р.А., Вавилова Т.В. // Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Пособие для врачей. – М.: ГЭО-Медиа, 2014. – С. 517–564.
49. Губкин, А.В. Особенности диагностики и лечения ДВС-синдрома у пациентов, инфицированных вирусом COVID-19 // Губкин А.В., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В. и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 90–97.
50. Гуцин, Д.К. Оценка эффективности традиционной тромбопрофилактики у пациентов после унiventрикулярной коррекции методом «тромбодинамика» / Д.К. Гуцин, А.А. Купряшов, М.М. Зеленикин // Новости сердечно-сосудистой хирургии. – 2018. – № 1. – С. 16–23.
51. Дементьева, Г.И. Возможности глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбозомболических осложнений в хирургической практике / Г.И. Дементьева, К.В. Лобастов, В.Б. Скопинцев и др. // Хирург. – 2017. – № 4. – С. 27–38.

52. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза: Учебно-метод. пособие / В.В. Долгов, Т.В. Вавилова, П.В. Свирин. – М.; Тверь: Триада, 2019. – 400 с.
53. Драпкина, О.М. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2 / О.М. Драпкина, С.А. Бернс, А.Ю. Горшков и др. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 12. – С. 24–30.
54. Дрыгина, Л.Б. Клиническая лабораторная диагностика в оценке состояния здоровья у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки / Л.Б. Дрыгина, Н.Н. Зыбина // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2011. – № 2. – С. 65–73.
55. Дудина, И.А. Использование теста тромбодинамики в диагностике состояния гиперкоагуляции у онкологических пациентов и предикции тромбоэмболических осложнений: предварительные результаты исследования / И.А. Дудина, Е.М. Кольцова, И.Е. Петрейкина и др. // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 175–176.
56. Дудина, И.А. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями / Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 20–31.
57. Дылева, Ю.А. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2 / Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 10. – С. 599–605.
58. Евгина, С.А. Современная теория и практика референтных интервалов / С.А. Евгина, Л.И. Савельев // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 36–44.

59. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические рекомендации / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, С.А. Божкова и др. // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 50–66.
60. Звездина, Ю.М. Показатели теста тромбодинамики и уровень Д-димера у беременных с отягощенным акушерским анамнезом / Ю.М. Звездина, Н.А. Воробьева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 6. – С. 38–41.
61. Золотова, Е. А. Анализ межиндивидуальной вариации и референтные интервалы показателей теста генерации тромбина при использовании различных технологий / Е.А. Золотова, О.С. Мельничникова, М.А. Симакова и др. // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 5. – С. 78–86.
62. Зубаиров, Д.М. Исследование внешнего пути свертывания крови / Д.М. Зубаиров, В.Н. Тимирбаев, Р.Ф. Байкеев и др. // Биохимия животных и человека. – 1989. – № 23. – С. 1–10.
63. Зубаиров, Д.М. Матричная теория ферментативного каскада при свертывании крови / Д.М. Зубаиров // Казанский медицинский журнал. – 1977. – Т. 58, № 6. – С. 32–37.
64. Зубаиров, Д.М. О смачиваемости сосудистого эндотелия / Д.М. Зубаиров, А.В. Репейков, В.Н. Тимирбаев // Физиологический журнал СССР. – 1963. – Т. 49, № 1. – С. 85–91.
65. Зыбина, Н.Н. Интегральная оценка состояний системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения / Н.Н. Зыбина, О.В. Тихомирова, О.Н. Старцева и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2017. – № 4. – С. 57–65.
66. Иванов, В.К. Смертность ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: дозовая зависимость и группы потенциального риска /

В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, В.В. Кашеев и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 41–48.

67. Игнатъев, С.В. Прокоагулянтный статус у больных неходжкинскими лимфомами / С.В. Игнатъев, Е.Н. Зотина, Е.С. Фокина и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 3. – С. 35–39.

68. Игнатъев, С.В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Парамонов И.В. // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 243–250.

69. Калининская, А.И. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / Калининская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 12–16.

70. Карпищенко, А.И. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Руководство для врачей / А.И. Карпищенко, В.А. Андреев, В.Г. Антонов и др. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 696 с.

71. Кательницкая, О.В. Индивидуальный подход к послеоперационной профилактике тромбоза в онкологии / О.В. Кательницкая, О.И. Кит, И.И. Кательницкий и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 3. – С. 48–53.

72. Кательницкая, О.В. Оценка функционального состояния свертывающей системы в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта / О.В. Кательницкая, О.И. Кит, Н.К. Гуськова и др. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2017. – № 4. – С. 48–57.

73. Кательницкий, И.И. Особенности подбора антикоагулянтной терапии у больных с критической ишемией нижних конечностей после

реконструктивных операций / И.И. Кательницкий, Иг. И. Кательницкий, Е.С. Ливадня // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 43–50.

74. Киракосян, Е.В. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин / Киракосян Е.В., Соснова Е.А. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 10–18.

75. Клиническая интерпретация лабораторных исследований для практикующего врача: Учебно-метод. пособие / Под общ. ред. С.Г. Щербака. – СПб.: Корона. Век; М.: БИНОМ, 2019. – 464 с.

76. Клычникова, Е.В. Состояние системы гемостаза у больных с ожоговой травмой в зависимости от исходов / Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, В.С. Борисов и др. // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № 1. – С. 34–41.

77. Кожевникова, В.В. Роль сменного характера труда и психосоциального стресса в развитии нарушений гемостаза у сотрудников МЧС России / В.В. Кожевникова, О.В. Тихомирова, И.П. Ломова и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2019. – № 2. – С. 99–104.

78. Кольцова, Е.М. Аспекты методологии лабораторных исследований гемостаза в детской гематологии-онкологии и общие подходы в патологии гемостаза при лейкозах / Е.М. Кольцова, А.Н. Баландина, Е.А. Серегина и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 74–88.

79. Корнев, В.И. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 279–283.

80. Корнев, В.И. Плазменный гемостаз при использовании миниинвазивного искусственного кровообращения / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62, № 1. – С. 43–50.

81. Корнев, В.И. Показатели системы фибринолиза при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения минимизированным контуром / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, Д.А. Шелухин и др. // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 4. – С. 58–62.

82. Котельников, М.В. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении тромбозов: международные рекомендации и реальная клиническая практика / М.В. Котельников // Лечебное дело. – 2012. – № 4. – С. 20–37.

83. Крашутский, В.В. Гемостаз: диагностика и коррекция нарушений / В.В. Крашутский. – 2-е изд., перераб. и дополн. – М.: БИНОМ, 2021. – 638 с.

84. Крылов, А.Ю. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / Крылов А.Ю., Шулутко А.М., Серебрянский И.И. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 36–42.

85. Крылов, А.Ю. Пути повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, И.И. Серебрянский и др. // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 5 (33). – С. 4–13.

86. Кубатиев, А.А. Микрочастицы тромбоцитов: образование и свойства / Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуховицкий В.Г. и др. // Патогенез. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 4–13.

87. Кузнецов, В.И. Распределение 5'-нуклеотидазной тромбопластической активности в тканях человека / В.И. Кузнецов // Казанский медицинский журнал. – 1983. – Т. 64, № 1. – С. 32–35.

88. Кузник, Б.И. «Белок молодости» GDF11, состояние системы гемостаза и особенности кровотока у женщин, страдающих гипертонической

болезнью / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, А.В. Степанов и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 1. – С. 39–46.

89. Кузник, Б.И. Адгезивная молекула JAM-A и состояние системы гемостаза у женщин, страдающих гипертонической болезнью / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, А.В. Степанов и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – № 3. – С. 22–31.

90. Лебедев, Н.Н. Современный подход к профилактике венозных тромботических осложнений у онкологических больных, получавших химиотерапию в амбулаторных условиях / Н.Н. Лебедев, В.Е. Розанов, А.Н. Шихметов и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 41–46.

91. Леонтьев, М.А. Морфология тромбоцитов новорожденных (обзор литературы) / М.А. Леонтьев, Е.Б. Родзаевская, В.В. Масляков // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6. С. – 76–83.

92. Липец, Е.Н. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляций и оценке риска тромбоза / Е.Н. Липец, Ф.И. Атауллаханов, М.А. Пантелеев // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 73–91.

93. Лобастов, К.В. Предварительная оценка возможностей теста тромбодинамики в прогнозировании развития послеоперационных венозных тромбозов и геморрагических осложнений у больных из группы высокого риска, получающих стандартную профилактику / Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Сошитова Н.П. и др. // 7-й Санкт-Петербургский венозный форум «Актуальные вопросы флебологии», 5–6 декабря 2014 года, Санкт-Петербург: Сб. тезисов. – URL: https://shaidakov.ru/recs_proceedings7.php?a=019 (дата обращения: 12.07.2025))

94. Лобастов, К.В. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова / К.В.

Лобастов, Г.И. Дементьева, Л.А. Лаберко // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227–235.

95. Лобастов, К.В. Тест тромбодинамики позволяет выявить несостоятельность стандартной фармакопрофилактики и предсказать развитие венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов с высоким риском / Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Сошитова Н.П. и др. // Материалы международного конгресса «Славянский венозный форум», 28–29 мая 2015 г., г. Витебск. – Витебск: ВГМУ, 2015. – С. 122–123.

96. Лобастов, К.В. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска / К.В. Лобастов, В.Е. Баринов, И.В. Счастливец и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 12. – С. 16–23.

97. Лянг, О.В. Влияние способа доставки биоматериала на показатели системы гемостаза / О.В. Лянг, А.Г. Галстян, П.Д. Матвеев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 1. – С. 23–28.

98. Мазуров, А.В. Физиология и патология тромбоцитов / А.В. Мазуров. – М.: Литтерра, 2011. – 480 с.

99. Макацария, А.Д. Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 4. – С. 75–89.

100. Маринкин, И.О. Управление рисками развития сосудистых и тромботических осложнений при применении гормональной контрацепции / И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, С.В. Мишенина и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 5. – С. 21–25.

101. Михайлова, З.Д. Тромбоэмболические осложнения на фоне антитромботической терапии: взгляд кардиолога и гематолога / Михайлова З.Д., Черепанова В.В., Михайлова Ю.В. // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С. 65–73.

