

## Часть II. Чувствительность интегральных тестов к гиперкоагуляционным состояниям

В данной работе представлен обзор существующих данных относительно способности интегральных тестов, как уже введенных в клиническую практику, так и новых (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика, перфузионные камеры), оценивать риск тромбоза при различных патологиях. Мы пришли к выводу, что существующие интегральные тесты могут стать важным инструментом в диагностике гиперкоагуляции. Однако имеющийся в настоящее время недостаток стандартизации препятствует их применению: различные тесты и любые их модификации различаются по чувствительности и специфичности для каждого патологического состояния. Кроме того, даже в тех ситуациях, когда тесты могут достоверно выявлять группы пациентов с различной степенью риска тромбоза, их применение в клинической практике для принятия решений часто затруднительно, так как различия между такими группами статистически достоверны, однако диапазоны норм и пациентов значительно перекрываются.

**Ключевые слова:** интегральные тесты гемостаза, гиперкоагуляция, тромбоз, активированное частичное тромбопластиновое время, тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика, онкологические заболевания, беременность, сахарный диабет

### Part II. The sensitivity of integral tests to hypercoagulable states

In the second part we present a review of the existing data about ability of integrated tests, as already introduced in clinical practice, and the new (test of thrombin generation, thromboelastography, thrombodynamics, perfusion chamber) to assess the risk of thrombosis in different pathologies. We can conclude that the existing integrated tests can be an important tool in the diagnosis of hypercoagulation. However, lack of standardization prevents their use: various tests and modifications of each test are different in sensitivity and specificity for each pathological condition. Furthermore, even in situations where the tests can reliably identify a group of patients with different degrees of thrombosis risk, their use in clinical practice is often difficult, since the differences between these groups were statistically significant, but the normal range and patients significantly overlap.

**Key words:** global assays of hemostasis, hypercoagulation, thrombosis, activated partial thromboplastin time, thrombin generation, thromboelastography, thrombodynamics, cancer, pregnancy, diabetes mellitus

#### Введение

Природа предрасположенности индивидуума к тромбозу может быть локальной или глобальной. Локальные факторы, такие как повреждение стенки сосуда, формирование атеросклеротической бляшки или замедление тока крови, естественно, остаются за пределами возможностей функциональных лабораторных тестов на свертывание (хотя нельзя исключать возможность косвенно измерить в крови некоторые маркеры воспаления и повреждения сосудов). Другие тромботические события могут быть напрямую связаны с глобальными изменениями в составе крови. Эти систематические прокоагулянтные изменения называют гиперкоагуляцией. Когда тромбоз напрямую связан с гиперкоагуляцией, существует несколько способов ее выявить.

Один способ — определение конкретной причины гиперкоагуляции: изменение концентраций прокоагулянтных факторов и ингибиторов, факторов фибринолиза, фактора Виллебранда, наличие циркулирующих активных факторов, микровезикул (МВ). Такие исследования, без сомнения, важны, но количество возможных причин очень велико, и некоторые из них (например, пикомолярные концентрации циркулирующих факторов: XIa и тканевой фактор — TF) крайне сложны для измерений. Кроме того, отдельная информация о специфических причинах не дает представления о способности крови к свертыванию в целом, а значимость изменений отдель-

ных компонентов для полной системы может быть не очевидной, особенно когда есть несколько изменений, отклоняющих баланс системы свертывания в разные стороны.

Другой подход — использование молекулярных маркеров процесса тромбообразования: D-димеры, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбин-антитромбиновые комплексы (ТАТ), фрагменты активации протромбина F1 + 2. Эта стратегия широко используется и имеет огромную клиническую значимость, но ее главный недостаток в том, что перечисленные маркеры показывают следы уже произошедшего или идущего в настоящий момент свертывания, но не потенциал системы свертывания в ответ на активацию. В случае диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) может быть очень высокий уровень D-димеров одновременно с отсутствием способности крови свернуться в результате истощения предшественников прокоагулянтных факторов.

Возможным решением являются интегральные или глобальные тесты гемостаза [1–3], которые имитируют патофизиологические процессы с большей точностью, позволяя оценить потенциал системы гемостаза в целом. В этих тестах обычно используются низкие концентрации активаторов (тест генерации тромбина, тромбоэластография) или активаторы, локализованные на поверхности (тромбодинамика, проточные камеры). Это может делать тесты особенно

Таблица 1. Чувствительность отношения АЧТВ к различным гиперкоагуляционным состояниям

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
		Контрольная группа, среднее $\pm$ СО, если не подпунктировано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее $\pm$ СО, если не подпунктировано иначе				
ВТЭ	605; 1290 — контрольная группа	Медиана (диапазон) 1,00 (0,72–1,33)	Медиана (диапазон) 0,97 (0,75–1,41)	< 0,001	Отношение АЧТВ < 0,87 ОШ 2,4	[9]	Ретроспективное исследование
Рецидив после спонтанного ВТЭ	918 с ВТЭ; 101 — с рецидивом	0,97 $\pm$ 0,09	0,93 $\pm$ 0,09	0,001	Отношение АЧТВ < 0,95 ОР 1,79	[10]	Проспективное исследование. Тест проводился через 3 нед после прекращения антикоагулянтной терапии
Рецидив после спонтанного ВТЭ	628 с ВТЭ; 71 — с рецидивом	—	—	—	Отношение АЧТВ < 0,90 ОР 2,38 относительно отношения АЧТВ > 1,05	[11]	Проспективное исследование. Тест проводился через 3–4 нед после прекращения антикоагулянтной терапии
Сахарный диабет 2-го типа	60; 57 — контрольная группа	Медиана (диапазон) 0,93 (0,71–1,34)	Медиана (диапазон) 1,03 (0,79–1,27)	0,43	—	[19]	—

чувствительными к низким концентрациям патологических активаторов свертывания в кровотоке.

Цель настоящего обзора — систематизация существующих данных о способности интегральных тестов детектировать гиперкоагуляцию и выявлять риск тромбоза.

#### Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и международное нормализованное отношение (МНО): можно ли их отнести к интегральным тестам?

