

И.И. Тютрин<sup>1</sup>, В.В. Удут<sup>2</sup>, В.Ф. Клименкова<sup>3</sup>

## Функциональное состояние системы гемостаза беременных, по данным «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии

<sup>1</sup> — ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> — ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3

<sup>3</sup> — ОГАУЗ Областной перинатальный центр, Томск, 634063, ул. Ивана Черных, 96/1

В работе на клинических данных, с использованием «глобального» теста низкочастотной пьезотромбоэластографии исследован гемостатический потенциал цельной крови условно здоровых и беременных женщин (39—40 недель). Выявлены три типа («гипо-», «нормо-» и «гиперкоагуляционный») гемостатического потенциала в состоянии физиологического оптимума. Показано, что при формировании синдрома общей циркуляторной адаптации организма к беременности и родам имеет место активация тромбинообразования и компенсаторное усиление суммарной противосвертывающей активности. Продемонстрировано, что лишь оперативное исследование проб цельной крови, содержащих аликвоты продуцентов эндотелия (ряд из которых реализует эффекты в ограниченном временном интервале), форменных элементов крови и факторов гемостаза, позволяет получать объективную информацию о «временном срезе» состояния гемостатического потенциала.

**Ключевые слова:** гемостатический потенциал, низкочастотная пьезотромбоэластография, синдром общей циркуляторной адаптации

I.I. Tyutrin<sup>1</sup>, V.V. Udut<sup>3</sup>, V.F. Klimenkova<sup>2</sup>

## The functional status of pregnant women hemostasis according to the «global» low-frequency piezothromboelastography test

<sup>1</sup> — Siberian State Medical University, 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050, Russia

<sup>2</sup> — Federal State Institution Research Institute of Pharmacology named E.D. Goldberg, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 3, Lenina avenue, Tomsk, 634028, Russia

<sup>3</sup> — Regional Perinatal Center, 96/1, Ivana Chernikh street, Tomsk, 634036, Russia

This paper presents the research of the hemostatic whole blood's potential of healthy and pregnant women (39—40 weeks) according to the clinical data using the «global» low-frequency piezothromboelastography. Three types of the hemostatic potential (hypo-, normal- and hipercoagulative) are exposed in the status of the physiological optimum. It is shown that when forming the syndrome of the general circulator adaptation of the organism to the pregnancy and the childbirth is accompanied by intensification of thrombin activity and compensatory strengthening of total antithrombotic activity. It is shown that only the timely research of the whole blood with aliquoties of endotelium (a number of them effects in the bounded time duration) producers tests, blood corpuscle and hemostasis factors, can provide the unbiased information about «time sample» of the hemostatic potential status.

**Key words:** hemostatic potential, low-frequency piezothromboelastography, syndrome of the general circulator adaptation

Система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) является одной из важнейших функциональных систем, обеспечивающих адаптацию организма к беременности и родам. В этой связи, своевременная и адекватная оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза приобретает не только диагностическое, но и прогностическое значе-

ние при таких осложнениях беременности, как преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбгеморрагическом синдроме, задержке роста плода [1, 6, 12].

«Физиологическая гиперкоагуляция», присущая состоянию системы РАСК у беременных и формирующаяся как результирующая циркуляторной адаптации организма к формированию фетоплацентарного комплекса и предстоящим родам, в подавляющем большинстве исследований основана на оценке различных показателей гемостаза с использованием клоттинговых, амидолитических, иммуноферментных методов [8, 11, 13].

**Для корреспонденции:** Тютрин Иван Илларионович, д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета, Томск

К сожалению, ключевые недостатки последних хорошо известны и это, в первую очередь, низкая чувствительность и отсутствие стандартизации, длительность пробоподготовки, проведение исследований на модели цитратной плазмы [2, 3].