102. Мишарина, Е.В. Эффективность и безопасность комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом у женщин среднего репродуктивного возраста / Е.В. Мишарина, А.Р. Хачатурян, М.И. Ярмолинская и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.17, № 1. – С. 33–40.
103. Мозговая, Е.В. Клинический опыт исследования тромбодинамики у беременных с риском развития преэклампсии и при ее манифестации / Е.В. Мозговая, И.С. Перетяцько, Е.А. Корнюшина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 5. – С. 44–61.
104. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
105. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко и др. – Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. – 138 с.
106. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко и др. – М.: Знание-М, 2022. – 146 с.
107. Наместников, Ю.А. Значение теста генерации тромбина в клинической практике / Ю.А. Наместников, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 4 (48). С. 47–49.
108. Наместников, Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови / Ю.А. Наместников // Гематология и трансфузиология. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 32–39.
109. Напалкова, О.С. Тест генерации тромбина в динамике у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / О.С. Напалкова, В.Л. Эмануэль, М.А. Карпенко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 40–45.

110. Напалкова, О.С. Тромбин как ключевой фермент гемостаза и его роль в атеросклерозе и воспалении / О.С. Напалкова, В.Л. Эмануэль, М.А. Карпенко и др. // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 3, № 11. – С. 42–45.

111. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5 издание, 2015». – М., 2023. – 270 с. – URL: <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf> (дата обращения: 17.07.2025))

112. Нечипуренко, Д.Ю. Механизмы регуляции свертывания крови: история исследований и перспективы / Д.Ю. Нечипуренко, М.А. Пантелеев, Е.И. Синауридзе и др. // Биофизика. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 66–78.

113. Нешкова, Е.А. Методы определения активности гепарина: Учебно-метод. пособие / Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая, А.Л. Берковский и др. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 64 с.

114. Никитин, А.В. Тромбоэмболия легочной артерии и тромбофилические состояния: современные принципы диагностики и лечения / А.В. Никитин, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов и др. – М.: Миклош, 2010. – 119 с.

115. Николаев, Н.С. Сравнительный анализ лабораторных показателей гемостаза при использовании различных схем антикоагулянтной профилактики при эндопротезировании тазобедренных суставов / Н.С. Николаев, Н.П. Прищепа, Т.А. Вуймо и др. // Лабораторная служба. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 170–177.

116. Новосартян, М.Г. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения / М.Г. Новосартян, Н.В. Самбурова, Е.В. Аничкова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 69–79.

117. Новосартян, М.Г. Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов / М.Г. Новосартян // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 143–155.
118. Олина, А.А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора / А.А. Олина, Т.А. Метелева // *Русский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 73–82.
119. Павлова, Д.Е. Состояние свертывающей системы крови у детей при сосудистых мальформациях и воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / Д.Е. Павлова, А.В. Петухов, Е.М. Толстова и др. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 153–165.
120. Пантелеев, М.А. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе и др. – М.: Практическая медицина, 2012. – 190 с.
121. Пантелеев, М.А. Свертывание крови: биохимические основы / М.А. Пантелеев, Ф.И. Атауллаханов // *Клиническая онкогематология*. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 50–62.
122. Паршина, С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией / Паршина С.С. // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2016. – Т. 6, № 8. – С. 1437–1438.
123. Перцатий, Г.В. Уильям Гарвей как один из основоположников медицинской физиологии / Г.В. Перцатий, Г.Н. Шапошников // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы V Международной (75 Всероссийской) науч.-практич. конференции молодых ученых и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале*. – Екатеринбург, 2020. – Т. 3. – С. 964–969.

124. Пестрикова, Т.Ю. Возможность профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной / менопаузальной терапии (обзор литературы) / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, О.Г. Щербакова и др. // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 5–8.
125. Петров, В.И. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармакоэпидемиологическое исследование) / В.И. Петров, О.В. Шаталова, А.С. Маслаков и др. // Флебология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 32–37.
126. Петрова, О.В. Значение определения чувствительности тромбоцитов в клинической практике / О.В. Петрова, О.И. Мурыгина, Д.М. Никулина и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 34–40.
127. Пешкова, А.Д. Изменение гемостаза по данным теста тромбодинамики и контракции сгустков крови у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Асарова Д.Г. и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 111–119.
128. Пешкова, А.Д. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом / Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 3. – С. 294–303.
129. Подоплелова, Н.А. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии / Н.А. Подоплелова, В.Б. Сулимов, А.С. Тащилова и др. // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 139–157.
130. Подсонная, И.В. Особенности течения и исходы инсультов при артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Подсонная И.В., Головин В.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 3. С. 24–30.

131. Попов, А.А. Эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений с использованием надропарина кальция у больных с морбидным ожирением и нормальной массой тела при выполнении лапароскопической гистерэктомии / А.А. Попов, Т.С. Будыкина, Е.А. Логинова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 51–58.
132. Попова, Л.В. Комбинированная противотромботическая терапия / Л.В. Попова, И.Н. Бокарев // Качество и жизнь. – 2018. – № 4 (20). – С. 281–292.
133. Попонина, Т.М. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Васильев А.Г. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 103–115.
134. Просвирнина, Н.В. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза у пациентов дневного стационара / Н.В. Просвирнина, Ю.В. Моор // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 55–56.
135. Применение теста тромбодинамики для контроля состояния системы гемостаза: Учеб. пособие / Под ред. В.В. Фомина. – М.: Тип. ФС ПРИНТ, 2024. – 72 с.
136. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: Учебно-метод. рекомендации / Под ред. А.М. Шулутко. – М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2015. – 72 с.
137. Пруд, В.А. Изменение показателей системы гемостаза у пациенток, применяющих гормональные контрацептивы / В.А. Пруд // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 27–30.
138. Пряхин, И.С. Влияние сопутствующей патологии на систему гемостаза в периоперационном периоде при некардиальной хирургии / И.С. Пряхин, С.С. Мурашко, С.А. Бернс и др. // Лечащий врач. – 2021. – Т. 24, № 11. – С. 73–78.

139. Пряхин, И.С. Периоперационный мониторинг гемостаза в некардиальной хирургии / И.С. Пряхин, С.С. Мурашко, С.А. Бернс и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 3. – С. 42–49.
140. Пчелин, И.Ю. Клинические корреляции показателей тромбодинамики у мужчин с метаболическим синдромом: влияние инсулинорезистентности / И.Ю. Пчелин, Н.В. Худякова, А.Н. Шишкин // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 5. – С. 25–26.
141. Разин, М.П. Коагуляционные нарушения при деструктивных формах аппендицита у детей / М.П. Разин, С.В. Игнатъев, А.С. Семакин // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 6. – С. 664–670.
142. Рамазанова, А.Х. Особенности изменений системы гемостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х. и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Вып. 146, № 10. – С. 40–46.
143. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – Т. 9, вып. 2, № 4. – С. 2–52.
144. Рубин, А.Б. Лекции по биофизике: Учеб. пособие / А.Б. Рубин. – М.: ПРОГРЕСС-Традиция; Изд-во МГУ, 1998. – 165 с.
145. Руженцова, Т. А. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов / Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В. и др. // Вопросы вирусологии. – 2021. – № 66 (1). – С. 40–46.
146. Салухов, В.В. Сравнение теста «тромбодинамика» с определением анти-Ха активности в оценке эффективности антикоагулянтной терапии у раненых, страдающих тромбозами глубоких вен нижних конечностей / В.В. Салухов, Е.В. Крюков, Н.А. Варавин и др. // Вестник Российской военной медицинской академии. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 79–86.
147. Сафиуллина, С.И. Назначение заместительной гормональной терапии у пациентки с синдромом Шерешевского – Тернера с врожденной

тромбофилией и эстрогенассоциированным тромбозом в анамнезе / С.И. Сафиуллина, Т.А. Вуймо, Т.С. Будыкина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 84–87.

148. Сафиуллина, С.И. Персонифицированный подход к коррекции нарушений системы гемостаза и тромбопрофилактике у беременных с осложненным акушерским анамнезом / Сафиуллина С.И., Вуймо Т.А., Илизарова Н.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 58–65.

149. Сафиуллина, С.И. Современные возможности персонифицированной тромбопрофилактики во время проведения протокола вспомогательных репродуктивных технологий и во время беременности у женщины с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений / С.И. Сафиуллина, Т.А. Вуймо, Н.А. Илизарова и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 144–149.

150. Силина, Е.В. Патофизиологические аспекты развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных в остром периоде инсульта / Силина Е.В., Румянцева Е.А., Кабаева Е.Н. // Клиническая медицина. Сер.: Естественные и технические науки. – 2017. – № 9. С. 78–87.

151. Силина, Е.В. Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта / Силина Е.В., Румянцева С.А., Кабаева Е.Н. и др. // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 3. – С. 270–279.

152. Слизевич, Д.С. Прикроватный аппаратно-программный комплекс для оценки функционального состояния системы гемостаза / Д.С. Слизевич, Ф.А. Губарев, И.И. Тютрин // Медицинская техника. – 2020. – № 3. – С. 10–13.

153. Сотникова, Л.С. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии / Л.С. Сотникова, Е.В. Голубятникова // Доктор.Ру. – 2017. – № 9. – С. 27–32.

154. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под общ. ред. Е.А. Кост. – М.: Медицина, 1968. – 436 с.

155. Старожилова, Т.К. Численное исследование образования двумерных структур в модели возбудимой среды с активным восстановлением / Т.К. Старожилова, А.И. Лобанов, Г.Т. Гурия // Математическое моделирование. – 1997 – Т. 9, № 2. – С. 21–24.

156. Стоменская, И.С. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза / И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко и др. // Медицинский альманах. – 2017. – № 2 (47). – С. 96–98.

157. Суворин, П.А. Сравнение показателей тромбодинамики и частоты венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Ретроспективное исследование / П.А. Суворин, В.Э. Хороненко, Т.Ю. Смирнова и др. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 1. – С. 134–142.

158. Счастливец, И.В. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И.В. Счастливец, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин и др. // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77.

159. Тимербаев, В.Н. Развитие представления об иницировании свертывания крови от А. А. Шмидта до Д. М. Зубаирова / В.Н. Тимербаев, С.В. Киселев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 755–760.