В настоящее время первичную оценку системы гемостаза проводят по тестам: АЧТВ и протромбиновое время (ПВ). В первую очередь, они чувствительны к дефицитам факторов свертывания, что обычно приводит к их удлинению. Укорочение времени свертывания наблюдается редко и часто объясняется ошибками на преаналитическом этапе (который в целом имеет большое значение в диагностике гиперкоагуляции, так как очень легко вызвать гиперкоагуляцию недостаточно аккуратным обращением с цельной кровью). Хотя в единичных работах 1970–90-х годов встречается упоминание об укорочении ПВ в состояниях с повышенным риском тромбоза [4, 5], в настоящее время применение ПВ (в стандартизированном варианте — МНО) в отношении к тромбозу обычно

ограничивается оценкой эффективности дозы антагонистов витамина К [6].

Некоторые протромботические факторы риска могут быть обнаружены по изменению АЧТВ. А. Mina и соавт. показали, что сокращение АЧТВ достоверно отражает отклонения в концентрации факторов V, VIII, XI, XII, концентрации антигена и коллагенсвязывающей активности фактора Виллебранда, содержание прокоагулянтных фосфолипидов, измеренное методом ХАСТ (Ха clotting time) [7]. Сокращение АЧТВ также коррелирует с высоким уровнем маркеров генерации тромбина и образования фибрина: фрагментами протромбина F1 + 2, ТАТ (см. выше) и D-димерами [8]. Сокращение АЧТВ является фактором риска тромбоза глубоких вен. В группе пациентов, имеющих отношение АЧТВ (отношение времени свертывания в исследуемом образце ко времени свертывания в контрольной плазме) меньше 5 процентов от распределения нормальных доноров, отношение шансов (ОШ) для тромбоза глубоких вен было 2,4 и не зависело от наследственных тромбофилий. Медиана отношения АЧТВ для группы пациентов была 0,97 (диапазон 0,75–1,41), для контрольной группы — 1,00 (диапазон: 0,72–1,33) ( $p < 0,001$ ) [9]. Проспективное исследование группы из 918 пациентов со спон-

танним венозным тромбозом показало, что отношение АЧТВ было достоверно больше у пациентов без рецидива тромбоза ( $0,97 \pm 0,09$  против  $0,93 \pm 0,09$ ;  $p < 0,001$ ). Относительный риск (ОР) рецидива у пациентов с отношением АЧТВ  $< 0,95$  был 1,7 [10]. С. Legnani и соавт. обнаружили, что риск рецидива венозного тромбоза после отмены антикоагулянтов у пациентов с отношением АЧТВ  $\leq 0,9$  более чем в 2 раза выше относительно контрольной группы (ОР 2,38) [11]. Данные о предсказательной силе АЧТВ представлены в табл. 1.

Важной модификацией метода АЧТВ является так называемый анализ формы сигнала сгустка (clot waveform analysis), в котором анализируется вся кривая изменения оптической плотности, а не только время свертывания. Такую модификацию, в отличие от обычного теста АЧТВ, однозначно относят к глобальным тестам [1–3]. В частности, появление двухфазной кривой в этом методе оказалось чувствительным и специфичным ранним признаком развития ДВС (85 % и 92 % соответственно) [12]. Двухфазная форма объясняется преципитацией С-реактивного белка (СРБ) с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПНП) при добавлении Са [13].

Таким образом, сокращение АЧТВ отражает некоторые прокоагулянтные сдвиги в плазме, в первую очередь увеличение концентраций или активности предшественников факторов свертывания. Например, в работе С. Legnani и соавт. повышенный риск рецидива венозного тромбоза исчез после корректировки ОР на концентрации факторов VIII, IX и XI, и сами концентрации факторов обладали большей предсказательной силой риска рецидива (ОР 2,38 для отношения АЧТВ  $< 0,9$ ; ОР 3,01; 3,06; 2,14 для повышенных концентраций факторов VIII, IX и XI соответственно) [11]. В то же время тромбофилические факторы риска G1691A — фактор V и G20210A — фактор II достоверно не отличались в группах с нормальным и укороченным АЧТВ [8]. На появление в крови активирующих частиц или факторов АЧТВ, по-видимому, не реагирует. Вероятно, сильная внешняя активация в АЧТВ (и еще более сильная в МНО) не позволяет увидеть более слабую активацию от исходно присутствующих в плазме тканевого фактора (ТФ), фактора XIa или MB. Путь протеина С (РС) не работает в АЧТВ, если не добавлен активированный протеин С (aPC), но даже тогда тест генерации тромбина, использующий тот же подход, оказывается более чувствительным к нарушениям в пути РС [14]. АЧТВ совсем не учитывает фибринолиз. Вероятно, по перечисленным причинам АЧТВ не имеет предсказательной силы тромботических осложнений у пациентов после операций [15, 16], травм [17], с диабетом [18, 19] и онкологическим заболеванием [20]. Данные в отношении беременности противоречивы [21, 22].

### Гиперкоагуляция и тест генерации тромбина (ТГТ)

ТГТ — один из 2 наиболее разработанных и изученных интегральных тестов гемостаза. В данном методе по скорости расщепления субстрата к тромбину рассчитывается зависимость концентрации тромбина от времени, имеющая, как правило, характерную колоколообразную форму [23]. Наиболее широко используются такие параметры кривой генерации тромбина, как эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП, площадь под кривой генерации тромбина) и пик концентрации тромбина (Pa max), их корреляция с клинической картиной показана в ряде работ. Интересно, что большая часть кривой генерации тромбина регистрируется после образования сгустка. Значение этого факта все еще является предметом обсуждения [24].

В настоящее время существует множество модификаций ТГТ, включая несколько коммерчески доступных и даже встроенных в стандартные многофункциональные коагулометры. Чаще всего для теста выбирают свободную от тромбоцитов плазму с добавлением искусственных фосфолипидов, можно также использовать богатую тромбоцитами плазму. Активируют пикомлярными концентрациями ТФ, хотя могут применяться и другие активаторы. Тест может проводиться с добавлением тромбомодулина (ТМ), активаторов РС или самого aPC для выяснения работы пути РС.