Действительно, при определении гемокоагуляционного статуса исключение влияния форменных элементов крови (оценка в плазме), принимающих непосредственное участие в процессе свертывания и фибринолиза *in vivo* и недоучет эффектов эндотелиальных продуцентов (оценка в плазме + длительная пробоподготовка) приводят к тому, что выявляемая «физиологическая гиперкоагуляция беременных», обеспечивающая ограничение кровопотери во время родов, содержит фрагментарную информацию и априори не отражает все нюансы состоятельности гемостатического потенциала (ГП) в сосудистом русле. Она характеризуется:

- повышением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов;
- увеличением уровня прокоагулянтных факторов (I, II, V, VII, VIII, IX, X);
- снижением фибринолитической активности (увеличение PAI-1, PAI-2, уменьшение t-PA);
- уменьшением антикоагулянтной активности (уменьшение АТIII, РС, PS);
- нарастанием концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина, продуктов деградации фибрина и D-димеров [9, 10, 22, 23, 25].

На наш взгляд, для оценки ГП исследования необходимо проводить в цельной крови и в режиме Point-of-care testing. Только такой подход позволяет оценить всю совокупность взаимодействия элементов системы PASC в условиях влияния неизбежного стрессора — стандартизованной контактной активации. Действительно, проба

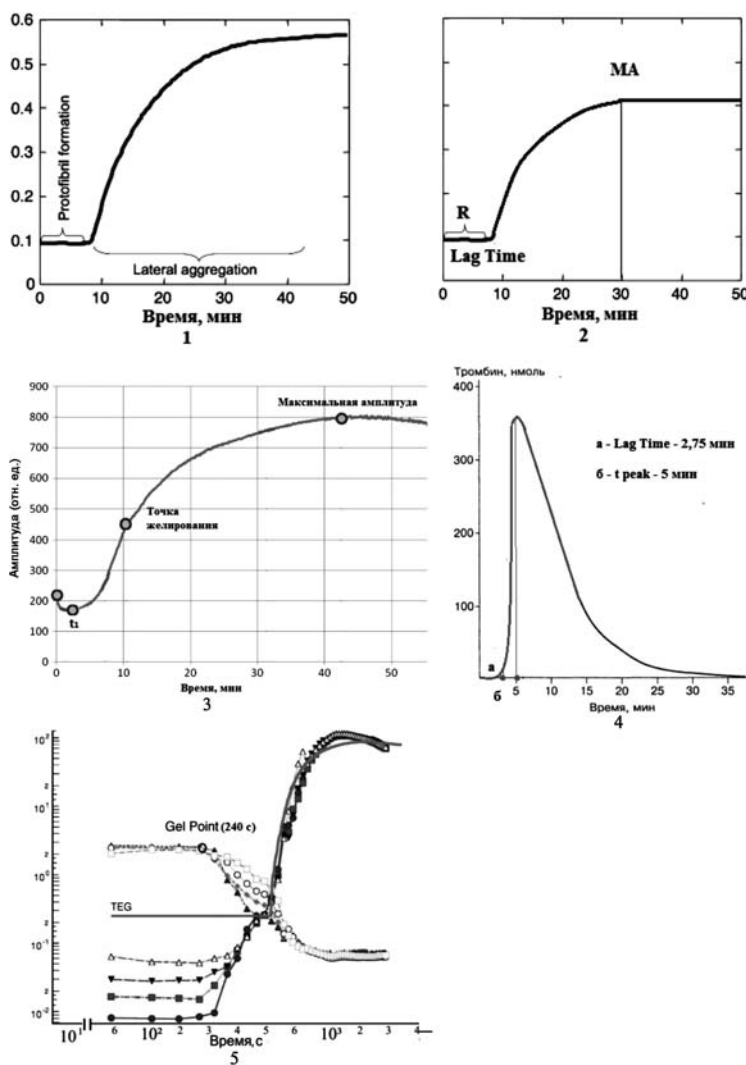


Рис. 1. Графики регистрации процесса гемокоагуляции: 1 – ТФО; 2 – ТЭГ; 3 – НПТЭГ; 4 – ТГТ; 5 – ФПМС.

цельной крови, содержащая аликвоты продуцентов эндотелия (ряд из которых реализует эффекты в ограниченном временном интервале), форменных элементов крови и факторов гемостаза, используемая для оперативного анализа, позволяет получать объективную информацию о «временном срезе» состояния ГП [7, 24].