160. Тихомирова, О.В. Роль инсомнии в развитии немых инфарктов мозга / О.В. Тихомирова, В.В. Кожевникова, Н.Н. Зыбина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 9, вып. 2. – С. 73–79.

161. Тихомирова, О.В. Роль нарушений гемостаза в развитии немых и лакунарных инфарктов мозга / Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Старцева О.Н. и др. // Интегративная неврология. Нейродегенерация и десинхроноз: Материалы III науч.-практ. конф. – СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 32–36.

162. Тютрин, И.И. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических

расстройств / И.И. Тютрин, В.В. Удут. – Томск: Издательский дом Томского гос. ун-та, 2016. – 170 с.

163. Фадеева, О.А. Тромбопластин, иммобилизованный на полистироловой поверхности, обладает кинетическими характеристиками, близкими к таковым для нативного белка, и активирует свертывание крови *in vitro* аналогично тромбопластину на фибробластах / О.А. Фадеева, М.А. Пантелеев, С.С. Карамзин и др. // Биохимия. – 2010. – Т. 75, вып. 6. – С. 827–838.

164. Халиулин, А.В. Процессы метаболизма и механизмы регуляции активности тромбоцитов (Обзор литературы) / А.В. Халиулин, О.А. Гусякова, А. В. Козлов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 164–169.

165. Хамани, Н.М. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов / Н.М. Хамани, Р.А. Саидова, И.В. Хамани и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 108–113.

166. Харченко, В.П. Некоторые аспекты медицинской деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы / В.П. Харченко, Г.П. Снигирёва, В.К. Зотов и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2016. – Т. 56, № 3. – С. 293–299.

167. Хоронько, Ю.В. Варикозные пищеводно-желудочные кровотечения при циррозе печени: возможности эффективного гемостаза / Ю.В. Хоронько, А.Э. Саркисов, А.А. Кива // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 4. – С. 46–51.

168. Хубулава, Г.Г. Диагностика и хирургическое лечение восходящих глубоких флеботромбозов нижних конечностей и таза / Г.Г. Хубулава, Е.К. Гаврилов, А.Н. Шишкевич и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 177, № 2. – С. 46–51.

169. Хуторов, Д.Н. Маркеры нарушения плазменного гемостаза в оценке риска церебральной микроангиопатии / Д.Н. Хуторов, О.Н. Старцева, О.В. Тихомирова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 4. – С. 54–63.
170. Хуторов, Д.Н. Роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке тяжести болезни малых сосудов головного мозга / Д.Н. Хуторов, О.Н. Старцева, О.В. Тихомирова и др. // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 5. – С. 287–294.
171. Чеботарева, Н.В. Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефрите / Н.В. Чеботарева, Е.А. Харионовская, Е.А. Бирюкова и др. // Терапевтический архив. – 2024. – № 6. – С. 565–570.
172. Черкасова, С.В. Метод тромбодинамики в диагностике тромбозов у новорожденных высокого риска / Черкасова С.В., Чубарова А.И. // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 23–29.
173. Черкасова, С.В. Оценка состояния гемостаза у новорожденных детей при некротизирующем энтероколите / Черкасова С.В., Чугунова О.Л., Черкасов С.Н. и др. // Человек и его здоровье. – 2019. – № 4. – С. 31–38.
174. Черняков, А.В. Современные методы контроля эффективности гепаринотерапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в стационаре / Черняков А.В., Баландина А.Н., Варданаян, Д.М. и др. // Клиническая медицина. – 2016. – № 3. – С. 69–77.
175. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 6–11.
176. Шибeko, А.М. Новые направления в терапии и диагностике нарушений свертывания / А.М. Шибeko, А.Н. Баландина, М.А. Пантелеев //

Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 243–250.

177. Шиляева, Е.В. Тромбодинамика как метод оценки свертывающей системы у пострадавших с травмами груди и живота / Шиляева Е.В., Сорокин Э.П. // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33077> (дата обращения: 29.06.2025).

178. Шлык, И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Ф. Шлык // Медицинский вестник юга России. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 48–54.

179. Щуров, Д.Г. Клинико-экономический анализ применения теста тромбодинамики у пациенток, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации / Щуров Д.Г., Домбровский В.С. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 124–134.

180. Abbassi-Ghanavati, M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham // *Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – Vol. 114, № 6. – P. 1326–1331.

181. Adelson, E. Platelet and fibrinogen survival in normal and abnormal states of coagulation / E. Adelson, J.J. Reingold, O. Parker et al. // *Blood*. – 1961. – Vol. 17, № 3. – P. 267–281.

182. Al Dieri, R. Fixed dosage of low-molecular-weight heparins causes large individual variation in coagulability, only partly correlated to body weight / R. Al Dieri, S. Alban, S. Béguin et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 83–89.

183. Arnett, D.K. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines / D.K. Arnett, R.S.

Blumenthal, M.A. Albert et al. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 11. – P. e596–e646.

184. Ataullakhanov, F.I. Spatiotemporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood / F.I. Ataullakhanov, G.T. Guria, V.I. Sarbash et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1998. – Vol. 1425, № 3. – P. 453–468.

185. Bai, T. Advances in the Role of Endothelial Cells in Cerebral Small Vessel Disease / T. Bai, S. Yu, J. Feng // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – 861714.

186. Balandina, A.N. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy / A.N. Balandina, E.M. Koltsova, T.A. Teterina et al. // *PLOS One*. – 2019. – Vol. 14, № 5. – e0216724.

187. Balandina, A.N. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment // A.N. Balandina, I.I. Serebriyskiy, A.V. Poletaev et al. // *PLOS One*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – e0199900.

188. Bertaggia Calderara, D. How to capture the bleeding phenotype in FXI-deficient patients / D. Bertaggia Calderara, M.G. Zermatten, A. Aliotta et al. // *Hamostaseologie*. – 2020. – Vol. 40, № 4. – P. 491–499.

189. Biggs, R. Human blood coagulation and its disorders / R. Biggs, R.G. Macfarlane. – 3rd ed. – Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962. – 474 p.

190. Brummel-Ziedins, K.E. Global assays of hemostasis / K.E. Brummel-Ziedins, A.S. Wolberg // *Current Opinion in Hematology*. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 395–403.

191. Chen, A. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications / A. Chen, J. Teruya // *Clinics in Laboratory Medicine*. – 2009. – № 29, № 2. – P. 391–407.

192. Chen, M. Contraception for women with medical problems / M. Chen, K. Culwell // *Global Library of Women's Medicine*. – 2015. – 10382.

193. Chitulur, M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders / M. Chitulur // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 1–6.
194. Chiva-Blanch, G. CD 3(+) / CD 45(+) and SMA-alpha(+) circulating microparticles are increased in individuals at high cardiovascular risk who develop a major cardiovascular events / G. Chiva-Blanch, R. Suades, J. Crespo et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 208. – P. 147–149.
195. Costa, F. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials / F. Costa, D. van Klaveren, S. James et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10073. – P. 1025–1034.
196. Dashkevich, N.M. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay / N.M. Dashkevich, T.A. Vuimo, R.A. Ovsepyan et al. // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 133, № 3. – P. 472–476.
197. Dashkevich, N.M. Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave / Dashkevich N.M., Ovanesov M.V., Balandina A.N. // *Biophysical Journal*. – 2012. – Vol. 103, № 10. – P. 2233–2240.
198. Dinger, J. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study / J. Dinger, A. Assmann, S. Möhner et al. // *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 123–129.
199. Dirckx, J.H. Armand J. Quick: pioneer and prophet of coagulation research / J.H. Dirckx // *Annals of Internal Medicine*. – 1980. – Vol. 92, № 4. – P. 553–558.
200. Dragoman, M.V. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception / M.V. Dragoman, N.K. Tepper, R. Fu // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2018. – Vol. 141, № 3. – P. 287–294.

201. Ferreira, C.N. A cell-based model of coagulation and its implications / C.N. Ferreira, M.O. Sousa, L.M.S. Dusse et al. // *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 416–421.
202. Gailani, D. Factor XI and contact activation as targets for antithrombotic therapy / D. Gailani, C.E. Bane, A. Gruber // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13, № 8. – P. 1383–1395.
203. Gracheva, M.A. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability inpatients with multiple myeloma / M.A. Gracheva, E.S. Urnova, E.I. Sinauridze et al. // *Leukemia & Lymphoma*. – 2015. – Vol. 56, № 12. – P. 3418–3425.
204. Gris, J.C. Combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism revealing an antiphospholipid syndrome: International retrospective study of outcomes / J.Ch. Gris, Ch. Bourguignon, S. Bouvier et al. // *Thrombosis Research*. – 2022. – Vol. 219. – P. 102–108.
205. Hartert, H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastografie, einem neuen Untersuchungsverfahren / H. Hartert // *Klinische Wochenschrift*. – 1948. – Vol. 26. – S. 577–583.
206. Hartert, H. Differenzierung der Therapie von Gerinnungsstörungen durch Diagnostik mit dem Resonanzthrombographen / H. Hartert // *Therapiewoche*. – 1983. – Vol. 33. – S. 4626–4634.
207. Hartmann, J. Viscoelastic hemostatic assays: moving from the laboratory to the site of care – a review of established and emerging technologies / J. Hartmann, M. Murphy, J.D. Dias // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – 118.
208. Hemker, H.C. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / H.C. Hemker, Giesen P., Al Dieri R. et al. // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. – 2003. – Vol. 33, № 1. – P. 4–15.
209. Hoffman, M. A cell-based model of hemostasis / M. Hoffman, D.M. Monroe // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – Vol. 85, № 6. – P. 958–965.

210. Kaptoge, S. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, № 14. – P. 1310–1320.

211. Kearon, C. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / C. Kearon, S.R. Kahn, G. Agnelli et al. // *Chest*. – 2008. – Vol. 133, № 6. Suppl. – 454S–545S.

212. Kelder, J.C. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / J.C. Kelder, Cramer M.J., W.M. Verweij et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 729–734.

213. Kim, J.E. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases / J.E. Kim, J.H. Chang, M.J. Jeong et al. // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – 20631.