А. Tripodi и соавт. обнаружили, что пациенты с повышенной генерацией тромбина в присутствии ТМ имеют более высокий риск повторной венозной тромбоземболии (ВТЭ). ОР рецидива венозного тромбоза у пациентов с ЭТП  $> 960$  нМ·мин или Pa max  $> 193$  нМ был 3,41 или 4,57 соответственно по сравнению с теми, у которых ЭТП  $< 563$  нМ·мин или Pa max  $< 115$  нМ. ОР у пациентов с временем задержки свертывания (лаг-таймом)  $< 14,5$  мин был 3,19 по отношению к пациентам с лаг-таймом  $> 20,8$  мин [25]. Тот же результат был получен М. Besser и соавт.: после корректировки ОР на D-димер, тромбофилии, пол и получения ответа на вопрос — был ли первый тромбоз спровоцирован или нет, высокий ЭТП достоверно предсказывал рецидив с ОР 2,6 [26]. В подобном исследовании G. Hron и соавт. у пациентов без повторного ВТЭ пик генерации тромбина был ниже, чем у пациентов с рецидивом (среднее  $\pm$  стандартная ошибка,  $350 \pm 110$  против  $420 \pm 110$  соответственно;  $p < 0,001$ ) [27]. В то же время А. van Hylckama Vlieg и соавт. не обнаружили предсказательной силы риска тромбоза у ТГТ, но, возможно, это связано с использованием другой модификации ТГТ [28]. В работе R. Chaireti и соавт. ЭТП в плазме пациентов сразу после тромбоза было даже несколько ниже в группе, где тромбоз потом повторился. Если же брать кровь через 1–2 мес после отмены антикоагулянтов, ЭТП в этой группе был незначительно повышен [29].

В ряде работ показано повышенное значение ЭТП у пациентов после ишемического инсульта [30]. Повышенный пик значения богатой тромбоцитами плаз-

мы предсказывал появление ишемического инсульта у женщин и не коррелировал с ишемической болезнью сердца (ИБС) (ОР 1,04 для мужчин, 1,7 — для женщин, среднее по группам с инсультом и без не различалось) [31]. ЭТП повышен практически при любых видах тромбофилии, включая полиморфизм G20210A [32], дефицит антитромбина [33], V Leiden [34] (с добавлением аРС), дефицит протеина S [35] (с добавлением аРС), а также при приеме оральных контрацептивов (с добавлением аРС) [36] и онкологических заболеваниях [37]. В работах [38, 39] ЭТП был повышен при беременности, но в [40] ЭТП возрастал в I триместре относительно нормы и далее держался постоянным в течение всего срока беременности, в то время как маркеры активации свертывания D-димеры, F1 + 2 и ТАТ возрастали. Корреляция между параметрами ЭТП и D-димерами, F1 + 2, ТАТ, РФМК отсутствовала. Отсутствие корреляции параметров ТГТ с D-димерами, F1 + 2 наблюдали также С. Ау и соавт. [37]. У пациентов, страдающих диабетом, наблюдали достоверно повышенный пик тромбина [18, 19], вероятно, в связи с повышенным уровнем факторов II, V, VII, VIII и X и сниженным уровнем РС [18].

Показано, что есть корреляция пика ТГТ и количества МВ, особенно в постановке без добавления внешних ТФ и фосфолипидов (ФЛ) [19]. А. Ollivier и соавт. выявили, что лаг-тайм ТГТ в рекальцифицированной плазме является чувствительным параметром для внешнего ТФ, в то время как пик ТГТ сильно зависит от концентрации ФЛ и слабо — от концентрации ТФ. Аналогичный результат в плазме больных раком был получен в работе F. Debaugnies и соавт. [41]. Лаг-тайм ТГТ в рекальцифицированной плазме достоверно сокращался при стимуляции крови липополисахаридами [42].

Таким образом, в зависимости от постановки ТГТ оказывается чувствительным к разным факторам гиперкоагуляции: к уровню факторов II, V, Fg, АТ-III при высокой концентрации ТФ (13,6 pM); к факторам XII, Fg, АТ-III, свободному TFPI [43], а также факторам VIII и IX [44] при низкой (1 pM); при добавлении ТМ или активатора РС — к нарушениям в пути РС [45]; при добавлении только ФЛ — к циркулирующему ТФ и другим активным факторам; при активации только ТФ — к липидам, присутствующим в плазме. Снижение концентрации активатора увеличивает чувствительность теста, но увеличивает и разбросы между донорами. Разница между группами с повышенным риском тромбоза и без в большинстве рассмотренных работ достоверна (табл. 2), но стандартные ошибки в подавляющем большинстве случаев пересекаются, что затрудняет перенос таких результатов в клинические рекомендации. Недостаток стандартизации также ограничивает применение теста, хотя в этом направлении достигнуты существенные успехи [1].

За пределами данного метода остается оценка функции фибринолиза и вклада клеток крови. Хотя

появилась работа по генерации тромбина в цельной крови, данные о ее применимости для клинических исследований пока отсутствуют [46]; также есть попытки одновременно наблюдать за динамикой тромбина и плазмينا.

### Оценка риска тромбоза с помощью тромбоэластографии (ТЭГ)

Наиболее прямой способ характеризовать образование сгустка — по реометрии, имеющей дополнительные преимущества независимости от оптических характеристик и легкости применения к цельной крови. Существует ряд реологических подходов, из них наиболее изученный — ТЭГ. Это самый ранний тест гемостаза, в котором оценивают формирование сгустка в цельной крови, используя вынужденную колебательную реометрию.

ТЭГ нашла широкое применение в оценке состояния свертывания у пациентов, подвергшихся операции, как альтернатива АЧТВ и МНО, не чувствительным к гиперкоагуляции в послеоперационный период [15, 47]. Доскональное исследование работ с 1980 по 2008 г. о возможности ТЭГ предсказывать тромбоцические осложнения после операций было проведено Y. Dai и соавт. [48]. В большинстве проанализированных исследований делали заключение об эффективности ТЭГ. Однако чувствительность и специфичность в разных исследованиях варьировали от 0 до 100 % и от 62 до 92 % соответственно. ОШ варьировало от 1,5 до 27,7 [48]. Разнородность данных не позволила провести метаанализ. Несколько более поздних работ подтверждают предсказательную силу параметра максимальной амплитуды (МА): МА либо G (жесткость сгустка = 5,000 МА/100 — МА) у пациентов после операций является независимым фактором риска повторного ишемического инсульта (ОШ 1,192;  $p = 0,022$ ) [49], а также других тромбоцических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [50, 51]. Подобные данные имеются для аналога ТЭГ — ROTEM [47]. Параметр МА в основном определяется функцией тромбоцитов и концентрацией фибриногена [52], что объясняет отсутствие корреляции МА с АЧТВ и МНО [49].