Очевидно, что в развитии общемирового клинико-лабораторного тренда — персонификации исследований в режиме Point-of-care-test, использование «глобальных» тестов оценки системы РАСК, таких как теста генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластографии (ТЭГ), турбидиметрического фибринообразования (ТФО), фурье-преобразовательной механической спектроскопии (ФПМС), низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ), приобретает крайне важное значение [4, 26, 27, 28].

На рис. 1 представлены графики процесса гемокоагуляции, полученные методами ТФО, ТЭГ, НПТЭГ, ТГТ, ФПМС. Как видно из представленных данных процесс латеральной сборки и образования поперечно сшитого фибрина занимает  $30 \pm 5$  мин, и определяется практически всеми методами. «Точка желирования» (время свертывания крови) — важнейший показатель, характеризующий процесс начала образования сгустка, — переход крови в ходе коагуляции из жидкого состояния (золь) в твердое (гель), оценивается двумя методами — ФПМС и НПТЭГ. Фибринолитическая активность оценивается методами ТЭГ, ФПМС и НПТЭГ. Что же касается начального этапа коагуляции, то его аналитическая оценка возможна лишь с использованием НПТЭГ. Для всех остальных методов указанный этап расценивается только как «lagtime» (ТГТ, ТФО), время реакции (ТЭГ), фаза предварительно зарождающегося сгустка (ФПМС) [26].

Таким образом, среди «глобальных» тестов, позволяющих оценивать ГП в цельной крови, наиболее близким к соблюдению основных требований, предъявляемых к методам исследования гемостаза (оперативность, информативность, надежность) является НПТЭГ [24].

Цель исследования — оценка ГП цельной крови условно здоровых женщин «глобальным» тестом НПТЭГ и его изменений при формировании синдрома общей циркуляторной адаптации организма к беременности и родам.

### Методика

Исследование проведено на базе ОГАУЗ «Областного перинатального центра» г.Томска с участием 130 условно здоровых небеременных женщин, средний возраст  $31 \pm 4,2$  года, и 64 условно здоровых беременных женщин перед родами (39—40 недель), средний возраст  $29 \pm 6,3$  года, после подписания добровольного информированного согласия. Срочные роды через естест-

венные родовые пути произошли у 61 женщины (95%), кесарево сечение по сочетанным показаниям произведено трем женщинам (5%), средняя оценка новорожденных по шкале Апгар составила 8—9 баллов.

Стандартизация этапа пробоподготовки обеспечивалась соблюдением следующих условий:

- забор крови из кубитальной вены без наложения жгута в количестве 1 мл;
- 3-компонентный силиконированный шприц,  $V = 2,5$  мл;
- разовая кювета из медицинского пластика,  $V = 0,45$  мл;
- немедленное (10—12 с) начало исследования.

Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд», Россия, регистрационное свидетельство ФРС №2010/09767 [7, 14—24, 26].

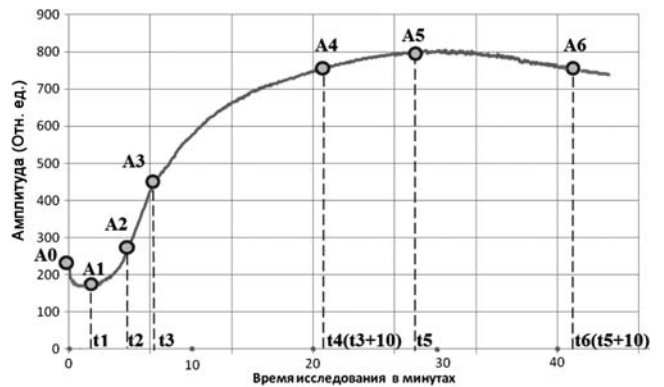


Рис. 2. Алгоритм определения и расчета анализируемых показателей НПТЭГ: ИКК =  $(A_1 - A_0)/T_1$ ; КТА =  $100/t_2$ ; ИКД =  $(A_3 - A_0)/T_3$ ; ИПС =  $(A_4 - A_3)/T_4(\text{const})$ ; КСПА = ИКД/ИПС; ИТС =  $MA/T_6$ ; ИРЛС =  $[(A_5 - A_6) \times 100]/A_5$ .