214. Kimura, S. Practical «1-2-3-4-Day» rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: combined hospital-based cohort study / S. Kimura, K. Toyoda, S. Yoshimura et al. // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53, № 5. – P. 1540–1549.

215. Koltsova, E.M. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis / E.M. Koltsova, M.A. Sorokina, A.S. Pisaryuk et al. // *PLOS One*. – 2021. – Vol. 16, № 12. – 0261429.

216. Koltsova, E.M. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery / E.M. Koltsova, A.N. Balandina, K.I. Grischuk et al. // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 251–260.

217. Krishnaswamy, P. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction / P. Krishnaswamy, E.

Lubien, P. Clopton et al. // *American Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 111, № 4. – P. 274–279.

218. Kruijf P., de. A new pharmacodynamic test to evaluate effects of oral contraceptives on coagulation / P. de Kruijf, S. Naji, C. Krijnen et al. // *Medical Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – 1144.

219. Krylov, A. Role of thrombodynamics global coagulation test in improving treatment results in patients with coronavirus infection at a COVID-19 hospital / A. Krylov, T. Khorobrykh, A. Petrovskaya et al. // *Georgian medical news.* – 2021. – Vol. 313, № 4. – P. 72–79.

220. Lai, N. Anticoagulant therapy management of venous thromboembolism recurrence occurring during anticoagulant therapy: a descriptive study / N. Lai, A.E. Jones, S.A. Johnson et al. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 52, № 2. – P. 414–418.

221. Lavallée, P.C. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease / P.C. Lavallée, J. Labreuche, D. Faille et al. // *Cerebrovascular Diseases.* – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 131–138.

222. Lidegaard, O. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study / Ø. Lidegaard, B. Edström, S. Kriener // *Contraception.* – 2002. – Vol. 65, № 3. – P. 187–196.

223. Lipets, E. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients / E. Lipets, O. Vlasova, E. Urnova et al. // *PLOS One.* – 2014. – Vol. 9, 1. – e87692.

224. Litvinov, R.I. Altered platelet and coagulation function in moderate-to-severe COVID-19 / R.I. Litvinov, N.G. Evtugina, A.D. Peshkova et al. // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – 16290.

225. Lobastov, K. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous

thromboembolism events in patients with colorectal cancer / K. Lobastov, G. Dementieva, N. Soshitova et al. // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 31–41.

226. Macafee, B. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia / B. Macafee, J.P. Campbell, K. Ashpole et al. // *Anesthesia*. – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 741–747.

227. Macfarlane, R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier / R.G. Macfarlane // *Nature*. – 1964. – Vol. 202, № 4931. – P. 498–499.

228. Mann, K.G. Models of blood coagulation / K.G. Mann, K. Brummet-Ziedins, T. Orfeo et al. // *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 108–117.

229. Martinelli, I. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study / I. Martinelli, A. Maino, M. Abbattista et al. // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 141. – P. 153–157.

230. Meaidi, A. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study / A. Meaidi, A. Mascolo, M. Sessa et al. // *BMJ*. – 2023. – Vol. 382. – e074450.

231. Miller, S.P. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and Laboratory studies / S.P. Miller, J. Sanchez-Avalos, T. Stefanski et al. // *Cancer*. – 1967. – Vol. 20, № 9. – P. 1452–1465.

232. Monroe, D. M. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor / D. M. Monroe, M. Hoffman, J. A. Oliver et al. // *British Journal of Haematology*. – 1997. – Vol. 99. – P. 542–547.

233. Moustafa, F. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism / F. Moustafa, M.G. Pierfranceschi, P. Di Micco et al. // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – Vol. 1, № 2. – P. 172–179.

234. Nemerson, Y. Zymogens and cofactors of blood coagulation / Y. Nemerson, B. Furie, C. M. Jackson // *Critical reviews in biochemistry*. – 1980. – Vol. 9, № 1. – P. 45–85.
235. Nossel, H.L. The contact system / H.L. Nossel // *Human blood coagulation, haemostasis, and thrombosis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1972. – P. 79–132.
236. Oggianu, L. The oxidative modification of von Willebrand factor is associated with thrombotic angiopathies in diabetes mellitus / L. Oggianu, S. Lancellotti, D. Pitocco et al. // *PLOS One*. – 2013. – Vol. 13, 1. – e55396.
237. Ovanesov, M.V. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth / M.V. Ovanesov, J.V. Krasotkina, L.I. Ul'yanova et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2002. – Vol. 1572, № 1. – P. 45–57.
238. Ovanesov, M.V. Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate / M.V. Ovanesov, N.M. Ananyeva, M.A. Panteleev et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 321–331.
239. Ovanesov, M.V. Mechanisms of action of recombinant activated factor VII in the context of tissue factor concentration and distribution / M.V. Ovanesov, M.A. Panteleev, E.I. Sinauridze et al. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 743–755.
240. Owen, C.A. A history of blood coagulation / Charles A. Owen. – Rochester, MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2001. – 355 p.
241. Panteleev, M.A. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects / M.A. Panteleev, H.C. Hemker // *Thrombosis Journal*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 5.
242. Panteleev, M.A. Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively / M.A.

Panteleev, M.V. Ovanesov, D.A. Kireev et al. // *Biophysical Journal*. – 2006. – Vol. 90, № 5. – P. 1489–1500.

243. Panteleev, M.A. Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation / M.A. Panteleev, A.N. Balandina, E.N. Lipets et al. // *Biophysical Journal*. – 2010. – Vol. 98, № 9. – P. 1751–1761.

244. Peshkova, A.D. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss / A.D. Peshkova, S.I. Safiullina, N.G. Evtugina et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – Vol. 119, № 12. – P. 1994–2004.

245. Poletaev, A.V. Alterations in the parameters of classic, global, and innovative assays of hemostasis caused by sample transportation via pneumatic tube system / A.V. Poletaev, E.M. Koltsova, A.A. Ignatova et al. // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 170. – P. 156–164.

246. Scarabin, P.Y. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk / P.Y. Scarabin, E. Oger, G. Plu-Bureau // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9382. – P. 428–432.

247. Siest, G. The theory of reference values: an unfinished symphony / G. Siest, J. Henni, R. Gräsbeck et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51, № 1. – P. 47–64.

248. Sinauridze, E.I. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets / E.I. Sinauridze, D.A. Kireev, N.Y. Popenko et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 97, № 3. – P. 425–434.

249. Sinauridze, E.I. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency / E.I. Sinauridze, T.A. Vuimo, I.D. Tarandovskiy et al. // *Talanta*. – 2018. – Vol. 180. – P. 282–291.

250. Sorensen, B. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia / B. Sorensen, J. Ingerslev // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 10. – P. 244–250.

251. Soshitova, N.P. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics / N.P. Soshitova, S.S. Karamzin, A.N. Balandina et al. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 498–507.
252. Sturtzel, C. Endothelial cells / C. Sturtzel // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 1003. – P. 71–91.
253. Subherwal, S. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score / S. Subherwal, R.G. Bach, A.Y. Chen et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 14. – P. 1873–1882.
254. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2022. – Vol. 29, № 7. – P. 767–794.
255. Tingting, W. The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis / W. Tingting, X. Xiaotong, C. Wenjun et al. // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 45, № 4. – P. 602–608.
256. Tobin W. Alfred Donné and Léon Foucault: the first applications of electricity and photography to medical illustration / W. Tobin // *Journal of Visual Communication in Medicine*. – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 6–13.
257. Tripodi, A. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism / A. Tripodi, V. Chantarangkul, I. Martinelli et al. // *Blood*. – 2004. – Vol. 104, № 12. – P. 3631–3634.
258. Tsai, A.W. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) / A.W. Tsai, M. Cushman, W.D. Rosamond et al. // *American Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 113, № 8. – P. 689–690.

259. Tuktamyshov, R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics / R. Tuktamyshov, R. Zhdanov // *Hematology*. – 2015. – Vol. 20, № 10. – P. 584–586.

260. Van Veen, J.J. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? / J.J. van Veen, A. Gatt, M. Makris // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 142, № 6. – P. 889–903.

261. Vinogradova, Y. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases / Y. Vinogradova, C. Coupland, J. Hippisley-Cox // *BMJ*. – 2019. – Vol. 364. – k4810.

262. Virchow, R.L.K. Thrombose und Embolie: Gefässentzündung und Septische Infektion / Rudolf Virchow // Virchow R.L.K. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. – Frankfurt am Mein: Meidinger, Sohn und Co, 1856. – S. 219–732.

263. Vlieg, H.A. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effect of estrogen dose and progestogen type: result of the MEGA case-control study / H.A. Vlieg, F.M. Helmerhorst, J.P. Vandenbroucke et al. // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – b2921.

264. Vuimo, T.S. Correction of anticoagulant therapy in patients with severe COVID-19 virus infection using a thrombodynamics coagulation assay / T.S. Vuimo, S.V. Tsarenko, E.V. Filimonova et al. // *Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis*. – 2022. – Vol. 28. – P. 1–10.

265. Wang, Y.Y. Value of the simplified JSTH score criteria in the early diagnosis of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation / Y.Y. Wang, X.H. Wan, Q.Q. Huang et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2020. – Vol. 100, № 11. – P. 837–841.

266. Warach, S.J. Optimal delay time to initiate anticoagulation after ischemic stroke in atrial fibrillation. a pragmatic, response-adaptive randomized

Clinical trial / S.J. Warach, L.A. Davis, P. Lawrence et al. // JAMA Neurology. – 2025. – Vol. 82, № 5. – P. 470–476.

267. Wiseman, S. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis / S. Wiseman, F. Marlborough, F. Doubal et al. // Cerebrovascular Diseases. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 64–75.

268. Wolberg, A.S. Trombin generation and fibrin clot structure / A.S. Wolberg // Blood Reviews. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 131–142.

269. Zubairov, D.V. New evidence for the activation of factor XII by epinephrine / D.V. Zubairov, L.G. Popova // Thrombosis Research. – 1976. – Vol. 8, № 5. – P. 587–597.

270. Zwaal, R.F.A. Membrane asymmetry and blood coagulation / R.F.A. Zwaal, P. Comfurius, L.L.M. Van Dienen // Nature. – 1977. – Vol. 268, № 5618. – P. 358–360.