ТЭГ показывала гиперкоагуляцию у пациентов с раком предстательной железы, наиболее сильную в группе на стадии рака с метастазами. В этой группе также наблюдали повышенное количество ТФ, содержащих МВ. У 7 из 22 пациентов с гиперкоагуляционной ТЭГ возникли тромбоцические осложнения, в то время как АЧТВ и МНО показывали норму [20]. ТЭГ также обнаруживала гиперкоагуляционное состояние у пациентов с раком молочной железы и колоректальным раком [53], опухолями желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и другими опухолями [54], у пациентов после тромбоза глубоких вен (ТГВ) [55], но только не после церебрального венозного тромбоза [56]. ТЭГ была повышена только у 57 % пациентов

Таблица 2. Чувствительность ТГТ к различным гиперкоагуляционным состояниям

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозировки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе				
Рецидив после спонтанного ВТЭ	254 с ВТЭ; 34 – с рецидивом	1 пМ ТФ; 1 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ·мин 1502 $\pm$ 446	ЭТП, нМ·мин 1361 $\pm$ 499	0,122	1 тертиль по сравнению с 3 ОР 2,54	[25]	Проспективное исследование. Тест проводился через 1 мес после прекращения антикоагулянтной терапии
			Па max, нМ 232 $\pm$ 82	Па max, нМ 187 $\pm$ 89	0,005	ОР 3,09		
			Тлаг, мин 12 $\pm$ 6	Тлаг, мин 13 $\pm$ 5	0,319	ОР 2,29		
	–	1 пМ ТФ; 1 мкМ ФЛ, 4 нМ ТМ	ЭТП, нМ·мин 986 $\pm$ 422	ЭТП, нМ·мин 763 $\pm$ 468	0,009	ОР 3,35	[25]	–
			Па max, нМ 201 $\pm$ 75	Па max, нМ 148 $\pm$ 88	< 0,001	ОР 4,49		
			Тлаг, мин 17 $\pm$ 7	Тлаг, мин 19 $\pm$ 10	0,174	ОР 2,39		
Рецидив спонтанного ВТЭ	188 с ВТЭ; 29 – с рецидивом	5 пМ ТФ; 4 мкМ ФЛ	–	–	–	ЭТП > 50 процентов Тлей ОР 2,9	[26]	Проспективное исследование. Тест проводился через 2–3 мес после прекращения антикоагулянтной терапии
			–	–	–	Недостоверная разница рисков		
Рецидив после спонтанного ВТЭ	914 с ВТЭ; 100 – с рецидивом	72 пМ ТФ; 3,2 мкМ ФЛ	Па max, нМ 349 $\pm$ 108	Па max, нМ 419 $\pm$ 110	< 0,001	Па max > 400 нМ ОР = 2,5	[27]	Проспективное исследование. Тест проводился после прекращения антикоагулянтной терапии



Продолжение табл. 2

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозировки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе				
Первый и повторный ВТЭ	187 со спонтанным ВТЭ; 404 – контрольная группа	1/6 разведенная плазма 2,5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ; 1,2 нМ ТМ	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1641 (1607–1676)	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1695 (1639–1750)	–	ЭТП > 90-го перцентиля распределения контрольной группы ОР ВТЭ 1,7	[27]	Тест проводился через 3 мес после прекращения антикоагулянтной терапии
	173 с первым спонтанным ВТЭ; 404 – контрольная группа	–	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1641 (1607–1676)	Средний ЭТП (95 % ДИ), нМ-мин 1649 (1595–1703)	–	–	[28]	–
	59 с рецидивом ВТЭ	–	–	–	–	ОР рецидива 1,1	[28]	–
Рецидив после спонтанного ВТЭ	105 с первым ВТЭ; 40 – с рецидивом	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ-мин 1671 $\pm$ 514 Па max, нМ 302 $\pm$ 91 Паг, мин 7,2 $\pm$ 2,2	ЭТП, нМ-мин 1491 $\pm$ 536 Па max, нМ 261 $\pm$ 125 Паг, мин 8,7 $\pm$ 5	0,111 0,058 < 0,001	–	[29]	Проспективное исследование. Анализ проводился после первого тромбоза
	42; 408 – контрольная группа	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	Среднее геометрическое ЭТП (диапазон квартиля), нМ-мин 1755 (1620–1940) Па max, нМ 327,0 (304,9–357,8)	Среднее геометрическое ЭТП (диапазон квартиля), нМ-мин 1720 (1572–1978) Па max, нМ 330,2 (301,8–361,4)	–	ОР = 0,88/СО	[31]	Проспективное исследование
	45; 666 – контрольная группа	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ-мин 1755 (1604–1940) Па max, нМ 333,6 (311,0–372,4)	ЭТП, нМ-мин 1863 (1636–1998) Па max, нМ 357,8 (320,5–391,5)	–	ОР = 1,55/СО ОР = 1,71/СО	[31]	Проспективное исследование
Острый коронарный синдром	186; 1000 – контрольная группа	5 пМ ТГ; 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ-мин 1765 (1620–1940) Па max, нМ 333,0 (308,0–365,0)	ЭТП, нМ-мин 1772 (1604–1939) Па max, нМ 330,3 (301,9–357,8)	–	ОР = 1,09/СО ОР = 1,02/СО Па max	[31]	Проспективное исследование

Продолжение табл. 2

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозировки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии	
			Контрольная группа, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе					
Мутация протромбина G20210A	148 гетерозиготы; 111 – контрольная группа	6,8 пМ ТГ, 30 мкМ ФЛ	Медиана ЭТП (диапазон квартиля), нМ·мин 1053 (946–1171)	Медиана ЭТП (диапазон квартиля), нМ·мин 1358 (1190–1492)	Носители по отношению к контрольной группе < 0,001	–	[32]	–	
	Па max, нМ 292 (267–330)		Па max, нМ 349 (307–385)	< 0,001					
			Плаг, мин 2,54 (2,46–2,84)	Плаг, мин 2,74 (2,46–3,04)	0,268				
	3 гомозиготы		–	ЭТП, нМ·мин 1661 (1451–1976)	–	[32]	–		
			Па max, нМ 466 (446–470)						
				Плаг, мин 3,06 (2,14–5,08)					
Наследственный дефицит АТ-III	18 Type I–PIRS/PE; 9 – контрольная группа	5 пМ ТГ, 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ·мин 2200 $\pm$ 320	ЭТП, нМ·мин 3366 $\pm$ 668	Достоверно отличались только ЭТП пациентов с Type I–PIRS/PE и контрольной группы	–	[33]	–	
	Па max, нМ 377,3 $\pm$ 49,1		Па max, нМ 493,4 $\pm$ 75,0						
	–		ЭТП, нМ·мин 2142 $\pm$ 464						
			Па max, нМ 427,2 $\pm$ 98,3						
8 – Cambridge II гетерозиготы			–	ЭТП, нМ·мин 2211 $\pm$ 268					
				Па max, нМ 391,4 $\pm$ 46,8					
ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями	1033 с онкологическими заболеваниями; 77 случаев ВТЭ	71,6 пМ ТГ, 3,2 мкМ ФЛ	Медиана (25–75 процентилей) ЭТП, нМ·мин 4386 (3804–4890)	Медиана (25–75 процентилей) ЭТП, нМ·мин 4475 (4087–4915)	0,197	Па max > 611 нМ (75 процентилей) OR = 2,1	[37]	Перспективное исследование.	
	Па max, нМ 499 (360–603)		Па max, нМ 556 (432–677)	0,014					

Продолжение табл. 2

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозировки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее $\pm$ СО, если не подписано иначе				
Сахарный диабет 2-го типа	52; 60 – контрольная группа	1 пМ ТФ, 1 мкМ ФЛ	Медиана (диапазон) ЭТП, нМ·мин 1844 (1317–2592)	Медиана (диапазон) ЭТП, нМ·мин 1835 (1213–2656)	0,96	–	[19]	–
			Па max, нМ 264 (97–432)	Па max, нМ 303 (207–434)	< 0,001	–		
			Плаг, мин 7,8 (4,7–18,4)	Плаг, мин 5,9 (4,5–11,5)	< 0,001	–		
		1 пМ ТФ, 1 мкМ ФЛ, 4 нМ ТМ	ЭТП, нМ·мин 1301 (535–2381)	ЭТП, нМ·мин 1497 (1061–2418)	0,003	–	[19]	–
			Па max, нМ 256 (79–433)	Па max, нМ 297 (216–427)	0,001	–		
			Плаг, мин 10,4 (6,3–25,8)	Плаг, мин 7,8 (5,6–13,6)	< 0,001	–		
Сахарный диабет	43; 60 – контрольная группа	Только Са	ЭТП, нМ·мин 1678 (539–2231)	ЭТП, нМ·мин 1781 (288–2598)	0,05	–	[19]	–
			Па max, нМ 151 (41–289)	Па max, нМ 202 (128–350)	< 0,001	–		
			Плаг, мин 12,6 (7,0–29,5)	Плаг, мин 10,8 (7,2–16,1)	< 0,001	–		
		5 пМ ТФ, 4 мкМ ФЛ	ЭТП, нМ·мин 1566,4 $\pm$ 240,7	ЭТП, нМ·мин 1876,5 $\pm$ 390,0	< 0,001	–	[18]	–
			Па max, нМ 252,8 $\pm$ 44,6	Па max, нМ 308,9 $\pm$ 39,5	< 0,001	–		
			Плаг, мин 4,15 $\pm$ 0,74	Плаг, мин 3,59 $\pm$ 0,62	< 0,001	–		



Окончание табл. 2

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Активатор генерации тромбина и дозировки относительно базовой постановки	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии		
			Контрольная группа, среднее ± СО, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее ± СО, если не подписано иначе						
Нормальная беременность	19 здоровых беременных; 10 – контрольная группа	5 пМ ТГФ, 20 мкМ ФЛ, 0,1 мг/мл СТИ	ЭТП, нМ·мин 1553 ± 567	До беременности, ЭТП, нМ·мин 1162 ± 446	Достоверная разница ЭТП до и во время ранней/поздней беременности $p < 0,001$	–	[38]	–		
				Па тах, нМ 81 ± 41						
				Ранняя беременность, ЭТП, нМ·мин 2157 ± 466						
			Па тах, нМ 219 ± 117							
			Поздняя беременность, ЭТП, нМ·мин 2410 ± 543							
	I триместр ( $n = 36$ )	5 пМ ТГФ, 4 мкМ ФЛ	ЭТП в нормальной пулированной плазме достоверно ниже, чем у беременных. Точное значение параметров не приведено	ЭТП, нМ·мин 2123 ± 335	Нет достоверной разницы между триместрами	–	[40]	–		
				Па тах, нМ 366 ± 43						
				ЭТП, нМ·мин 2067 ± 326						
	II триместр ( $n = 42$ )			Па тах, нМ 374 ± 42						
				ЭТП, нМ·мин 1915 ± 261						
	III триместр ( $n = 23$ )			Па тах, нМ 336 ± 49						

Таблица 3. Чувствительность ТЭГ к различным гиперкоагуляционным состояниям

Причина гиперкоагуляции	Число пациентов	Версия ТЭГ	Диапазон значений		Достоверность	Предсказательная сила	Ссылка	Комментарии
			Контрольная группа, среднее $\pm$ CO, если не подписано иначе	Группа с гиперкоагуляцией, среднее $\pm$ CO, если не подписано иначе				
Острый ишемический инсульт	93 неблагоприятных исхода в течение года, оцененные по шкале Rankin; 91 благоприятный исход	Цитратная плазма смешивалась с каолином и помещалась в ковету с гепариновой	Среднее $\pm$ ошибка среднего МА, мм 63,2 $\pm$ 0,5	Среднее $\pm$ ошибка среднего МА, мм 66,1 $\pm$ 0,6	< 0,001	Предсказание неблагоприятного исхода по верхнему тертилю МА ОШ 1,192	[49]	Проспективное исследование
	240 пациентов после различных операций, 10 тромботических осложнений	Цельная кровь в течение 4 мин после забора активировалась цеолитом	МА 66 $\pm$ 9	МА 71 $\pm$ 9	—	—	[51]	Проспективное исследование. ТЭГ проводилась сразу после операции
Постоперационные тромботические осложнения	6 инфарктов миокарда		МА 66 $\pm$ 9	МА 74 $\pm$ 5	—	ОШ 1,16		
	152 пациента в критическом состоянии из хирургического отделения интенсивной терапии; 16 тромботических осложнений	Быстрая ТЭГ (r-TEG) на цельной крови, активированной каолином, человеческим рекомбинантным TF, с добавлением ФЛ	—	—	—	G > 12,4 дин/см ОШ 1,25	[50]	—
Нормальная беременность	65/65	Рекальцифицированная цитратная плазма	R, мин 7,8 $\pm$ 2,5	R, мин 6,1 $\pm$ 1,8	< 0,001	—	[59]	—
			K, мин 2,7 $\pm$ 2,3	K, мин 1,4 $\pm$ 0,5				
			Alfa, град. 57,7 $\pm$ 11,6	Alfa, град. 70,6 $\pm$ 6,5				
			MA, мм 61 $\pm$ 5,9	MA, мм 71 $\pm$ 3,8				
			Ly 30, % 0,8 $\pm$ 1,7	Ly 30, % 0,3 $\pm$ 0,7				

с тромбофилией [57]. Отсутствие чувствительности ТЭГ к тромбофилиям подтверждалось также в других работах [56, 58]. ТЭГ выявляет гиперкоагуляцию при беременности, увеличивающуюся в течение всего срока [59–61] по параметрам R, K,  $\alpha$ , MA.

Подобно ТГТ, ТЭГ выявляет гиперкоагуляцию в группах пациентов с известным повышенным риском тромбоза и в группах пациентов с клинически подтвержденным тромбозом. Область чувствительности ТЭГ отличается от ТГТ: например, ТЭГ лучше работает при беременности, но хуже — при тромбофилии. Более широкое применение метода ограничивают те же недостатки: разброс между параметрами ТЭГ для доноров даже больше, чем в ТГТ, что приводит к малому различию в рисках (табл. 3). Также требуется дальнейшая стандартизация.

### Новые тесты

Существует несколько новых, пока не имеющих активного применения в клинической практике интегральных тестов гемостаза, которые кажутся перспективными, так как учитывают аспекты свертывания, отсутствующие в рассмотренных ранее методах. Некоторые из них представляют собой модификации уже существующих методов (например, существует множество реологических подходов кроме ТЭГ [62]), в то время как другие используют совершенно новые принципы. Ниже мы обсудим методы, для которых имеются данные о способности выявлять гиперкоагуляцию.

### Генерация тромбина и плазмينا

Существует несколько вариаций метода одновременной регистрации тромбина и плазмينا [63–65]. Усиленное свертывание и подавленный фибринолиз выявлены методом суммарного гемостатического потенциала (overall hemostasis potential) у пациентов, страдающих диабетом с микроциркуляторными осложнениями, у больных с преэклампсией, пожилых женщин с коронарной болезнью сердца [63]. Хотя данные пока очень скудные, метод кажется интересным, так как это единственная альтернатива ТЭГ для оценки функции фибринолиза.

### Тромбодинамика

Новая стратегия исследования системы свертывания предложена в отечественном тесте тромбодинамики, созданном как исследовательский инструмент почти 20 лет назад и ставшем коммерчески доступным в 2012 г. В данном методе по сигналу светорассеяния детектируется распространение в пространстве свертывания, активированного от иммобилизованного на поверхности TF [66]. Существует вариант метода, в котором можно регистрировать зависимость тромбина от времени и расстояния от активатора параллельно с фибрином [67].

Основная идея метода заключается в том, чтобы учесть пространственную неоднородность свертыва-

ния крови; другими словами, активация свертывания и его распространение происходят в пространственно разделенных регионах [68]. Так же как при свертывании *in vivo* в ране, TF локализован на поверхности, а сгусток растет за счет активации и диффузии факторов свертывания [69]. Важно отметить, что разделение фазы активации и распространения делает тест особенно чувствительным к присутствию активаторов свертывания в плазме, таких как циркулирующий TF [69] или фактор XIa [70]. Скорость роста сгустка отражает общий прокоагулянтный потенциал, а образование независимых от активатора спонтанных центров свертывания показывает наличие МВ и долгоживущих факторов свертывания [70]. Преаналитическая стандартизация данного теста недавно стала доступной [71].

Эти биохимические находки недавно были подтверждены в нескольких поисковых исследованиях. Состояние гиперкоагуляции, выявленное в тесте тромбодинамики у пациентов с сепсисом, подтвердилось в дальнейшем повышением уровня D-димеров и случаями развития тромбозов [72]. Спонтанное свертывание и увеличение скорости роста сгустка наблюдались у пациентов с известным риском тромбоза, страдающих лимфомами, лимфогранулематозом, тромбофилией, гемолитической анемией, острым лейкозом, инфарктом миокарда [70]; то же самое получено в подробном исследовании множественной миеломы [73]. В исследовании клинического случая была показана возможность обнаружения состояния гиперкоагуляции с использованием теста тромбодинамики при  $\beta$ -талассемии [74]; тромбоз воротной вены развился через несколько недель после того, как у пациента было выявлено ускорение роста сгустка. В некоторых из упомянутых работ проводилось сравнение результатов тромбодинамики с ТГТ и ТЭГ, которые не обнаружили гиперкоагуляции в большинстве случаев.

Таким образом, тест тромбодинамики имеет хорошие перспективы как инструмент выявления гиперкоагуляции и оценки тромботического риска, но необходимы дополнительные клинические исследования для установления надежной связи результатов теста и риска тромбоза.

### Проточные камеры

Образование тромбоцитарно-фибринового тромба в проточных камерах, наблюдаемое при помощи микроскопии, является потенциально «окончательным» интегральным тестом, способным одновременно оценивать функционирование тромбоцитов (включая адгезию, агрегацию и прокоагулянтную активность) и системы свертывания. Такие приборы в настоящее время активно разрабатываются и используются в разных приложениях (см. недавний обзор [75]). Обзор этой быстро развивающейся области находится за рамками данной статьи. Следует отметить, что есть публикации о способности проточных

**Таблица 4.** Эффективность применения интегральных тестов, прошедших значительное количество клинических испытаний, при конкретных патологиях (по данным, рассмотренным в статье)

Причины гиперкоагуляции	АЧТВ	ТГТ	ТЭГ
Рецидив ВТЭ	+	+	—
Онкологические заболевания	-	+	+
Беременность	+ / —	+ / —	+
Прием оральных контрацептивов	—	+ (с добавлением аРС)	—
Сахарный диабет	-	+	—
ДВС	+ (в варианте с lot waveform analysis)	+	—
Постоперационные тромботические осложнения	-	—	+
Ишемический инсульт	—	+ (в богатой тромбоцитами плазме)	+

камер выявлять гиперкоагуляционные изменения в крови [76–78]. Однако клинических исследований крайне мало и метод крайне слабо стандартизован [79]. Хотя из теоретических представлений проточные камеры имеют большой потенциал, пройдет еще немало времени до того, как они войдут в клиническую практику.

### Заключение

Первый вывод данного анализа: интегральные тесты в значительной степени способны выявлять гиперкоагуляцию. По сравнению с АЧТВ и МНО чувствительность новых интегральных тестов определенно выше и охватывает больший круг патологий и причин гиперкоагуляции. Скорее всего это объясняется тем, что новые тесты используют меньшие концентрации активаторов, не скрывающие эффект циркулирующих прокоагулянтных факторов или частиц (или активация и распространение свертывания пространственно разнесены).

Однако существуют серьезные проблемы, осложняющие использование интегральных тестов для оценки риска тромбоза. Наиболее важная заключается в том, что вывод о чувствительности теста, как правило, достигается только при рассмотрении больших групп. Стандартные ошибки велики, и разница в средних величинах показателей тестов становится достоверной за счет набора большой статистики (см. табл. 1–3). Другими словами, если мы пытаемся определить границы и отнести пациентов к группам с разным риском тромбоза исходя из результатов теста, разница степени риска между этими группами

в основном невелика. Достаточна ли эта разница, чтобы влиять на решения в клинической практике, неясно. Некоторые новые тесты показали высокую чувствительность, но возможность их применения в клинике требует проверки.

Другая проблема — недостаток стандартизации. Существует множество вариантов каждого теста, в клинических исследованиях часто используют разные подходы, а чувствительность тестов сильно зависит от выбранного протокола. Поэтому может быть сложно воспроизвести и интерпретировать результаты, полученные в перечисленных в данной статье работах. Усилия по стандартизации некоторых наиболее разработанных интегральных тестов (таких как ТГТ [80–82]) позволяют надеяться, что эта проблема может быть решена и интегральные тесты найдут более широкое практическое применение.

На основании рассмотренных работ авторы собрали в табл. 4 свои выводы об эффективности применения интегральных тестов, прошедших многочисленные клинические испытания при различных патологиях.

### Благодарность

Мы глубоко признательны Ирине Марченко за организационную и техническую помощь при работе с рукописью. Работа авторов поддержана грантом Президента РФ для молодых ученых МД-6347.2015.4, грантами РФФИ 14-04-00670 и 15-54-45036, а также грантом по Программе фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Brummel-Ziedins K.E., Wölberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014;21:395–403.
2. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M. et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia* 2012;18(4):81–8.
3. van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res* 2012;129:681–7.
4. Miller S.P., Sanchez-Avalos J., Stefanski T., Zuckerman L. Coagulation disorders in cancer. I. Clinical and laboratory studies. *Cancer* 1967;20:1452–65.
5. Gordon E.M., Ratnoff O.D., Jones P.K. The role of augmented Hageman factor (factor XII) titers in the cold-promoted activation of factor VII and spontaneous shortening of the prothrombin time in women using oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1982;99:363–9.
6. Levy J.H., Szlam F., Wölberg A.S., Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med* 2014;34:453–77.
7. Mina A., Favaloro E.J., Mohammed S., Koutts J. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:152–7.
8. Ten Boekel E., Bartels P. Abnormally short activated partial thromboplastin times are related to elevated plasma levels of TAT, F1+2, D-dimer and FVIII:C. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:137–42.
9. Tripodi A., Chantarangkul V., Martinelli I. et al. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104:3631–4.
10. Hron G., Eichinger S., Weltermann A. et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006;4:752–6.
11. Legnani C., Mattarozzi S., Cini M. et al. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol* 2006;134:227–32.
12. Hussain N., Hodson D., Marcus R. et al. The biphasic transmittance waveform: an early marker of sepsis in patients with neutropenia. *Thromb Haemost* 2008;100:146–8.
13. Toh C.H., Samis J., Downey C. et al. Biphasic transmittance waveform in the APTT coagulation assay is due to the formation of a Ca(++)-dependent complex of C-reactive protein with very-low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2002;100:2522–9.
14. Curvers J., Thomassen M.C., Nicolaes G.A. et al. Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional tests. *Br J Haematol* 1999;105:88–94.
15. Park M.S., Martini W.Z., Dubick M.A. et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67:266–75.
16. Schreiber M.A., Differding J., Thorborg P. et al. Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma* 2005;58:475–80.
17. Kaufmann C.R., Dwyer K.M., Crews J.D. et al. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997;42:716–20.
18. Kim H.K., Kim J.E., Park S.H. et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *J Diabetes Complications* 2014;28:365–9.
19. Tripodi A., Branchi A., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:165–72.
20. Toukh M., Siemens D.R., Black A. et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res* 2014;133:88–95.
21. Hammerova L., Chabada J., Drobný J., Batorova A. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. *Bratisl Lek Listy* 2014;115:140–4.
22. Othman M., Falcon B.J., Kadir R. Global hemostasis in pregnancy: are we using thromboelastography to its full potential? *Semin Thromb Hemost* 2010;36:738–46.
23. Hemker H.C., Wielders S., Kessels H., Beguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* 1993;70:617–24.
24. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003;1:1504–14.
25. Tripodi A., Legnani C., Chantarangkul V. et al. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:1327–33.
26. Besser M., Baglin C., Luddington R. et al. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1720–5.
27. Hron G., Kollars M., Binder B.R. et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397–402.
28. van Hylckama Vlieg A., Christiansen S.C., Luddington R. et al. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. *Br J Haematol* 2007;138:769–74.
29. Chaireti R., Jennersjo C., Lindahl T.L. Is thrombin generation at the time of an acute thromboembolic episode a predictor of recurrence? The Linköping Study on Thrombosis (LIST) – a 7-year follow-up. *Thromb Res* 2013;131:135–9.
30. Faber C.G., Lodder J., Kessels F., Troost J. Thrombin generation in platelet-rich plasma as a tool for the detection of hypercoagulability in young stroke patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:52–8.
31. Carcaillon L., Alhenc-Gelas M., Bejot Y. et al. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1445–51.
32. Castoldi E., Simioni P., Tormene D. et al. Differential effects of high prothrombin levels on thrombin generation depending on the cause of the hyperprothrombinemia. *J Thromb Haemost* 2007;5:971–9.
33. Alhenc-Gelas M., Canonico M., Picard V. Influence of natural SERPINC1 mutations on ex vivo thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2010;8:845–8.
34. Simioni P., Castoldi E., Lunghi B. et al. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency. *Blood* 2005;106:2363–5.
35. Castoldi E., Maurissen L.F., Tormene D. et al. Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. *Haematologica* 2010;95:1563–71.
36. Tchaikovski S.N., van Vliet H.A., Thomassen M.C. et al. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2007;98:1350–6.
37. Ay C., Dunkler D., Simanek R. et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2099–103.
38. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:131–6.
39. Rosenkranz A., Hiden M., Leschnik B. et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost* 2008;99:331–7.



40. Joly B., Barbay V., Borg J.Y., Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thromb Res* 2013;132:386–91.
41. Debaugnies F., Azerad M.A., Noubouossie D. et al. Evaluation of the procoagulant activity in the plasma of cancer patients using a thrombin generation assay. *Thromb Res* 2010;126:531–5.
42. Ollivier V., Wang J., Manly D. et al. Detection of endogenous tissue factor levels in plasma using the calibrated automated thrombogram assay. *Thromb Res* 2010;125:90–6.
43. Dielis A.W., Castoldi E., Spronk H.M. et al. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost* 2008;6:125–31.
44. van Veen J.J., Gatt A., Cooper P.C. et al. Corn trypsin inhibitor in fluorogenic thrombin-generation measurements is only necessary at low tissue factor concentrations and influences the relationship between factor VIII coagulant activity and thrombogram parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:183–9.
45. Dargaud Y., Trzeciak M.C., Bordet J.C. et al. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thromb Haemost* 2006;96:562–7.
46. Ninivaggi M., Apitz-Castro R., Dargaud Y. et al. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clin Chem* 2012;58:1252–9.
47. Hincker A., Feit J., Sladen R.N., Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care* 2014;18:549.
48. Dai Y., Lee A., Critchley L.A., White P.F. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2009;108:734–42.
49. Yao X., Dong Q., Song Y. et al. Thrombelastography Maximal Clot Strength Could Predict One-Year Functional Outcome in Patients with Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:182–90.
50. Kashuk J.L., Moore E.E., Sabel A. et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009;146:764–72.
51. McCrath D.J., Cerboni E., Frumento R.J. et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction. *Anesth Analg* 2005;100:1576–83.
52. Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J. et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888–96.
53. Francis J.L., Francis D.A., Gunathilagan G.J. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thromb Res* 1994;74:335–46.
54. Akay O.M., Ustuner Z., Canturk Z. et al. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med Oncol* 2009;26:358–64.
55. Spiezia L., Marchioro P., Radu C. et al. Whole blood coagulation assessment using rotation thrombelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:355–60.
56. Koopman K., Uyttenboogaart M., Hendriks H.G. et al. Thromboelastography in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 2009;124:185–8.
57. O'Donnell J., Riddell A., Owens D. et al. Role of the Thrombelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:207–11.
58. Miall F.M., Deol P.S., Barnes T.A. et al. Coagulation status and complications of pregnancy. *Thromb Res* 2005;115:461–7.
59. Della Rocca G., Dogareschi T., Cecconet T. et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thrombelastography with citrated non activated samples. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1357–64.
60. Sharma S.K., Philip J., Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg* 1997;85:94–8.
61. Steer P.L., Krantz H.B. Thromboelastography and Sonoclot analysis in the healthy parturient. *J Clin Anesth* 1993;5:419–24.
62. Evans P.A., Hawkins K., Lawrence M. et al. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies. *Med Eng Phys* 2008;30:671–9.
63. Antovic A. The overall hemostasis potential: a laboratory tool for the investigation of global hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:772–9.
64. Matsumoto T., Nogami K., Shima M. Simultaneous measurement of thrombin and plasmin generation to assess the interplay between coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2013;110:761–8.
65. Simpson M.L., Goldenberg N.A., Jacobson L.J. et al. Simultaneous thrombin and plasmin generation capacities in normal and abnormal states of coagulation and fibrinolysis in children and adults. *Thromb Res* 2011;127:317–23.
66. Fadeeva O.A., Pantelev M.A., Karamzin S.S. et al. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates *in vitro* blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Mosc)* 2010;75:734–43.
67. Dashkevich N.M., Ovanesov M.V., Balandina A.N. et al. Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave. *Biophys J* 2012;103:2233–40.
68. Ovanesov M.V., Ananyeva N.M., Pantelev M.A. et al. Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate. *J Thromb Haemost* 2005;3:321–31.
69. Pantelev M.A., Ovanesov M.V., Kireev D.A. et al. Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively. *Biophys J* 2006;90:1489–500.
70. Lipets E., Vlasova O., Urnova E. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014;9:e87692.
71. Dashkevich N.M., Vuimo T.A., Ovsepyan R.A. et al. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay. *Thromb Res* 2014;133:472–6.
72. Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N. et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:498–507.
73. Urnova E.S., Pokrovskaya O.S., Gracheva M.A. et al. [Hypercoagulation syndrome in multiple myeloma]. *Ter Arkh* 2014;86:73–9.
74. Seregina E.A., Nikulina O.F., Tsvetaeva N.V. et al. Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with beta-thalassemia. *Int J Hematol* 2014;99:588–96.
75. Westein E., de Witt S., Lamers M. et al. Monitoring *in vitro* thrombus formation with novel microfluidic devices. *Platelets* 2012;23:501–9.
76. Gorog D.A., Kovacs I.B. Thrombotic status analyser. Measurement of platelet-rich thrombus formation and lysis in native blood. *Thromb Haemost* 1995;73:514–20.
77. Shechter M., Merz C.N., Paul-Labrador M.J., Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:300–7.
78. Suades R., Padro T., Vilahur G., Badimon L. Circulating and platelet-derived microparticles in human blood enhance thrombosis on atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost* 2012;108:1208–19.
79. Roest M., Reininger A., Zwaginga J.J. Flow chamber-based assays to measure thrombus formation *in vitro*: requirements for standardization. *J Thromb Haemost* 2011;9:2322–4.
80. Dargaud Y., Wolberg A.S., Luddington R. et al. Evaluation of a standardized protocol for thrombin generation measurement using the calibrated automated thrombogram: an international multicentre study. *Thromb Res* 2012;130:929–34.
81. Loeffen R., Kleinegris M.C., Loubele S.T. et al. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *J Thromb Haemost* 2012;10:2544–54.
82. Woodle S.A., Shibeko A.M., Lee T.K., Ovanesov M.V. Determining the impact of instrument variation and automated software algorithms on the TGT in hemophilia and normalized plasma. *Thromb Res* 2013;132:374–80.