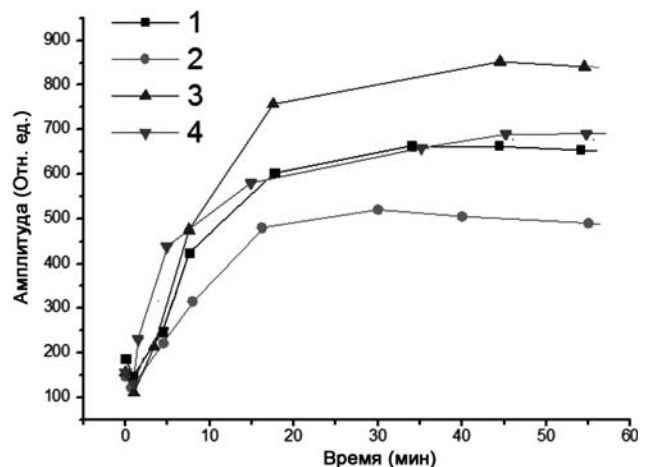


Рис. 3. Интегральные НПТЭГ обследуемых: типы ГП у здоровых небеременных женщин: 1 — «нормокоагуляционный»; 2 — «гипокоагуляционный»; 3 — «гиперкоагуляционный»; 4 — гемостатический потенциал у здоровых беременных женщин.

Определение ГП производили с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3», включающей оценку:

- начального этапа коагуляции (инициацию, амплификацию, ИКК — интенсивность контактной коагуляции);
- тромбиновой активности (КТА — константа тромбиновой активности, ИКД — интенсивность коагуляционного драйва);
- интенсивности полимеризации сгустка (ИПС);
- времени образования поперечно сшитого фибрина ( $T_5$ );
- максимальной плотности сгустка (МА);
- коэффициента суммарной противосвёртывающей активности (КСПА);
- интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС);

- определение «точки желирования» ( $T_3$  — время свёртывания крови).

Определение и расчет анализируемых показателей представлен на рис. 2.

Рутинные коагуляционные тесты выполняли при помощи автоматизированного анализатора гемостаза StaCompact (Roche, Швейцария) с оценкой АЧТВ, тромбинового, протромбинового времени (с автоматическим расчетом МНО, % по Квику), определением антикоагулянтов (в том числе антитромбина III, протеинов С и S), уровня фибриногена по Клауссу.

Полученные данные обработаны в среде Microsoft Excel и SPSS 13.0. Была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Затем проведено статистическое описание групп, включенных в исследование с использованием непараметриче-

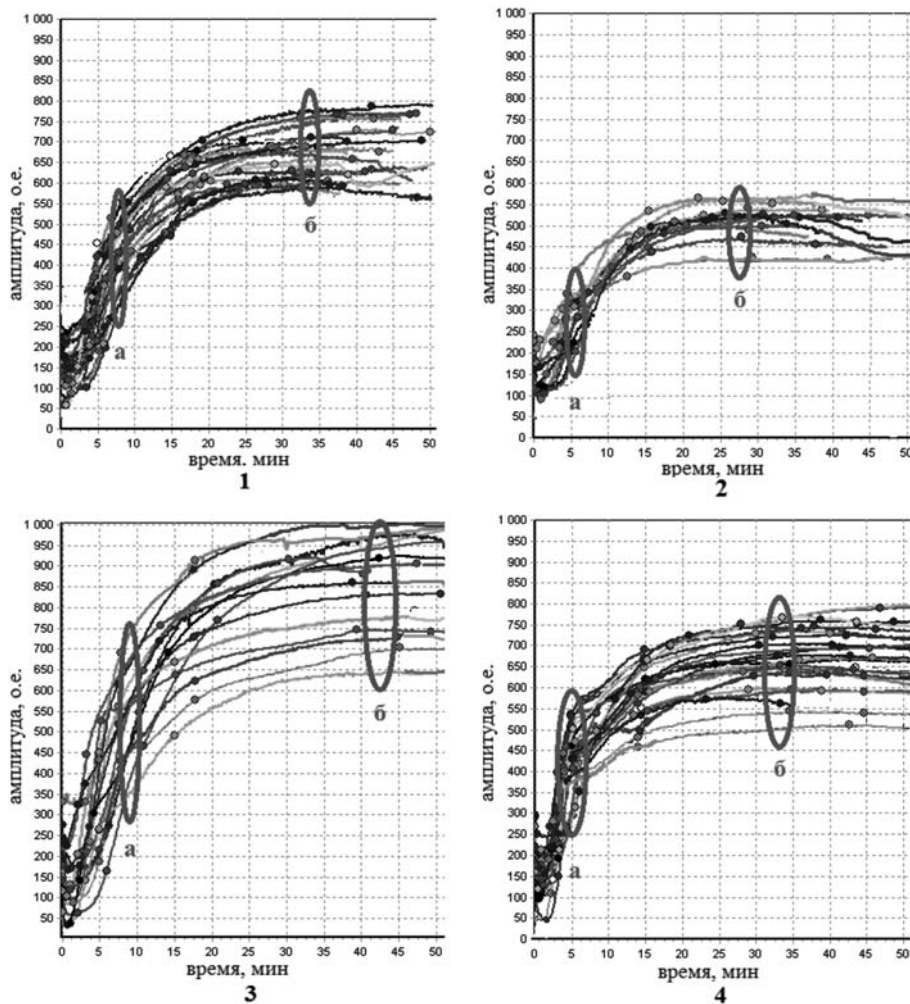


Рис. 4. Референтные НПТЭГ обследуемых:

1 — «нормокоагуляционный» тип; 2 — «гипокоагуляционный» тип; 3 — «гиперкоагуляционный» тип ГП у здоровых небеременных женщин; 4 — здоровые беременные женщины (а — «точка желирования»; б — максимальная плотность сгустка).



ских методов. Оценивались количественные данные, представленные в виде  $Me [LQ; UQ]$  (где  $Me$  — медиана,  $LQ$  — нижний квартиль,  $UQ$  — верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна—Уитни (где  $p$  — достигнутый уровень значимости).

### Результаты и обсуждение

Анализ НПТЭГ у здоровых женщин показал, что ГП цельной крови обследуемых характеризуется тремя уровнями активности: «нормо-», «гипер-» и «гипокоагуляцией», выявленных соответственно в 60%, 20% и 20% случаев.

Основными стратификационными признаками уровней активности ГП явились время ( $T_5$ ) и плотность образования сгустка (МА) поперечно сшитого фибрина — результирующей функционирования системы РАСК [5].

Как видно из представленных на рис. 3, 4 и в таблице данных интегральных НПТЭГ, плотность сгустка при «гиперкоагуляционном» типе превышает таковую «нормокоагуляционного» на 30%, при этом время его образования увеличено на 25%. При «гипокоагуляционном» типе наблюдается противоположная реакция — плотность сгустка снижена на 30%, а время его образования сокращено на 12%.

Характерно, что указанные типологические различия ГП выявляются с момента прохождения «точки желирования» — окончания протеолитического этапа III фазы свертывания крови, что находит отражение в изменениях ИКД и ИПС, возрастающих при «гиперкоагуляционном» типе соответственно на 34% и 27% и снижающихся на 23% и 20% соответственно при «гипокоагуляционном» типе.

Выявленные изменения в полимеризационном и стабилизационном этапах образования поперечно сшитого фибрина регистрируются на фоне отсутствия статистически значимых различий на этапе протеолиза (I этап III фазы), а также на предшествующих этапах — инициации/амплификации и пропации, оцениваемых ИКК, КТА и ИКД.

Практически 50% повышение, оцениваемой по КТА, тромбиновой активности в группе «гиперкоагуляционного» типа по сравнению с «нормо-» и «гипокоагуляционной» группами достигает статистически значимых различий лишь для последней. Однако именно динамика процесса тромбинообразования, оцениваемая по ИКД, служит реперной величиной типирования на «гипер-», «нормо-» и «гипокоагуляцию» (рис. 3, 4, таблица). Следует обратить внимание, что для сформированных групп, вне зависимости от выявленных различий в ИКД, на пике активности

Таблица

Основные показатели НПТЭГ у обследуемых с различными типами реакции системы гемостаза и у условно здоровых беременных женщин,  $Me [LQ; UQ]$

Показатель	Нормокоагуляционный тип (n = 78)	Гипокоагуляционный тип (n = 26)	Гиперкоагуляционный тип (n = 26)	Условно здоровые беременные (n = 62)
A0	187 [146; 212,5]	147 [129; 187]	156 [120; 235,5]	156 [130; 194]
A1	148 [109; 177]	122 [115; 175]	110,5 [72; 168]	131 [113,5; 157]
T1	0,9 [0,6; 1,3]	0,7 [0,5; 0,9]	1 [0,65; 1,2]	0,95 [0,6; 1,5]
ИКК	-27,25 [-36; -16,15]	-16 [-18; -11]	-32 [-47,35; -24,5]	-22,65 [-32; -18,1]
КТА	29,4 [25; 38]	29 [21,3; 33]	44 [26,3; 60,4]^	55,5 [44,5; 64,5]°°
T3	7,6 [5,9; 9,2]	6,2 [5,2; 10,5]	7,55 [5; 9,4]	4,9 [4; 5,3]°°
ИКД	37,6 [32,5; 43,5]	29 [23; 33,3]*	50,6 [40,5; 65,85]^^^	66,6 [53,2; 75,5]°°°
A4	602,5 [572; 631,5]	480 [447; 501]***	757 [652; 810]^^^	580 [527; 649,5]
T4	17,7 [15,95; 19,2]	16,2 [15,2; 20,5]	17,55 [15; 19,4]	14,9 [14; 15,3]°°
ИПС	16,75 [13,65; 19,65]	13,4 [10; 15,4]**	21,35 [16,65; 26]^^	15,75 [12,45; 17,25]
T5	34 [27; 38]	30 [25,6; 31]*	44,5 [40,5; 48,25]^^^	35,15 [32,1; 39,35]
МА	502,5 [466,5; 560,5]	355 [335; 394]***	699,5 [639,5; 869]^^^	535 [487; 567,5]
ИТС	15,6 [14; 18,1]	12 [10,6; 13,4]***	16,75 [14,15; 18]	15,05 [13,35; 16,95]
КСПА	2,35 [1,9; 2,8]	2,2 [1,94; 2,9]	2,4 [2,1; 3,05]	4,58 [3,39; 5,85]°°°
ИРЛС	0,9 [0,1; 2,5]	1,9 [0,8; 3,6]	0,25 [0,05; 1,5]	1 [0,45; 1,5]

Примечание. \* —  $p_1 < 0,05$ ; \*\* —  $p_1 < 0,01$ ; \*\*\* —  $p_1 < 0,001$  — статистически значимые различия между группами здоровых небеременных женщин с «нормо-» и «гипокоагуляционной» реакцией системы гемостаза; ^ —  $p_2 < 0,05$ ; ^^ —  $p_2 < 0,01$ ; ^^ —  $p_2 < 0,001$  — между группами здоровых небеременных женщин с «нормо-» и «гиперкоагуляционной» реакцией системы гемостаза; ° —  $p_3 < 0,05$ ; °° —  $p_3 < 0,01$ ; °°° —  $p_3 < 0,001$  — НПТЭГ здоровых небеременных женщин с «нормокоагуляционным» типом реакции системы гемостаза и здоровых беременных женщин

процесса (в «точке желирования» —  $T_3$ ) отсутствует реакция КСПА.

Иное состояние ГП наблюдается у здоровых беременных женщин в третьем триместре (39—40 нед.). На фоне структурной (МА) и хронометрической ( $T_5$ ) нормокоагуляции регистрируется 90% усиление тромбиновой активности (КТА) на начальных этапах коагуляции и 80% усиление на протеолитическом этапе (ИКД). Выявленная активация процесса свертывания крови сопровождается 95% усилением суммарной протеолитической активности (КСПА) (таблица, рис. 3, 4). Данная прямая взаимосвязь свертывающей и противосвертывающей систем свидетельствует о сохранении нормального физиологического функционирования РАСК в условиях формирования синдрома общей циркуляторной адаптации организма к беременности и родам. Характерно, что в процессе его развития изменяются два важных показателя ГП — «точка желирования» ( $T_3$ ) снижается с 7,6 до 4,9 мин и время этапа латеральной сборки фибрина ( $T_4$ ) снижается с 17,7 до 14,9 мин, — в алгоритме оценки ГП — «сдвиг влево». При этом отсутствуют статистически значимые изменения в сосудисто-тромбоцитарном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза, что, на наш взгляд, свидетельствует о «предельно допустимой» активации процессов коагуляции для коррекции которых достаточно усиления только противосвертывающего звена системы РАСК.

В характеристике ГП обследуемых, по нашему мнению, показателен ряд моментов:

- независимо от типа ГП в предшествующий беременности период, общая циркуляторная адаптация к родам сопровождается «напряжением» коагуляционной и антикоагулянтной составляющих системы РАСК, выступающих своего рода «первой линией защиты», активация которой «достаточна» для поддержания адекватного состояния ГП, обеспечивающего безопасные роды;

- несмотря на повышение количества общего фибриногена (5,285 [4,68; 5,68] против 2,91 [2,25; 3,65] у здоровых небеременных женщин), не наблюдается значимого ускорения процесса латеральной сборки фибрина, время образования сгустка и его плотность соответствует таковым при «нормокоагуляционном» типе ГП здоровых женщин (таблица, рис. 3).

На наш взгляд, косвенным подтверждением незначимых изменений структуры сгустка является отсутствие реакции фибринолитической активности [28]. ИРЛС у беременных составляет 0,9 [0,1; 2,5] против 1,0 [0,45; 1,5] у небеременных.

## Выводы

Таким образом, у здоровых женщин выявляется три варианта активности ГП, характеризующиеся различной скоростью латеральной сборки и плотностью образования поперечно сшитого фибрина, медиатором которых выступает активность тромбина. В связи с этим представляет большой интерес аналогичные данные о влиянии концентрации тромбина в диапазоне 0,5—20 нмоль на структуру фибринового сгустка и его резистентность к плазмину, полученные с использованием других «глобальных» тестов (ТТТ и ТФО) и представленные в работе А.С. Wolberg [28].

Не оспаривая медиаторной роли концентрации тромбина в фибриногенезе, мы считаем цитратную модель исследования гемостаза не полностью отражающей процесс тромбообразования *in situ*, ввиду исключения влияния на последний форменных элементов крови, составляющих до 20% массы сгустка против 0,3%, приходящихся на его фибриновую сеть (поперечно сшитый фибрин) [10].

Полученные результаты применения «глобальных» тестов в оценке ГП цельной крови (от момента инициации/амплификации процесса коагуляции до образования кровяного сгустка — поперечно сшитого фибрина) доказывают их неоспоримое преимущество в плане получения объективной информации.

## Список литературы

1. *Башко А.А., Крючок А.Г., Корсак С.И., Юшкевич В.А.* Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной ТЭЛА // Архив патологии. — 2001. — 1. — С. 23—27.
2. *Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепухов И.К.* Физиология гемостаза. — М.: Медицина, 1995. — 238 с.
3. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза: Монография. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
4. *Клименкова В.Ф., Бочков Ю.А., Шписман М.Н., Тютрин И.И.* Выявление тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии // Фундаментальные исследования. — 2012. — 8 (Ч. 2). — С. 330—322.
5. *Гаврилов О.К.* Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. — М.: Медицина, 1981. — 288 с.
6. *Герасименко О.Н.* и др. Системный гемостаз и сосудистые нарушения при сочетанных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий: периодический теоретический и научно-практический журнал. — 2007. — 14 (2). — С. 189—191.
7. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий. Сб. статей / Под ред. Г.Т. Каирова. — Томск, 2011. — 130 с.
8. *Долгов В.В., Свириг П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза: Монография. — М. — Тверь: ООО «Издательство Триада», 2005. — 227 с.
9. *Зайнуллина М.С., Мозговая Е.В.* Дисфункция эндотелия при осложненном течении беременности // Пато-

физиология микроциркуляции и гемостаза: Сб. науч. раб. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — С. 389—405.

10. **Зубаиров Д.М.** Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: ФЭН, 2007. — 364 с.

11. **Кишкун А.А.** Клиническая лабораторная диагностика: Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 976 с.

12. **Макацария А.Д., Бицадзе В.О.** Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — 704 с.

13. **Момот А.П.** Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики: Монография. — СПб.: Форма Т, 2006. — 208 с.

14. Пат. № 107929. Кювета для исследования крови: пат.на полезную модель № 107929. МПК А 61 В / Ю.А. Овсянников, И.И. Тютрин, опубл. 10.09.2011.

15. Пат. № 106518. Устройство для контроля гепаринотерапии: пат.на полезную модель № 107929. МПК А 61 В / Ю.А. Овсянников, И.И. Тютрин, опубл. 20.07.2011.

16. Пат. № 98251 Устройство для исследования крови: пат.на полезную модель № 98251, МПК: G 01 N / И.И. Тютрин, Ю.А. Овсянников, А.И. Стеценко, опубл. 10.10.2010.

17. Пат. № 2413953. Способ экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза: пат. 2413953 Рос. Федерация: МПК51 G 01 N 33/86 / И.И. Тютрин, А.И. Стеценко, В.В. Удут, С.А. Грибов, Т.А. Семиглазова, М.А. Соловьев, Е.В. Бородулина; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения РАМН. — № 2009121890/15; заявл. 08.06.2009.

18. Пат. № 86317. Устройство для исследования процесса свертывания в микрообъемах крови: пат.на полезную модель № 86317, заявка № 2009114966 от 27.08.2009.

19. Пат. № 2282855. Способ оценки функционального состояния системы гемостаза: пат. 2282855 Рос. Федерация: МПК51 G 01 N 33/49 / И.И. Тютрин, О.В. Сорокожердиев, Ю.А. Овсянников, М.Н. Шписман, В.Е. Шипаков, М.Б. Цыренжапов. —

№ 2004111224/15; заявл. 12.04.2004; опубл. 27.08.2006, Бюл. № 24 — 2006.

20. Пат. № 40110. Устройство для исследования крови: пат.на полезную модель № 40110 / В.О. Сорокожердиев, И.И. Тютрин, А.И. Стеценко, заявка № 2004111118 от 27.10.2004. Опубл. 27.08.2004. Бюл. № 24.

21. Пат. № 2184967. Способ оценки степени активности ревматоидного артрита: пат. 2184967 Рос. Федерация: МПК G 01 N 33/49 / И.И. Тютрин, М.Н. Шписман, А.А. Куковякин, И.Б. Каблукова; заявл. 01.06.1999; опубл. 10.07.2002.

22. **Савельева Г.М., Шалина Р.И.** Гестоз в современном акушерстве // Русский медицинский журнал. — 2006. — №6. — С. 50—53.

23. **Салахьева Г.С., Понукалина Е.В.** О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза // Мать и дитя: Материалы VIII Российского форума. — М., 2006. — С. 223.

24. **Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н.** Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: Метод. руководство для врачей / Сибирский государственный медицинский университет. — Томск, 2013. — 68 с.

25. **Шмаков Р.Г., Савушкин А.В., Сидельникова В.М.** Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности // Акушерство и гинекология. — 2003. — №3. — С. 17—21.

26. **Evans P.A., Hawkins K., Lawrence M., Williams R.L.** et al. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies // Medical Engineering and Physics. — 2008. — Vol. 30, №6. — P. 671—679.

27. **Hemker H.C., Wielders S., Kessels H.** et al. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential // Thromb. Haemost 1993. — 70(4). — P. 617—624.

28. **Wolberg A.S.** Trombin generation and fibrin clot structure // Blood Reviews. — 2007. — Vol. 21, №3. — P. 131—142.

Поступила 10.01.14

#### Сведения об авторах:

**Удут Владимир Васильевич**, д.м.н., проф., член-корреспондент РАМН, зам. директора по научной и учебной работе ФГБУ НИИ фармакологии СО РАМН, г.Томск

**Клименкова Валентина Федоровна**, врач анестезиолог-реаниматолог ОГАУЗ Областного перинатального центра, г.Томск, e-mail: melnichuk@mail15.com