ПРИЛОЖЕНИЯ
ПРИЛОЖЕНИЕ А
АНКЕТА

Дата включения донора в исследование _____

Дата рождения _____

Вес _____ кг рост _____ см

Соматический анамнез:	НЕТ	ДА	ЧТО ИМЕННО
Сахарный диабет	_____	_____	_____
Артериальная гипертензия	_____	_____	_____
Злокачественные новообр.	_____	_____	_____
Доброкачественные новообр.	_____	_____	_____
Хронические инфекционно	_____	_____	_____
Воспалительные заболевания	_____	_____	_____
Аутоиммунные заболевания	_____	_____	_____
Заболевание легких и сердца	_____	_____	_____
Заболевание печени	_____	_____	_____
Нефротический синдром	_____	_____	_____
Варикозная болезнь	_____	_____	_____
Курение	_____	_____	_____

За последний месяц:

Операции _____, травмы _____, ушибы _____, заболевания _____

Жалобы:

Отдышка _____, головная боль _____, перебои в работе сердца _____

Наследственность:	мать до 65 лет	отец до 55 лет
ИМ	_____	_____
ОНМК	_____	_____
Онкология	_____	_____
Заболевания крови	_____	_____
Заболевания печени	_____	_____
Возраст в настоящее время или возраст смерти и причина смерти родителей	_____	_____

Перенесенные заболевания: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица 1

Авторы/источник	n	Заключение
Старцева, О.Н. Интегральная оценка состояния системы гемостаза у пациентов с заболеваниями системы кровообращения / О.Н. Старцева, М.Ю. Фролова, Н.Н. Зыбина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 9. – С. 131.	75	Результаты данного исследования показывают, что тест может быть полезен в комплексной оценке состояния системы гемостаза у пациентов с заболеваниями системы кровообращения.
Паршина, С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией / Паршина С.С. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 8. – С. 1437–1438.	37	ТД высокочувствительный метод для выявления тромбофилии у больных с ИБС и АГ.
Пчелин, И.Ю. Клинические корреляции показателей тромбодинамики у мужчин с метаболическим синдромом: влияние инсулинорезистентности / И.Ю. Пчелин, Н.В. Худякова, А.Н. Шишкин // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 5. – С. 25–26.	79	Результаты исследования свидетельствуют о том, что у инсулинрезистентных мужчин с МС показатели ТД коррелируют с уровнем гомоцистеина и С-реактивного белка
Старцева, О.Н. Интегральная оценка состояния системы гемостаза у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / О.Н. Старцева, М.Ю. Фролова, Т.В. Вавилова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 9. – С. 91.	42	Использование ТД в сочетании с триплексным исследованием БЦА у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями могут являться ориентиром для дифдиагностики нарушений гемостаза и позволяют получать достоверную информацию о гиперкоагуляционных изменениях в системе гемостаза.
Силина, Е.В. Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта / Силина Е.В., Румянцева С.А., Кабаева Е.Н. и др. // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 3. – С. 270–279.	145	Учитывая высокую частоту развития ВТЭО у пациентов с тяжелым инсультом, наряду с низкой информативностью скрининговых показателей коагулограммы, целесообразно применение прямых методов исследования гемодинамики и индивидуализированного подхода к проведению профилактической и лечебной антикоагулянтной терапии.
Силина, Е.В. Патофизиологические аспекты развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных в остром периоде инсульта / Силина Е.В., Румянцева Е.А., Кабаева Е.Н. // Клиническая медицина. Сер.:	145	При инсульте фоновая гиперкоагуляция при АКГ сменяется гипокоагуляцией, причем развитие ВТЭО и неблагоприятный исход коррелируют со скоростью смены коагуляционного потенциала как по внешнему, так и по

<p>Естественные и технические науки. – 2017. – № 9. С. 78–87.</p>		<p>внутреннему пути свертывания. Скрининговые показатели гемостаза, в отличие от прямого метода исследования тромбодинамики, не отражают истинную картину патофизиологического состояния дисбаланса гемостаза.</p>
<p>Рамазанова, А.Х. Особенности изменений системы гемостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х. и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Вып. 146, № 10. – С. 40–46.</p>	127	<p>Тест тромбодинамики позволяет выявить гиперкоагуляционный потенциал плазмы у пациентов ВЗК, который не диагностируется рутинными методами исследования гемостаза. При БК наблюдаются более выраженные изменения системы свертывания крови.</p>
<p>Звездина, Ю.М. Показатели теста тромбодинамики и уровень Д-димера у беременных с отягощенным акушерским анамнезом / Ю.М. Звездина, Н.А. Воробьева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 6. – С. 38–41.</p>	63	<p>Исследование демонстрирует диагностическую ценность теста ТД для исследования системы гемостаза во время беременности.</p>
<p>Зыбина, Н.Н. Интегральная оценка состояний системы плазменного гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с болезнями системы кровообращения / Н.Н. Зыбина, О.В. Тихомирова, О.Н. Старцева и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2017. – № 4. – С. 57–65.</p>	140	<p>Установлена связь параметров ТД с применяемой терапией антиагрегантами атеросклерозом БЦА и СД.</p>
<p>Лебедев, Н.Н. Современный подход к профилактике венозных тромботических осложнений у онкологических больных, получавших химиотерапию в амбулаторных условиях / Н.Н. Лебедев, В.Е. Розанов, А.Н. Шихметов и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 41–46.</p>	105	<p>У онкологических больных, получавших химиотерапию, регистрируются высокие уровни маркеров тромбинемии и сосудистой эндотелиальной дисфункции. Основным направлением деятельности по снижению частоты развития осложнений и смерти, обусловленных ВТО, являются не столько своевременное установление диагноза и проведение лечения, сколько первичная профилактика этой распространенной и опасной своими последствиями патологии.</p>
<p>Брусов, О.С. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии</p>	46	<p>Тест тромбодинамики имеет хороший потенциал для внедрения в медицину в целях выявления повышенной свертываемости плазмы крови и</p>

обострения / О.С. Брусов, И.В. Олейчик, М.И. Фактор и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 41–45.		повышенного риска развития тромботических осложнений у больных, а также для контроля нормализации гемостаза антиагрегантными или антикоагулянтными препаратами. Тест позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии, когда другие методы еще недостаточно чувствительны. С помощью данного исследования выявлена повышенная свертываемость плазмы крови у больных шизофренией и аффективным заболеванием.
Игнатъев, С.В. Прокоагулянтный статус у больных неходжкинскими лимфомами / С.В. Игнатъев, Е.Н. Зотина, Е.С. Фокина и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 3. – С. 35–39.	75	Результаты свидетельствуют о высокой чувствительности ТД к прокоагулянтным состояниям у больных НХЛ.
Калинская, А.И. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / Калинская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 12–16.	89	При измерении <i>in vitro</i> процесс тромбообразования и лизиса тромба активнее протекает у пациентов с ОКС, что говорит об исходно активированном состоянии.
Кузник, Б.И. «Белок молодости» GDF11, состояние системы гемостаза и особенности кровотока у женщин, страдающих гипертонической болезнью / Б.И. Кузник, С.О. Давыдов, А.В. Степанов и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 1. – С. 39–46.	102	Полученные результаты, бесспорно, свидетельствуют о том, что у больных в плазме сохраняется значительной число микровезикул, несущих тканевой фактор.
Хоронько, Ю.В. Варикозные пищеводно-желудочные кровотечения при циррозе печени: возможности эффективного гемостаза / Ю.В. Хоронько, А.Э. Саркисов, А.А. Кива // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 4. – С. 46–51.	60	ТД чувствительна к изменениям в системе гемостаза после применения серотонина адипината
Тихомирова, О.В. Роль инсомнии в развитии немых инфарктов мозга / О.В. Тихомирова, В.В. Кожевникова, Н.Н. Зыбина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 9, вып. 2. – С. 73–79.	76	Полученные данные свидетельствуют о более выраженном нарушении гемостаза у пациентов с НИ, наличие связи между инсомнией и активацией гемостаза позволяет предположить, что инсомния дополнительный фактор риска тромботического поражения мелкий артерий.
Просвирнина, Н.В. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния	292	Применение теста ТД является оправданным для оценки состояния

системы гемостаза у пациентов дневного стационара / Н.В. Просвирнина, Ю.В. Моор // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 55–56.		системы гемостаза у пациентов ДС. Выявленные нарушения гиперкоагуляционного характера позволили своевременно провести коррекцию этих нарушений и предотвратить развитие осложнений, связанных с трансфузией.
Пешкова, А.Д. Изменение гемостаза по данным теста тромбодинамики и контракции сгустков крови у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Асарова Д.Г. и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 111–119.	60	Хроническая гиперкоагуляция формирует преморбидный фон у женщин с ПНБ. Данные указывают на прогностическую ценность тромбодинамики и контракции сгустка при оценке риска потери плода.
Шлык, И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Ф. Шлык // Медицинский вестник юга России. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 48–54.	59	У пациентов с ИБС с целью выявления расстройств системы гемостаза необходим комплексный подход в проведении глобальных тестов.
Peshkova, A.D. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss / A.D. Peshkova, S.I. Safiullina, N.G. Evtugina et al. // Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – Vol. 119, № 12. – P. 1994–2004.	50	These results indicate that chronic hypercoagulability and impaired clot contraction constitute a premorbid status in patients with pregnancy loss. The data confirms a significant pathogenic role of hemostatic disorders in pregnancy loss and suggest the predictive value of thrombodynamics and blood clot contraction assays in evaluating the risk of pregnancy loss.
Корнев, В.И. Показатели системы фибринолиза при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения минимизированным контуром / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, Д.А. Шелухин и др. // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 4. – С. 58–62.	50	Показатели системы фибринолиза свидетельствуют о преимуществе использования при аортокоронарном шунтировании минимизированного экстракорпорального контура с гепариновым покрытием.
<i>Kruijf P., de. A new pharmacodynamic test to evaluate effects of oral contraceptives on coagulation / P. de Kruijf, S. Naji, C. Krijnen et al. // Medical Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 9, № 1. – 1144.</i>	725	The read outs are consequences of multiple factors unless reductionistic approaches of other tests. Furthermore, with thrombodynamics the ‘high hemostatic responders’ can be identified who may have the highest risk to develop thrombogenic effects while using COCs.
Кожевникова, В.В. Роль сменного характера труда и психосоциального стресса в развитии нарушений гемостаза у сотрудников МЧС России / В.В. Кожевникова, О.В. Тихомирова,	37	Исследование подтвердило существующее представление о том, что хронический стресс и десинхроноз сдвигают гемостатический баланс в сторону гиперкоагуляционного

И.П. Ломова и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2019. – № 2. – С. 99–104.		состояния.
Lobastov, K. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer / K. Lobastov, G. Dementieva, N. Soshitova et al. // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 31–41.	80	The best predictability was found for Caprini scores considering the elevation of all four TD parameters (AUC, 0.924 6 0.029) with increased cutoff to a score of 12 with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 81.4%. The use of cutoffs for the original and modified scores could be used to calculate the number of patients that were under cutoff but developed with VTE: 10.2% and 5.9%, respectively.
Balandina, A.N. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy / A.N. Balandina, E.M. Koltsova, T.A. Teterina et al. // PLOS One. – 2019. – Vol. 14, № 5. – e0216724.	177	Hypercoagulation in the thrombodynamics before the start of IVF treatment was associated with negative IVF outcomes. After the start of COS, all tests demonstrated a hypercoagulation trend, but the hypercoagulation did not influence IVF outcome. This research is potentially beneficial for the application of thrombodynamics assay for monitoring hemostasis in infertile women prior to an IVF procedure with the goal of selecting a group requiring hemostasis correction to increase the chances of pregnancy.
Корнев, В.И. Плазменный гемостаз при использовании миниинвазивного искусственного кровообращения / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62, № 1. –С. 43–50.	50	Параметры ТД и ТЭГ показывают сдвиг системы гемостаза в состояние гиперкоагуляции, более выраженной у пациентов с использованием стандартного экстракорпорального контура.
Корнев, В.И. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных / В.И. Корнев, Н.М. Калинина, О.Н. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 279–283.	50	При использовании мини-инвазивного искусственного кровообращения снижается активация тромбоцитов. 7-е сутки после операции – период высокого риска тромбогенных осложнений.
Пешкова, А.Д. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом / Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 3. – С. 294–303.	110	Результаты настоящей работы подтверждают наличие нарушений гемостаза при РА и указывают на информативность тестов тромбодинамики и КСК как показателей предтромботического состояния, в том числе при аутоиммунной патологии.
Павлова, Д.Е. Состояние свертывающей	189	Интегральные тесты являются

<p>системы крови у детей при сосудистых мальформациях и воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / Д.Е. Павлова, А.В. Петухов, Е.М. Толстова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 153–165.</p>		<p>чувствительным методом оценки состояния гемостаза у пациентов с сосудистыми мальформациями и инфекционно-воспалительными заболеваниями. Выявленные гиперкоагуляционные сдвиги в виде ускорения скорости роста сгустка служат основанием для тщательной динамической оценки системы гемостаза у детей с сосудистыми мальформациями и инфекционно-воспалительными заболеваниями с целью профилактики тромботических осложнений.</p>
<p>Суворин, П.А. Сравнение показателей тромбодинамики и частоты венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. Ретроспективное исследование / П.А. Суворин, В.Э. Хороненко, Т.Ю. Смирнова и др. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Солтанова. – 2021. – № 1. – С. 134–142.</p>	59	<p>Показатель стационарной скорости роста сгустка, превышающий значение 43 мкм/мин, ассоциировался с повышенной частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений у данной категории больных.</p>
<p>Клычникова, Е.В. Состояние системы гемостаза у больных с ожоговой травмой в зависимости от исходов / Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, В.С. Борисов и др. // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № 1. – С. 34–41.</p>	63	<p>Применение теста «Тромбодинамика» на основании патологических изменений системы гемостаза позволяет прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с тяжелой термической травмой.</p>
<p>Василенко, И.А. Возможность использования интегральных показателей тромбодинамики для безопасности реабилитационного лечения после инсульта / И.А. Василенко, С.В. Котов, Е.В. Исакова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 3, вып. 2. – С. 53–59.</p>	52	<p>В результате проведенного исследования было выявлено, что интенсивность физических нагрузок в ходе лечения оказывала влияние на состояние гемостаза. Продемонстрирована целесообразность мониторинга динамики коагуляционной активности у пациентов в восстановительном периоде инсульта.</p>
<p>Драпкина, О.М. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2 / О.М. Драпкина, С.А. Бернс, А.Ю. Горшков и др. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 12. – С. 24–30.</p>	99	<p>При анализе данных теста ТД значимых различий между группой лиц, получавших вакцину Гам-Ковид-Вак и привитых вакциной Кови-Вак, не было выявлено. При анализе динамики параметров не наблюдалось достоверного роста параметров.</p>
<p>Koltsova, E.M. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with</p>	37	<p>Our findings suggest that coagulation in patients with infective endocarditis is characterized by general hypercoagulability and platelet pre-</p>

infective endocarditis / E.M. Koltsova, M.A. Sorokina, A.S. Pisaryuk et al. // PLOS One. – 2021. – Vol. 16, № 12. – 0261429.		activation. Some patients, however, have hypocoagulant coagulation profile, which presumably can indicate progressing of hypercoagulation into consumption coagulopathy.
Koltsova, E.M. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis / E.M. Koltsova, M.A. Sorokina, A.S. Pisaryuk et al. // PLOS One. – 2021. – Vol. 16, № 12. – 0261429.	37	Данные свидетельствуют о том, что коагуляция у пациентов с инфекционным эндокардитом характеризуется общей гиперкоагуляцией и предварительной активацией тромбоцитов. Однако у некоторых пациентов наблюдается гипокоагулянтный профиль свертывания, что предположительно может указывать на прогрессирование гиперкоагуляции в коагулопатию потребления.
Хуторов, Д.Н. Маркеры нарушения плазменного гемостаза в оценке риска церебральной микроангиопатии / Д.Н. Хуторов, О.Н. Старцева, О.В. Тихомирова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 4. – С. 54–63.	117	Результаты показывают связь между изменениями в системе плазменного гемостаза и объемом поражения белого вещества головного мозга и подтверждают гипотезу разнородных патофизиологических механизмов субкортикального и перивентрикулярного лейкоареоза.
Дудина, И.А. Использование теста тромбодинамики в диагностике состояния гиперкоагуляции у онкологических пациентов и предикции тромбоэмболических осложнений: предварительные результаты исследования / И.А. Дудина, Е.М. Кольцова, И.Е. Петрейкина и др. // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 175–176.	157	Степень гиперкоагуляции после начала противоопухолевого лекарственного лечения статистически значимо снижается, но гиперкоагуляция все равно сохраняется. Таким образом, опухолевая нагрузка, по-видимому, в большей степени влияет на гиперкоагуляцию, чем противоопухолевое лекарственное лечение. На данном этапе тест тромбодинамики представляет более перспективную модель оценки риска ТЭО у онкологических пациентов, чем шкала Хорана, поэтому запланирован анализ большей группы пациентов (400 человек).
Хуторов, Д.Н. Роль лабораторных маркеров системы фибринолиза в оценке тяжести болезни малых сосудов головного мозга / Д.Н. Хуторов, О.Н. Старцева, О.В. Тихомирова и др. // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 5. – С. 287–294.	177	Выраженность нарушений фибринолиза и параметров системы гемостаза коррелирует с тяжестью БМС головного мозга, формируя гипофибринолитический и протромботический статус пациентов с данным заболеванием.
Василенко, И.А. Тромбодинамика и количественный фазовый имиджинг	45	Своевременная и адекватная коррекция нарушений гемостаза, проводимая при

тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S / И.А. Василенко, С.А. Гаспарян, С.М. Ахмедова и др. // Медицинский алфавит. – 2023. – № 19. – С. 49–54.		мониторировании показателей коагуляционного и тромбоцитарного звена, с учетом всех клинических данных может существенно снизить риск осложнений для матери и плода.
Старцева, О.Н. Гормональная терапия у женщин, тромбоэмболические осложнения и лабораторная характеристика системы гемостаза для персонализированных решений / Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 52–58.	50	Причиной ТЭО являются исходные нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию и тромбозам. Своевременное их выявление с помощью ТД помогает персонализировать применение необходимой гормональной терапии.
Шиляева, Е.В. Тромбодинамика как метод оценки свертывающей системы у пострадавших с травмами груди и живота / Шиляева Е.В., Сорокин Э.П. // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=33077 (дата обращения: 29.06.2025).	31	При сочетанных травмах груди и живота наблюдаются изменения параметров ТД, характеризующиеся как гиперкоагуляция.
Бабицкий, А.А. Оценка состояния системы свертывания у хирургических больных с низким расчетным риском послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Бабицкий А.А., Лебедев Н.Н., Шихметов А.Н. и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 33–35.	49	Полученные данные позволяют подтвердить высокую чувствительность теста тромбодинамики для оценки риска развития ВТЭО у хирургических больных с низким расчетным риском послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений
Старцева, О.Н. Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста / Старцева О.Н., Зыбина Н.Н., Жарова Е.Я. и др. // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 6. – С. 333–343.	408	Результаты проведенного исследования, выполненного на большом клиническом материале, демонстрируют, что интегральный тест оценки состояния плазменного гемостаза – тромбодинамика – позволяет своевременно выявить нарушения функционального состояния системы гемостаза на этапе принятия клинического решения о назначении контрацепции.
Бабицкий, А.А. Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбоэмболических	120	Показана высокая информативность теста ТД при прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбоэмболических

<p>осложнений при плановых хирургических вмешательствах / А.А. Бабицкий, А.Н. Ткаченко, В.В. Давыденко и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 17–24.</p>		<p>осложнений. ТГВ выявлены у 18 (15%) в сроки 2–15 сутки после операции, и во всех случаях они развились при наличии предоперационной гиперкоагуляции.</p>
<p>Бабицкий, А.А. Тест тромбодинамики – новая возможность хирурга поликлиники контролировать послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения / А.А. Бабицкий, А.Н. Ткаченко, В.В. Давыденко и др. // Амбулаторная хирургия. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 209–216.</p>	120	<p>Гиперкоагуляция как предшественник венозного тромбоза хорошо выявляется тестом ТД. Ее динамика отражает индивидуальную эффективность применения антикоагулянтов, что обосновывает возможность использования этого показателя хирургом поликлиники при контроле послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений.</p>
<p>Дудина, И.А. Использование теста тромбодинамики для диагностики состояния гиперкоагуляции и предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями / Дудина И.А., Кольцова Е.М., Нигматуллина И.Е. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 20–31.</p>	269	<p>Тромбодинамика – перспективный метод предупреждения ВТЭО у больных злокачественными новообразованиями. Метод обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью по сравнению со шкалой Khorana. Использование тромбодинамики позволило выделить группу больных с высоким риском ВТЭО и нуждавшихся в назначении профилактической антикоагулянтной терапии, но имевших невысокий балл по шкале Khorana.</p>
<p>Игнатъев, С.В. Эффективность теста тромбодинамики при прогнозировании тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Парамонов И.В. // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 243–250.</p>	990	

Таблица 2

Авторы/источник	n	Заключение
<p>Крылов, А.Ю. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у больных тромбозами глубоких вен нижних конечностей / Крылов А.Ю., Шулутко А.М., Серебрянский И.И. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 36–42.</p>	<p align="center">60</p>	<p>Данные теста тромбодинамики позволили статистически достоверно выделить группу с отсутствием эффекта гепарина и высокую чувствительность в выделении групп неэффективной терапии варфарином, что на фоне нормо- или гиперкоагуляции является маркером повышенного фибринообразования и, как следствие, высокого риска развития повторного тромбирования у таких больных.</p>
<p>Лобастов, К.В. Тест тромбодинамики позволяет выявить несостоятельность стандартной фармакопрофилактики и предсказать развитие венозных тромбозных осложнений у хирургических пациентов с высоким риском / Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Сошитова Н.П. и др. // Материалы международного конгресса «Славянский венозный форум», 28–29 мая 2015 г., г. Витебск. – Витебск: ВГМУ, 2015. – С. 122–123.</p>	<p align="center">35</p>	<p>У пациентов с высоким и крайне высоким риском ВТЭО после перенесенного большого оперативного вмешательства развивается сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, который не во всех случаях может быть успешно купирован применением стандартных профилактических доз НМГ. Сохраняющаяся на фоне стандартной профилактики ВТЭО гиперкоагуляция и недостаточная гипокоагуляция, оцененные с помощью теста тромбодинамики, являются достоверными предикторами развития послеоперационного венозного тромбоза. При этом максимальной предсказательной способностью обладает величина стационарной скорости роста сгустка, измеренная в первые часы после оперативного вмешательства, и начальной скорости роста сгустка, измеренная на «хвосте» очередной инъекции НМГ. Для пациентов, у которых указанные показатели превышают уровень 32,5 мк/мин и 63,5 мк/мин соответственно, требуется разработка индивидуального протокола профилактики ВТЭО.</p>
<p>Гончарова, Е.И. Диагностика нарушений в системе гемостаза при применении варфарина у больных кардиохирургического профиля / Е.И. Гончарова, Е.А. Спиридонова, А.Н. Баландина и др. // Общая</p>	<p align="center">75</p>	<p>Рутинные лабораторные методы имеют существенные ограничения в ранней диагностике нарушений в системе гемостаза. С целью профилактики осложнений у больных кардиохирургического профиля,</p>

реаниматология. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 51–59.		находящихся в периоде подбора дозы варфарина, целесообразен комплексный лабораторный мониторинг, включающий применение «локальных» и «системных» методов клинико-лабораторной оценки изменений в системе гемостаза.
Gracheva, M.A. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability inpatients with multiple myeloma / M.A. Gracheva, E.S. Urnova, E.I. Sinauridze et al. // Leukemia & Lymphoma. – 2015. – Vol. 56, № 12. – P. 3418–3425.	30	Глобальные тесты позволяют выявить гиперкоагуляцию с дальнейшим подбором доз НМГ.
Гончарова, Е.И. Оценка состояния гемостаза для прогнозирования риска послеоперационных кровотечений у кардиохирургических больных / Е.И. Гончарова, А.Н. Баландина, А.А. Тууль // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 2. – С. 167–172.	32	Только совместное использование в предоперационном периоде шкалы HAS-BLED, а в послеоперационном периоде рутинных методов оценки гемостаза, анализа показателей тромбодинамики и клинической оценки темпа отделяемого по дренажам позволяет выявить ранние изменения системы гемостаза у кардиохирургических больных для проведения адекватной послеоперационной гемостатической терапии, что представляется особенно актуальным, учитывая пожилой возраст пациентов.
Варданаян, Д.М. Контроль эффективности варфаринотерапии у больных с венозными тромбозами в хирургическом стационаре / Варданаян Д.М., Черняков А.В., Ступин В.А. и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер.: Естественные и технические науки. – 2016. – № 5. – С. 60–66.	60	Прием варфарина у пациентов с ТГВ увеличивает параметр Ttag и при МНО>2 имеет положительную корреляцию с этим параметром и может использоваться в оценке варфаринотерапии.
Сафиуллина, С.И. Персонализированный подход к коррекции нарушений системы гемостаза и тромбопрофилактике у беременных с осложненным акушерским анамнезом / Сафиуллина С.И., Вуймо Т.А., Илизарова Н.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 58–65.	58	Решение о назначении антитромботической терапии должно приниматься индивидуально под контролем параметров гемостаза с использованием ТД.
Силина, Е.В. Проблемы свертывающей	145	Учитывая высокую частоту развития

системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта / Силина Е.В., Румянцева С.А., Кабаева Е.Н. и др. // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 3. – С. 270–279.		ВТЭО у пациентов с инсультом наряду с низкой информативностью скрининговых параметров целесообразно применение метода ТД и индивидуальный подход к проведению а/к терапии.
Черняков, А.В. Современные методы контроля эффективности гепаринотерапии у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в стационаре / Черняков А.В., Баландина А.Н., Варданян, Д.М. и др. // Клиническая медицина. – 2016. – № 3. – С. 69–77.	60	Параметры ТД способны оценить степень гипокоагуляции, развивающейся на фоне гепаринотерапии вне зависимости от применяемого гепарина.
Кательницкая, О.В. Оценка функционального состояния свертывающей системы в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта / О.В. Кательницкая, О.И. Кит, Н.К. Гуськова и др. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2017. – № 4. – С. 48–57.	64	Показано, что тест тромбодинамики позволяет в послеоперационном периоде у 26,56 % больных со ЗНО желудочно-кишечного тракта на фоне стандартной антикоагулянтной профилактики оценить состояние тромботической готовности. После оперативного вмешательства выявлены высокие уровни маркеров тромбинемии и гиперкоагуляция по скорости роста фибринового сгустка. Обнаружена корреляция между уровнем фибриногена плазмы и плотностью фибринового сгустка. Следовательно, с помощью высокочувствительного глобального теста оценки системы гемостаза возможно выявить гиперкоагуляцию и оценить эффективность профилактической дозы низкомолекулярного гепарина.
Галайко, М.В. Тромбофилия и беременность / М.В. Галайко, О.В. Рыбина, М.С. Литвиненко и др. // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 409–422.	23	Тест тромбодинамики – наиболее надежный метод контроля терапии НМГ, поскольку позволяет фиксировать даже минимальные сдвиги равновесия свертывающей системы.
Ахвледиани, К.Н. Оценка эффективности антикоагулянтной терапии у беременных с острым нарушением мозгового кровообращения / К.Н. Ахвледиани, Л.С. Логутова, А.А. Травкина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 20–26.	86	Метод ТД по сравнению со стандартными методами оценки состояния гемостаза и тромбоэластометрией более чувствителен при гиперкоагуляции и может использоваться для мониторинга антикоагулянтной терапии у беременных с ОНМК.
Вагин, И.В. Использование теста тромбодинамики в комплексном	123	Использование ТД в комплексной оценке свертывающей системы в

периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных / И.В. Вагин, Г.К. Карипиди, А.Г. Барышев и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 44–49.		послеоперационном периоде у хирургических пациентов позволяет объективно оценить риски ВТЭО и провести коррекцию терапии.
Balandina, A.N. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment // A.N. Balandina, I.I. Serebriyskiy, A.V. Poletaev et al. // PLOS One. – 2018. – Vol. 13, № 6. – e0199900.	269	Результаты указывают на то, что ТД обладает высокой чувствительностью к эффектам НМГ и НФГ как после профилактических, так и терапевтических режимов и может использоваться для мониторинга уровня гепарина.
Николаев, Н.С. Сравнительный анализ лабораторных показателей гемостаза при использовании различных схем антикоагулянтной профилактики при эндопротезировании тазобедренных суставов / Н.С. Николаев, Н.П. Прищепа, Т.А. Вуймо и др. // Лабораторная служба. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 170–177.	86	При оценке лабораторных показателей гемостаза до и после оперативного вмешательства при использовании различных схем АКТ при эндопротезировании крупных суставов наиболее благоприятна профилактика дабигатраном эксилатом. При данной терапии отмечен наименьший уровень параметра плотности сгустка, а также процента пациентов с наличием спонтанного тромбообразования на 5 –е сутки после операции.
Гущин, Д.К. Оценка эффективности традиционной тромбопрофилактики у пациентов после унiventрикулярной коррекции методом «тромбодинамика» / Д.К. Гущин, А.А. Купряшов, М.М. Зеленикин // Новости сердечно-сосудистой хирургии. – 2018. – № 1. – С. 16–23.	18	При сравнении эффектов АСК и варфарина отмечено значимое угнетение параметров генерации тромбина на варфарине и практическое отсутствие влияния АСК на этот процесс. Отмечено значимое влияние гепарина на основные параметры роста фибринового сгустка
Sinauridze, E.I. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency / E.I. Sinauridze, T.A. Vuimo, I.D. Tarandovskiy et al. // Talanta. – 2018. – Vol. 180. – P. 282–291.	20	Результаты работы показывают высокую чувствительность теста ТД, который является перспективным методом оценки системы гемостаза при лечении НФГ и НМГ.
Koltsova, E.M. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery / E.M. Koltsova, A.N. Balandina, K.I. Grischuk et al. // Journal of Perinatal Medicine. – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 251–260.	97	Исследование потенциально полезно для применения ТД и ТД-4Д в мониторинге коагуляции среди пациентов с высоким риском ВТЭ, которые получают гепарин.
Попов, А.А. Эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений с использованием надропарина кальция у больных с	82	Доказан высокий риск развития тромбоэмболических осложнений при проведении лапароскопической гистерэктомии у больных с морбидным

морбидным ожирением и нормальной массой тела при выполнении лапароскопической гистерэктомии / А.А. Попов, Т.С. Будыкина, Е.А. Логинова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 51–58.		ожирением. У больных с морбидным ожирением целесообразно увеличение разовой дозы надропарина кальция с учетом индекса массы тела и двукратное введение препарата в сутки.
Борисова, Л.В. Спонтанные сгустки на фоне приема дабигатрана этексилата как фактор гиперкоагуляции при эндопротезировании тазобедренного сустава / Л.В. Борисова, С.И. Павлова, З.А. Качаева и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 1. – С. 75–79.	20	Данное исследование может служить отправной точкой для персонализации дозирования дабигатран этексилата в целях профилактики ТЭО у пациентов, имеющих исходно высокий гемокоагуляционный потенциал.
Бовт, Е.А. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 / Е.А. Бовт, В.А. Бражник, А.Ю. Буланов и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 62–73.	1210	Динамические индексы D-димеров, ТЭГ и ТД у тяжелых больных и особенно у пациентов с летальными исходами выявили наибольшую чувствительность к контролю гепаринотерапии у теста ТД, что позволяет наряду с тромбозами фиксировать гиперкоагуляционные состояния и риск кровотечений – исходы тромбгеморрагического синдрома у больных с COVID-19.
Бернс, С.А. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.Ю. Пенская и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 12–20.	33	Метод тромбодинамики характеризуется возможностью идентифицировать больных ТЭЛА с повышенным тромбогенным потенциалом на фоне антикоагулянтной терапии к концу госпитального этапа лечения. Высокая скорость образования фибринового сгустка к концу госпитального периода наблюдалась у более молодых пациентов с тромбозом главных ветвей легочной артерии и высокой легочной гипертензией.
Буланов, А.Ю. Система гемостаза у пациентов с COVID-19 при терапии гепаринами / А.Ю. Буланов, Е.Л. Буланова, И.Б. Симарова и др. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 85–93.	136	Сохраняющаяся значительная доля гиперкоагуляционных результатов (10–15%) может указывать на то, что у некоторых пациентов не достигнут достаточный антикоагулянтный эффект терапии.
Пряхин, И.С. Периоперационный мониторинг гемостаза в некардиальной хирургии / И.С. Пряхин, С.С. Мурашко, С.А. Бернс и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 3. – С. 42–49.	50	Результаты исследования показали, что данный тест потенциально может быть применен для предупреждения тромботических событий и контроля эффективности и безопасности использования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в периоперационном

		периоде.
Губкин, А.В. Особенности диагностики и лечения ДВС-синдрома у пациентов, инфицированных вирусом COVID-19 // Губкин А.В., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В. и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 90–97.	6254	Тест тромбодинамики показал высокую объективность. Он дает возможность принятия быстрых и точных медицинских решений, возможность своевременной коррекции терапии. Возможно выполнение большого количества исследований без потери их качества. Главным выводом статьи является тезис о необходимости гепаринотерапии в лечении ДВС-синдромов среднего и тяжелого течения под контролем объективных коагуляционных тестов.
Krylov, A. Role of thrombodynamics global coagulation test in improving treatment results in patients with coronavirus infection at a COVID-19 hospital / A. Krylov, T. Khorobrykh, A. Petrovskaya et al. // Georgian medical news. – 2021. –Vol. 313, № 4. – P. 72–79.	245	Подбор дозировки НМГ у пациентов с НКИ по тесту ТД достоверно улучшает прогноз течения заболевания.
Пряхин, И.С. Влияние сопутствующей патологии на систему гемостаза в периоперационном периоде при некардиальной хирургии / И.С. Пряхин, С.С. Мурашко, С.А. Бернс и др. // Лечащий врач. – 2021. – Т. 24, № 11. – С. 73–78.	80	Назначение периоперационной мост-терапии низкомолекулярными гепаринами у больных с высоким тромботическим риском достоверно ассоциировалось с увеличением трансфузии эритроцитной массы практически в 2 раза по сравнению с остальными пациентами и было связано с повышением риска геморрагических осложнений. Результаты исследования показали, что тест тромбодинамики потенциально может быть применен в дальнейших исследованиях с целью персонализации ведения пациентов в периоперационном периоде при некардиальной хирургии, а также способен прогнозировать возникновение геморрагических и тромботических осложнений.
Litvinov, R.I. Altered platelet and coagulation function in moderate-to-severe COVID-19 / R.I. Litvinov, N.G. Evtugina, A.D. Peshkova et al. // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – 16290.	225	In acute COVID-19, hemostatic disorders that were revealed by extensive blood testing correlated with clinical manifestations of the disease, despite continuous LMWH and immunosuppressive therapy. About of the patients with COVID-19 had signs of hypercoagulability and pre-thrombosis that correlated directly with the production of systemic inflammation markers and the

		severity of the disease, including fatal outcomes. The most informative indicators of hypercoagulability were the levels of fibrinogen and D-dimer; the formation of tissue factor-independent spontaneous clots and high optical density of the clot in the thrombodynamics assay. The suppressed blood clot contraction correlated directly with other signs of coagulopathy, including high D-dimer, which confirmed the pathophysiological significance of normal and impaired contraction of blood clots in COVID-19. Importantly, despite the use of LMWH, in most of the COVID-19 patients examined continuous activation of the hemostasis system persisted with a high risks of thrombotic complications that require personalized thromboprophylaxis.
Vuimo, T.S. Correction of anticoagulant therapy in patients with severe COVID-19 virus infection using a thrombodynamics coagulation assay / T.S. Vuimo, S.V. Tsarenko, E.V. Filimonova et al. // Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis. – 2022. – Vol. 28. – P. 1–10.	74	The dosing LMWH under thrombodynamics control in severe patients with COVID-19 allows for a significant reduction in thrombotic complications. Long-term hypercoagulation revealed by thrombodynamics (3 and more days) is a strong predictor of thrombosis (AUC=0.83).
Гебекова, З.А. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты / Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 544–552.	100	Все параметры теста «Тромбодинамика», выполненного на остаточной концентрации ПОАК, находились преимущественно в пределах референсных значений, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови при остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с данными о безопасности и эффективности применения ПОАК, полученных ранее с помощью других методов. Для оценки клинического значения данного метода необходимы дальнейшие исследования с учетом конечных точек.
Старцева О.Н., и соавт. Лабораторная оценка эффекта антикоагулянтной терапии: сравнительная характеристика теста тромбодинамика и определения	40	Тест тромбодинамики может служить дополнительным методом в оценке формирования ответа на введение низкомолекулярных гепаринов и в случае отсутствия возможности

<p>анти_Ха активности. Профилактическая и клиническая медицина. №2(87).2023. С.97-102.</p>		<p>определения анти-Ха активности ориентировать клинициста в отношении эффекта антикоагулянтной терапии.</p>
<p>Варавин, Н.А. Сравнительная оценка режимов профилактической антикоагулянтной терапии у раненых / Н.А. Варавин, В.В. Салухов, Е.В. Крюков и др. // Медицинский совет. – 2023. – № 13. – С. 305–311.</p>	<p>90</p>	<p>Тест ТД может использоваться в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза у раненых.</p>
<p>Салухов, В.В. Сравнение теста «тромбодинамика» с определением анти-Ха активности в оценке эффективности антикоагулянтной терапии у раненых, страдающих тромбозами глубоких вен нижних конечностей / В.В. Салухов, Е.В. Крюков, Н.А. Варавин и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 79–86.</p>	<p>30</p>	<p>Недостаточный антикоагулянтный эффект у трети раненых при стандартном применении НМГ в лечебных дозах требует разработки персонализированного подхода к титрации гепарина.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ В

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2025621571

**Мониторинг антитромботической терапии
интегральным методом тромбодинамика у пациентов
кардиологического, неврологического,
гинекологического, хирургического,
травматологического и онкологического профиля**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий (РУ)*

Автор(ы): *Старцева Ольга Николаевна (РУ)*

Заявка № 2025621093

Дата поступления **25 марта 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **07 апреля 2025 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



Приложение Г

Методические рекомендации

УДК 616.151.5

ББК 53

Исследование тромбодинамики в венозной крови – интегральный метод оценки состояния системы гемостаза: основы обеспечения контроля качества и применение в клинической практике: методические рекомендации / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России. – СПб.:2025. – 50 с.

Авторы:

О.Н. Старцева, канд.биол.наук, биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник НИО лабораторной диагностики НИЦ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» МЧС России

Н.Н. Зыбина, докт.биол.наук профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики, начальник НИО лабораторной диагностики НИЦ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» МЧС России,

Т.В. Вавилова, докт.мед.наук профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник НИО лабораторной диагностики НИЦ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» МЧС России.

Методические рекомендации подготовлены на основе изучения и обобщения опыта применения метода тромбодинамика в многопрофильном стационаре и амбулаторно-поликлиническом звене, содержат информацию о лабораторно-диагностическом методе тромбодинамика с описанием всех этапов преаналитики и обеспечения контроля качества с помощью коммерческих пулированных плазм. Даны подробные алгоритмы проведения процедур верификации и валидации с описанием основных параметров метода тромбодинамика и их интерпретации, приведены результаты применения теста в реальной клинической практике по мониторингу эффективности антитромботической терапии и состоянию тромботической готовности у пациентов.

Методические рекомендации предназначены для врачей клинической лабораторной диагностики, биологов клиничко-диагностических лабораторий и врачей клинических специальностей, а также для использования в программах подготовки кадров высшей квалификации (ординатура) по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

Рецензенты:

Вереина Наталья Константиновна – докт.мед.наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, руководитель городского отдела патологии гемостаза г. Челябинска.

Баландина Анна Николаевна – канд.биол.наук, заместитель директора по науке Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН.