



Задачи и возможности прикроватного скрининга системы гемостаза

Е. В. РОЙТМАН^{1,2*}, А. А. ШАБАЛИНА¹, М. М. ТАНАШЯН^{1,3}, Н. Ю. ДМИТРИЕВА⁴

¹ Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Московская область, г. Долгопрудный, Российская Федерация

Поступила в редакцию 21.08.2024 г.; дата рецензирования 08.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Скрининговые тесты гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с выражением результатов в виде международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (Фг) – были исходно разработаны для выявления причин геморрагических проявлений и оценки риска развития последних. Традиционные методики используют цитратную плазму, вследствие чего эффекты клеточного звена на процесс гемокоагуляции теряются. Более реалистичную картину должен представлять скрининг гемостаза из цельной (цитратной) крови в режиме прикроватной диагностики (point-of-care, POC), который также не нуждается в преаналитическом этапе лабораторной диагностики. Вместе с тем POC-скрининг гемостаза из цельной крови все же вызывает ряд вопросов.

Цель – оценка соответствия POC-тестирования гемостаза из цельной крови результатам тех же тестов, полученных референтными методами в лаборатории, и изучение влияния клеточных компонентов (высоких/низких значений гематокрита и высоких/низких значений количества тромбоцитов) на результаты POC-определений.

Материалы и методы. Материалом исследования служили образцы крови 80 пациентов с неврологической патологией, проходивших плановое обследование в ФГБНУ НЦН. В анамнезе и на момент исследования пациенты не имели заболеваний или осложнений, predisposing к гипокоагуляции, а также не получали терапию препаратами-антикоагулянтами. Тесты АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг из цельной (цитратной) крови (по 100 определений каждого типа) выполнены картридной технологией на портативном POC-анализаторе гемостаза OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, Китай); для сравнения (в качестве референтных) были использованы результаты одноименных тестов, полученные из цитратной плазмы по стандартной методике на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США). Для статистического анализа использован пакет программ «IBM SPSS Statistics», вер. 25 (IBM, США). Данные представлены как $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнительный анализ выполнен непараметрическим методом с применением критерия Вилкоксона. Влияние количества тромбоцитов и величины гематокрита (категориальные переменные) оценено методами линейного регрессионного анализа и непараметрической корреляцией Спирмена. Во всех случаях уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты. Около 3–4% POC-определений не получились, однако это произошло на начальном этапе работы с POC-устройством. Результаты всех POC-измерений оказались в пределах референтных (справочных) величин. Повторные определения (через 30 мин) выявили статистически недостоверный дрейф результатов, исключая расчетные значения МНО, что было следствием накопленной ошибки. Во всех случаях, кроме теста Фг, POC-результаты ожидаемо показали статистически значимые различия на 7–9% в сторону удлинения по сравнению с данными из плазмы, но при этом не выходили за пределы референтных значений. Анализ данных показал, что умеренно сниженные или умеренно повышенные значения гематокрита (35–40% и 45–55%, соответственно) и количества тромбоцитов (140–180 тыс./мкл и 380–450 тыс./мкл соответственно) достоверного влияния на результаты POC-тестов не оказывают.

Заключение. Результаты POC-тестов из цельной цитратной крови ни диагностически, ни по своему клиническому значению не отличаются от результатов, полученных традиционным методом из цитратной плазмы. Умеренно сниженные или умеренно повышенные значения гематокрита и количества тромбоцитов, которые наиболее часто встречаются в практике, не оказывают значимого влияния на результаты POC-тестов из цельной цитратной крови. Таким образом, выполнение POC-скрининга гемостаза из цельной цитратной крови, очевидно, предназначено для использования в отделениях реанимации и интенсивной терапии, приемных и хирургических отделениях и перинатальных центрах с перспективами расширения применения в кабинетах антикоагулянтной терапии, передвижных лечебно-диагностических комплексах и не крупных лечебно-профилактических учреждениях.

Ключевые слова: гемостаз, скрининговые тесты, цельная кровь, POC-диагностика

Для цитирования: Ройтман Е. В., Шабалина А. А., Танашян М. М., Дмитриева Н. Ю. Задачи и возможности прикроватного скрининга системы гемостаза // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 69–78. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-69-78>.

Goals and opportunities of bedside hemostasis screening tests

EUGENE V. ROITMAN^{1,2*}, ALLA A. SHABALINA¹, MARINE M. TANASHYAN^{1,3}, NATALIYA Yu. DMITRIEVA⁴

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Russia

Received 21.08.2024; review date 08.10.2024

ABSTRACT

Introduction. Hemostasis screening tests – activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) with results expressed as international normalized ratio (INR), thrombin time (TT), fibrinogen concentration (Fg) were initially developed to reveal the causes of bleeding and to assess hemorrhagic risk. Citrate plasma is traditional object followed by blood cells effects on hemocoagulation are lost. A more realistic picture should be provided by hemostasis screening with whole (citrated) blood that allows point-of-care (POC) testing due to exclusion a preanalytical procedures. However, hemostasis POC-screening with whole blood still raises a number of questions.

The objective was to assess a consistency between POC hemostasis testing by whole blood and the same tests by reference methods in the laboratory, and to study how high/low hematocrit and high/low platelet counts influence on the POC hemostasis assays.

Materials and methods. Blood samples were collected as a part of routine check-up for neurological patients ($n = 80$) at Research Center of Neurology. Patients did not have diseases or complications predisposing to plasma hypocoagulation and did not take anticoagulants as well. Hemostasis tests ($n = 100$ for each of APTT, PT, TT, Fg) were performed from whole citrate blood using cartridge technology with portable POC hemostasis analyzer OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, China). The results of the tests of the same name obtained from citrate plasma using a standard technique on an automatic coagulometer ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, USA) was accepted for comparison as a reference mode. The software package «IBM SPSS Statistics», ver. 25 (IBM, USA) was used for statistical analysis. The data is presented as Me [Q₁; Q₃]. The comparative analysis was performed with nonparametric method using Wilcoxon criterion. Linear regression analysis and nonparametric Spearman correlation were used to assess the influence of platelet count and hematocrit values (categorical variables). Confidential level as $p < 0.05$ was assumed for each statistics.

Results. About 3–4% of POC assays have failed but that has happened at the initial stage of working with the POC-device. All POC-tests fell within the reference values. Statistically unreliable shift was revealed for repeated POC-assays (after 30 minutes) except INR explaining by cumulated error. Excepting Fg test, results of other whole blood tests have been longer of 7–9% than in plasma ($p < 0.05$) but their values were not out the reference ranges. Data analysis showed that moderately reduced or moderately elevated values of hematocrit (35–40% and 45–55%, respectively) and platelet count (140–180 thousand/ μ l and 380–450 thousand/ μ l, respectively) didn't affect significantly POC tests.

Conclusion. The results of POC-screening from whole citrate blood do not differ either diagnostically or clinically from the results obtained by the traditional method from citrate plasma. Moderately reduced or moderately elevated values of hematocrit and platelet count, which are the most common in practice, do not significantly affect the results of whole citrate blood POC tests.

Thus, the implementation of POC-screening of hemostasis from whole citrate blood is obviously intended for use in intensive care and intensive care units, reception and surgical departments and perinatal centers with prospects for expanding use in anticoagulant therapy rooms, mobile medical diagnostic complexes and small medical and preventive institutions.

Keywords: hemostasis, screening tests, whole blood, POC-screening

For citation: Roitman E. V., Shabalina A. A., Tanashyan M. M., Dmitrieva N. Yu. Goals and opportunities of bedside hemostasis screening tests. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 69–78. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-69-78>.

* Для корреспонденции:

Евгений Витальевич Ройтман

E-mail: roitman@hemostas.ru

* Correspondence:

Eugene V. Roitman

E-mail: roitman@hemostas.ru

Введение

Физиологический гемостаз в понимании «остановки кровотечения» – это результат работы сложной функциональной системы организма, включающей в себя прокоагулянтные и антикоагулянтные взаимодействия с целью сохранения текучести крови при неповрежденных кровеносных сосудах или запуска образования сгустка для предотвращения чрезмерного кровотечения при повреждении кровеносных сосудов. После того как кровотечение эффективно остановлено за счет образования такого сгустка, необходимо его растворение (фибринолиз) для восстановления нормального кровотока в ранее поврежденном сосуде.

В общем виде диагностика нарушений системы гемостаза требует комплексного подхода, включающего в себя сбор анамнестических данных, оценку клинических проявлений с непременным выполнением специфических лабораторных исследований, в просторечии называемых «на гемостаз». Большое число агентов (отдельных молекул, ферментов и их комплексов, процессов и т. д.), вовлеченных в реакции свертывания, противосвертывания и фибринолиза, обуславливают аксиому о том, что состояние системы гемостаза не может быть диагностировано по результатам одного-двух лабораторных тестов. Разумеется, это не касается вязкоэластических методик, так называемых интегральных тестов, дающих качественно иную информацию о состоянии системы гемостаза и тем самым имеющих другое диагностическое предназначение. Другими словами, во всех случаях требуется некий лабораторный набор исследований, сочетание которых даст возможность оценить разные стадии и реакции про-

цесса гемокоагуляции и/или вклад в них отдельных участников. При этом G. Lippi и E. Falavolo рекомендуют с точки зрения определенной рациональности ранжировать специфические лабораторные тесты с учетом их стоимости, сложности и доступности клинической информации. Тогда в общем виде такой подход должен начинаться с проведения нескольких быстрых и недорогих «скрининговых» тестов, за которыми следуют анализы второй или третьей линии, специально предназначенные для выяснения характера и тяжести кровотечения или тромботического фенотипа [21].

Действительно, скрининговые тесты дешевы и широко распространены, поскольку именно с их разработки началась история лабораторной гемостазиологии. XIX век отметился гипотезой о присутствии в крови некоего компонента, который запускает свертывание крови (A. Buchanan, 1835); описанием условий, способствующих формированию сгустка крови (R. Virchow, 1856); впервые был выделен белок фибриноген (O. Hammarsten, 1876) и открыты тромбоциты (G. Bizzozero, 1882). На основании этих и других исследований в 1905 г. P. Morawitz предложил теорию процесса гемокоагуляции, для которого необходимы 4 фактора: ионы кальция, белок фибриноген, тромбокиназа и протромбин. 20-е и 30-е гг. прошлого века отметились изучениями отдельных структур, белков и ферментов системы гемокоагуляции, а также исследованиями антикоагулянтных эффектов веществ на основе дикумарола. Оценка действия последних дала существенный толчок в развитии диагностических технологий, завершившихся появлением теста «протромбиновое время» (ПВ), предложенного A. Quick (1935).

Активные исследования факторов свертывания в 40-х и 50-х гг. XX века привели к разработке еще одного теста – активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) в 1953 г. для того, чтобы иметь возможность различать плазму здоровых людей и плазму больных разными формами гемофилий. Практически в то же время А. Clauss предложил методику определения концентрации фибриногена (Фг), которая до сих пор остается «золотым стандартом» [19]. И несколько позднее в практику вошел еще один тест – «тромбиновое время» (ТВ, образование сгустка фибрина под действием избытка тромбина), разрабатывавшийся в первую очередь как методика выявления дисфибриногенемии.

На основе даже такой краткой исторической справки нетрудно сообразить, что тесты АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг исходно, с самого начала разрабатывались исключительно с целью выявления причин кровоточивости и/или оценки риска развития геморрагических осложнений. Все вышеперечисленные тесты называются клоттинговыми и представляют собой время, необходимое для образования *in vitro* сгустка плазмы или цельной крови под действием активирующих реактивов – это общее между ними. Поэтому они чувствительны именно к дефициту (функциональному и/или концентрационному) факторов свертывания крови, в том числе искусственному за счет действия антикоагулянтов. Соответственно, именно этот аспект является основной клинической информацией, которую предоставляют АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг, и именно этим определяется диагностическая значимость данных скрининговых тестов:

удлинение АЧТВ (в основном) – врожденный и приобретенный дефицит факторов VIII, IX, XI, фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), наличие гепарина в пробе крови, терапия прямыми ингибиторами тромбина;

удлинение ПВ (в основном) – врожденный или приобретенный дефицит факторов VII, X, V, II и фибриногена, амилоидоз, дефицит витамина К, заболевания печени, терапия антагонистами витамина К (АВК), терапия прямыми ингибиторами фактора Ха (непостоянно);

удлинение ТВ (в основном) – наличие продуктов деградации фибрина (ДВС), наличие гепарина в пробе крови, терапия прямыми ингибиторами тромбина.

Таким образом, существенный аспект использования лабораторной диагностики вообще и исследований «на гемостаз» в частности заключается в том, что тесты должны назначаться так же, как и лекарственные препараты – «по показаниям», т. е. с учетом того, какую диагностическую информацию они способны предоставить, а какую нет. Данный аспект критично важно доводить до сведения специалистов разных направлений [3, 17].

Следующий не менее очевидный вывод заключается в том, что АЧТВ, ПВ, ТВ и (правда, в меньшей

степени) Фг для диагностики гиперкоагуляции и тем более тромбофилии просто непригодны. А «диагнозы» вроде «гиперкоагуляция по XI-му фактору», «АЧТВ 26,7 сек, гиперкоагуляция» (*из встречавшегося в практике*) и т. п. являются не просто свидетельством некомпетентности, но и проявлением откровенного невежества. Единственным объяснением применения такого набора тестов по любому поводу является их дешевизна, даже суммарная, что элементарно выгодно. Особенно если назначение анализов «на гемостаз» просто должно быть по плану обследования больного.

Поэтому место такого скринингового набора тестов – это преимущественно контроль состояния системы гемостаза при инвазивных вмешательствах, включая хирургические операции, и частично при врожденных геморрагических заболеваниях [5, 9, 20]. Плюс, разумеется, контроль антикоагулянтной терапии с целью минимизации риска кровотечений при условии соблюдения минимально необходимого антитромботического потенциала [2, 6, 8, 12]. Простыми словами: «потечет – не потечет».

Как было сказано выше, результат тестов АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг – это время образования сгустка *in vitro*. Определение результата изначально происходило вручную: с помощью секундомера лаборант фиксировал время образования сгустка в пробирке с пробой, инкубируемой на водяной бане при 37 °С. В настоящее время мануальные методики из практики гемостазиологических исследований исключены, поэтому фиксация происходит с помощью приборов – полуавтоматических или автоматических коагулометров.

Коагулометры в основном делятся на 2 типа:

– оптические, т. е. регистрирующие изменения светопропускания и/или интенсивности окраски и позволяющие выполнять клоттинговые, хромогенные и иммунотурбидиметрические тесты;

– механические/электромеханический: в 1976 г. Н. Amelung запатентовал аппарат для определения времени свертывания крови с детекцией сгустка по вязкости [18]; такие устройства более пригодны для работы с цельной кровью, а также с липемичными, иктеричными и гемолизированными пробами плазмы.

Разумеется, существует и комбинированный тип коагулометров – оптико-механический с детекцией сгустка по мутности, более-менее успешно сочетающий в себе достоинства и компенсирующий недостатки обоих базовых методов.

В любом случае, коагулометры – это приборы для стационарного использования в лаборатории с привлечением обученного персонала. Здесь возникают проблемы времени выполнения скрининговой коагулограммы (в понимании набора тестов), достигающего 30–60 и более мин из-за транспортировки образцов, пробоподготовки, включая центрифугирование, а также представления отчетов о результатах. Поэтому в идеале желателен мониторинг состояния системы гемостаза в режиме реального

времени – point-of-care (POC) при соблюдении действующих правил и норм по преаналитическому и аналитическому этапу гемостазиологических и других лабораторных исследований, например, Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями от 23.11.2021 г.) [16] и СанПиН 3.3686-21 [14], в которых рекомендован четкий перечень процедур и манипуляций по их проведению.

Одним из важных показаний к POC-тестированию «на гемостаз» является терапия компонентами крови и/или препаратами факторов свертывания у пациентов с кровотечениями. Однако длительные сроки получения результатов из централизованной лаборатории, отсутствие своевременного динамического контроля состояния системы гемостаза приводят к вынужденному использованию эмпирических схем лечения, что влечет за собой ненужные или неподходящие переливания компонентов крови, увеличение заболеваемости и смертности, а также повышение расходов на лечение [10, 22]. Рекомендации по переливанию компонентов крови основываются на тех же обычных тестах – АЧТВ, ПВ, МНО, количестве тромбоцитов и уровне фибриногена. Необходимо отметить существенный момент, касающийся МНО: расчетный показатель МНО был разработан, в первую очередь, для мониторинга терапии антикоагулянтами АВК, а не в качестве модели для оценки эффективности системы гемостаза. Поэтому ряд систематических обзоров подтверждают, что МНО является плохим предиктором риска кровотечения при проведении инвазивных процедур [22].

Возвращаясь к POC-методикам, элементарная «физиологическая» логика подсказывает, что образцом для исследования должна быть цельная кровь, а методика теста должна быть основана на механическом/электро-механическом или оптико-механическом принципе детекции (так называемый принцип Амелунга). Действительно, коагуляционные тесты на плазме не в полной мере отражают истинный процесс гемостаза *in vivo*. Из реакций образования сгустка в плазме выпадает взаимодействие между стенками сосудов, тромбоцитами, фибриногеном и факторами свертывания крови. Также утрачивается влияние эритроцитов, несущих колоссальное количество фосфолипидных структур на поверхности внешней мембраны, тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий и участие в процессе свертывания крови пула микровезикул, часть которых уходит в осадок при центрифугировании. Обратная сторона медали в том, что вследствие этого результаты POC-тестов гемостаза могут не самым лучшим образом коррелировать с результатами из центральных лабораторий [15, 20]. При этом наиболее очевидным представляется влияние на результаты POC-определений тестов коагулограммы таких параметров, как величина гематокрита и количество тромбоцитов.

В 2023 г. в России была зарегистрирована система OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, Китай; Регистрационное удостоверение № РЗН 2023/20583 от 11.07.2023 г.) – портативный коагулометр картриджного типа для POC-определения АЧТВ, ПВ (с расчетом МНО), ТВ, концентрации фибриногена и активированного времени свертывания (activated clotting time, АСТ) в цельной крови. Прибор был любезно предоставлен АО «БиоХимМак» (Россия) отделу лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН для пострегистрационной апробации.

Цель – общая оценка работы коагулометра OCG-102, а также оценка соответствия POC-тестирования гемостаза из цельной крови результатам тех же тестов, полученных референтными методами в лаборатории, с одновременным изучением влияния клеточных компонентов (высоких/низких значений гематокрита и высоких/низких значений количества тромбоцитов) на результаты POC-определений.

Материалы и методы

Исследование выполнено в отделе лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН в период январь – март 2024 г. Образцы крови получены как часть планового обследования 80 пациентов (55 мужчин и 35 женщин) в отделениях ФГБНУ НЦН. В анамнезе и на момент исследования все пациенты не имели заболеваний или осложнений, предрасполагающих к плазменной гипокоагуляции, а также не получали терапию препаратами-антикоагулянтами. Физикальные и данные инструментальных исследований, а также основной диагноз в оценке полученных данных не учитывались.

Образцы крови были получены путем утренней венопункции с использованием вакуумных систем и пробирок для коагулологических исследований [13].

Исследования проводили параллельно на 2 анализаторах гемостаза. Портативный анализатор гемостаза OCG-102 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd, Китай) был любезно предоставлен АО «БиоХимМак» вместе с диагностическими картриджами для определения АЧТВ, ПВ (МНО), ТВ, ФГ и АСТ (по 100 картриджей каждого типа, принадлежащих одной партии, от компании-производителя). В качестве референтных данных использовали результаты тестов АЧТВ, ПВ (МНО), ТВ и ФГ, полученные из плазмы по стандартной методике на автоматическом анализаторе ACL Elit Pro (Instrumentation Laboratory, США) и наборов реагентов этого же производителя.

Для анализатора OCG-102 согласно инструкции были использованы образцы цельной крови. Время между взятием пробы и началом исследования не превышало 30 мин.

Для изучения влияния тромбоцитов и эритроцитов на результаты учитывали величину гематокрита и количество тромбоцитов. С целью последующего статистического анализа данных все образцы были условно разделены согласно диапазонам:

Таблица 1. Оценка стабильности получения результатов

Table 1. Assessment of results stability

Тест	Общее количество определений	Результат получен	Сомнительный результат	Результатне получен
Активированное время свертывания, АСТ	100	97	2	1
Активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ	100	94	4	2
Протромбиновое время, ПВ	100	96	3	1
Тромбиновое время, ТВ	100	95	3	2
Концентрация фибриногена, Фг	100	94	4	2

Таблица 2. Оценка сходимости результатов тестов, выполненных из цельной крови

Table 2. Assessment of the convergence of test results performed from whole blood

Тест (n = 10)	Исходное определение Me [Q1; Q3]	Повторное определение Me [Q1; Q3]	Значимость различий, p
Активированное время свертывания, сек	169,15 [142,75; 178,55]	161,50 [126,38; 176,38]	0,059
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	29,65 [28,00; 32,40]	31,91 [30,01; 34,40]	0,071
Протромбиновое время, сек	13,85 [13,00; 14,68]	14,00 [13,13; 14,75]	0,057
Международное нормализованное отношение, у. е.	1,20 [1,12; 1,29]	1,22 [1,15; 1,32]	0,042
Тромбиновое время, сек	16,65 [16,05; 17,93]	16,95 [15,45; 18,53]	0,959
Фибриноген, г/л	3,66 [2,95; 4,39]	3,36 [2,48; 3,85]	0,139

Примечание: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

– условно сниженные значения гематокрита (Hct) = 35–40% (n = 20);

– условно повышенные значения гематокрита (Hct) = 45–55% (n = 30);

– условно сниженное количество тромбоцитов (Plt) = (140–180)·10⁹/л (n = 15);

– условно повышенное количество тромбоцитов (Plt) = (380–450)·10⁹/л (n = 30).

Для статистического анализа использован пакет программ «IBM SPSS Statistics», вер. 25 (IBM, США). Анализ полученных данных был выполнен методами описательной статистики, данные представлены как медиана и верхний и нижний квартили (Me [Q₁; Q₃]). Сравнительный анализ выполнен непараметрическим методом с применением критерия Вилкоксона для повторных наблюдений.

Влияние на результаты тестов таких показателей, как «величина гематокрита» и «количество тромбоцитов» в их диапазонах, принятых как «условно сниженный» и «условно повышенный» (категориальные переменные), изучено статистическими методами линейного регрессионного анализа и непараметрической корреляцией Спирмена. Во всех случаях уровень достоверности был принят как p < 0,05.

Результаты

Как было указано выше, в картриджах коагулометра OCG-102 реализован оптико-механический принцип детекции времени образования сгустка. Оценка стабильности (надежности) получения результатов представлена в табл. 1.

«Результат не получен» – определения, которые не получились. Происходило это в основном на начальном этапе работы с прибором в процес-

се освоения и запоминания последовательности мануальных действий. Как «сомнительный результат» нами рассматривались случаи, в которых собственно определение произошло, но для того, чтобы убедиться в правдоподобности полученной цифры, требовалось дождаться результата от референтного метода (т. е. из плазмы). В свою очередь, в подавляющем большинстве случаев результат не просто был получен, но и его правдоподобность не вызывала сомнений. Поэтому непосредственная работа с коагулометром OCG-102 не представляла затруднений, поскольку не потребовала от персонала никаких специфических мануальных навыков и специальной подготовки. Из отзывов: «Не сложнее, чем с КЦР...» (имеется в виду работа с анализатором газов крови и кислотно-основного равновесия).

Исходно было сделано допущение о надлежащих правильности и сходимости результатов в области нормальных значений коагулологических тестов и при нормальных величинах гематокрита и количестве тромбоцитов. Основанием для такого допущения явился факт выдачи Росздравнадзором Регистрационного удостоверения на коагулометр OCG-102 (№ РЗН 2023/20583 от 11 июля 2023 г.; https://reestrinform.ru/reestr-meditsinskikh-izdeliy/reg_number-РЗН_2023/20583.html), предполагающий проведение соответствующих испытаний оборудования и соответствие результатов, в том числе требованиям Национального стандарта РФ ГОСТ Р 53133.2-2008. Тем не менее, несколько исследований нами было выполнено (табл. 2).

Прежде всего, следует заметить, что результаты всех измерений, как исходных, так и повторных, оказались в пределах референтных величин для изучаемых тестов. Сравняя результаты повторных измерений с исходными по значениям

Таблица 3. Сравнение результатов одноименных тестов, выполненных из цитратной плазмы и цельной цитратной крови
Table 3. Comparison of the results of the same tests performed from citrated plasma and whole citrated blood

Тест	Образец для исследования, Ме [Q1; Q3]		% отклонения	Значимость различий, <i>p</i>
	Цитратная плазма (<i>n</i> = 50)	Цельная кровь (<i>n</i> = 50)		
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	27,50 [25,20; 30,70]	29,65 [28,00; 32,40]	+7,81	0,0001
Протромбиновое время, с	12,10 [11,38; 12,73]	13,10 [12,38; 14,18]	+8,26	0,0001
Международное нормализованное отношение, у. е.	1,05 [0,99; 1,10]	1,14 [1,08; 1,22]	+8,57	0,0001
Тромбиновое время, с	18,00 [16,73; 19,00]	17,30 [16,18; 18,45]	-3,89	0,006
Фибриноген, г/л	3,61 [3,15; 4,22]	3,67 [3,19; 5,03]	+1,66	0,395

Примечание: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

Таблица 4. Оценка моделей регрессии для категориальных переменных
Table 4. Estimation of regression models for categorical variables

Линейная регрессия	Гематокрит 35–40	Гематокрит 45–55	Тромбоциты (140–180) · 10 ⁹ /л	Тромбоциты (380–450) · 10 ⁹ /л	R ²
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	
Активированное время свертывания, с	0,593	0,271	0,932	0,743	0,055
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	0,194	0,820	0,672	0,151	0,084
Протромбиновое время, с	0,796	0,211	0,235	0,558	0,063
Международное нормализованное отношение, у. е.	0,874	0,253	0,309	0,557	0,052
Тромбиновое время, с	0,405	0,328	0,214	0,597	0,064
Фибриноген, г/л	0,322	0,857	0,251	0,522	0,104

Примечание: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

их медиан, можно наблюдать ожидаемый дрейф хронометрических показателей. Однако выявленные различия были статистически недостоверными для всех тестов, кроме расчетного показателя МНО. Последнее, можно полагать, обусловлено следствием накопления ошибки, что в очередной раз подтверждает необходимость выполнения коагулологических анализов как можно быстрее после взятия пробы.

Очевидной задачей сравнения методов была оценка совпадений результатов одноименных тестов, выполненных из цитратной плазмы на коагулометре ACL Elite Pro и цельной цитратной крови на коагулометре OCG-102. Для исследования этого вопроса были отобраны образцы крови с нормальными значениями гематокрита и количества тромбоцитов. Данные представлены в табл. 3.

Можно видеть, что во всех случаях, кроме теста Фг, результаты ожидаемо показали значимые различия. При этом медиана значений ТВ из цельной крови почти на 4% была меньше, чем из цитратной плазмы. Опираясь на клеточную модель гемокоагуляции (cell-based model), можно полагать, что это изменение обусловлено активацией тромбоцитов с последующим высвобождением из них тромбина, который усилил действие экзогенного тромбина из состава теста и тем самым интенсифицировал конечный этап свертывания.

Тесты АЧТВ и ПВ из цельной крови показали результаты, удлиненные в среднем на 7–9% по сравнению с тестами из плазмы. Причина таких отклонений видится в регуляторном влиянии клеточного звена на разных этапах каскадного процесса

образования протромбиназного комплекса. Кроме того, данное наблюдение и такое его обоснование подтверждает и еще раз объясняет многочисленные факты о невысоких корреляциях между скрининговыми тестами из плазмы и показателями тромбоэластограммы из цельной крови.

Дополнительно отметим, что медианы расположились в диапазоне референтных значений тестов, т. е. отличия результатов тестов из цельной крови от таковых, полученных методом сравнения (из цитратной плазмы), очевидно, клинически незначимы. Поэтому результаты скрининговых тестов из цельной крови, в которых проявляется влияние клеточного звена, в большей степени отражают реальную картину процесса гемокоагуляции.

Очевидным и важным вопросом для оценки данных коагулограммы из цельной крови является вопрос, как влияют на результаты величина гематокрита и количество тромбоцитов. Особенно это касается ситуаций с отклонениями величины гематокрита и/или количества тромбоцитов от нормальных значений. Специфика неврологических больных такова, что у них не так часто и не настолько выражено встречаются отмеченные ситуации. Поэтому для изучения данного вопроса были отобраны образцы крови, удовлетворявшие назначенным условиям:

– условно сниженные значения гематокрита (Hct) = 35–40% (*n* = 20);

– условно повышенные значения гематокрита (Hct) = 45–55% (*n* = 30);

– условно сниженное количество тромбоцитов (Plt) = (140–180) · 10⁹/л (*n* = 15);

Таблица 5. Коэффициенты корреляции Спирмена для категориальных переменных и изучаемых показателей
Table 5. Spearman correlation coefficients for categorical variables and studied parameters

Параметр	Гематокрит 35–40	Гематокрит 45–55	Тромбоциты (140–180)·10 ⁹ /л	Тромбоциты (380–450)·10 ⁹ /л
Активированное время свертывания, с	0,204	–0,141	–0,250	0,199
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	–0,074	–0,067	–0,079	0,242
Протромбиновое время, с	–0,086	0,235	0,094	0,089
Международное нормализованное отношение, у. е.	–0,139	0,258	0,063	0,078
Тромбиновое время, с	0,348	–0,288	–0,015	0,045
Фибриноген, г/л	0,250	–0,130	–0,250	0,204

Примечание: полужирным шрифтом выделены значимые различия.

– условно повышенное количество тромбоцитов (Plt) = (380–450)·10⁹/л ($n = 30$),

а результаты оценены методами линейного регрессионного анализа. Для принятого уровня статистической значимости $p < 0,05$ все коэффициенты в моделях оказались незначимы, а наибольший коэффициент детерминации (R^2) не превышал 0,104 (табл. 4).

Таким образом, линейной взаимосвязи между результатами теста и категориальными переменными «Гематокрит 35–40», «Гематокрит 45–55», «Тромбоциты (140–180)·10⁹/л», «Тромбоциты (380–450)·10⁹/л» не выявлено.

Взаимосвязь между показателями и категориальными переменными также была проверена методом непараметрической корреляции Спирмена (табл. 5).

Слабые, но статистически значимые корреляции были выявлены только между ТВ и «Гематокрит 35–40» и ТВ и «Гематокрит 45–55». В первом случае связь была положительной, т. е. чем меньше величина гематокрита, тем короче ТВ. Соответственно, развивая мысль, при гемодилузии основная роль в гемокоагуляции, очевидно, принадлежит плазменному звену системы гемостаза. Во втором случае связь была отрицательной, т. е. нарастание величины гематокрита должно сопровождаться также укорочением ТВ. Это вполне соответствует ранее сделанному выводу о значимости для конечного результата процесса высвобождения тромбина из тромбоцитов.

Таким образом, величина гематокрита и количество тромбоцитов в их диапазонах, наиболее часто встречающихся в практике, значимо не влияют на результаты тестов АЧТВ, ПВ (МНО), ТВ, Фг и АСТ, определенные из цельной цитратной крови. Однако для дальнейшего исследования представляется интересным оценить еще и влияние агрегационной активности тромбоцитов.

Обсуждение

Появление возможностей для выполнения скрининговых тестов из цельной крови вновь актуализирует вопросы, можно ли доверять их результатам, и где место такой диагностике. По нашему мнению, которое сложилось по итогам проведенной работы, получаемые результаты сомнений не вызывают ни

с точки зрения лабораторной диагностики, ни с точки зрения последующих клинических решений. Выявленные отличия от результатов, полученных из цитратной плазмы, были ожидаемыми и достаточно просто объяснимыми, а отклонения в абсолютных величинах не столь значимы, чтобы иметь клиническое значение. Для понимания последнего следует напомнить, что речь идет о скрининговых тестах, основное предназначение которых – выявление причин и/или риска геморрагических событий, но никак не гиперкоагуляции. Дополнительно не следует забывать важный момент, касающийся того, что и сами референтные интервалы могут различаться в зависимости от используемых в конкретной лаборатории аналитических систем и наборов реагентов [7].

Несомненным достоинством тестов из цельной крови является участие в реакциях и/или влияние на них клеток крови. Тем самым результат становится более правдоподобным, т. е. соответствующим состоянию системы гемостаза непосредственно в организме. Это сближает диагностику гемокоагуляции на цельной крови с тромбоэластографией. Но принципиально значимое различие методов остается: тромбоэластография предоставляет общую картину, в своем роде, паттерн гемокоагуляции [1], а каждый скрининговый тест «отвечает за свой участок» в общем процессе свертывания крови. Этим и определяется ценность каждого скринингового теста, его клиническая значимость и, как следствие, свои «показания к применению» [11].

Рассуждая о месте диагностики гемокоагуляции на цельной крови, это, несомненно, point-of-care в первую очередь, т. е. там, где достаточно минимальной подготовки персонала, и при этом требуется быстро получить адекватную лабораторную картину для решения вопросов о назначении гемостатической и/или трансфузионной терапии, а также оценить их эффект: приемные отделения, операционные, отделения реанимации и интенсивной терапии, родильные. Однако возможности такой РОС-диагностики очевидно шире: они могут применяться в качестве штатных методов и оборудования, например, кабинетов антикоагулянтной терапии, передвижных лечебно-диагностических комплексов и некрупных лечебно-про-

филактических учреждений (ЛПУ) вплоть до фельдшерско-акушерских пунктов. Тем самым их возможности по организации контроля антикоагулянтной терапии, оценке рисков осложнений с формированием персонифицированного подхода к лечению, а также организации единого информационного пространства могут быть существенно расширены [4].

Еще один важный аспект связан с исключением преаналитического этапа, который критично важен для скрининговых исследований состояния системы гемостаза. Причина в том, что тесты АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и даже Фг отражают результат протекания (совокупности) реакций с участием ферментов, активность которых меняется (снижается) как со временем из-за потребления, так и при неподходящих условиях (рН, температуры и проч.).

Заключение

Результаты скрининговых тестов АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг, полученных из цельной цитратной крови, ни диагностически, ни по своему клиническому значению не отличаются от результатов, полученных традиционным методом из цитратной плазмы.

Величина гематокрита и количество тромбоцитов практически не оказывают влияние на результаты тестов АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг из цельной цитратной крови.

Выполнение скрининговых тестов АСТ, АЧТВ, ПВ, ТВ и Фг из цельной цитратной крови является методом point-of-care диагностики с перспективами расширения использования в кабинетах антикоагулянтной терапии, передвижных лечебно-диагностических комплексах и некрупных ЛПУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Вклад авторов. Ройтман Е. В. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ материала, написание текста; Шабалина А. А. – сбор материала, редактирование текста; Танащян М. М. – экспертная оценка, редактирование текста; Дмитриева Н. Ю. – анализ и статистическая обработка материала.

The contribution of the authors. Roitman E. V. – study concept and design, review of publications on the topic of the article, analysis of the material, text writing; Shabalina A. A. – collection of material, text editing; Tanashyan M. M. – expert assessment, text editing; Dmitrieva N. Yu. – analysis and statistical processing of the material.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланов А. Ю., Яцков К. В., Буланова Е. Л., Доброва Н. В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 1. – С. 5–11. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-5-11>.
2. Вавилова Т. В., Момот А. П., Папаян Л. П. и др. Лабораторная поддержка оценки системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: в группах риска по развитию тромбозов и гестационных осложнений – мнение экспертов // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 55–64. <https://doi.org/10.17116/labs2019803155>.
3. Вавилова Т. В., Сироткина О. В. Подготовка специалистов для обеспечения лабораторной поддержки в области персонализированной медицины в Центре Алмазова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 6–12. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-4-6-12>.
4. Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б. и др. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбозомболических осложнений // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 3945. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3945>.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 260 с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения: 15.08.2024).
6. Гиляревский С. Р., Вереина Н. К., Голшмид М. В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 290–297. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2922>.
7. Гордидзе Л. А., Мамлеева С. Ю., Пименов М. С. и др. Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на ав-

REFERENCES

1. Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Bulanova E. L., Dobrova N. V. Thromboelastography: clinical significance of the functional fibrinogen test. *Annals of Critical Care*, 2017, no. 1, pp. 5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-5-11>.
2. Vavilova T. V., Momot A. P., Papayan L. P. et al. Laboratory support for assessing the hemostatic system in a physiologically proceeding pregnancy, in risk groups for the development of thrombosis and gestational complications: expert opinion. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019803155>.
3. Vavilova T. V., Sirotkina O. V. Training of specialists to provide laboratory support in the field of personalized medicine at the Almazov Centre. *Russian Journal for Personalized Medicine*, 2023, vol. 3, no. 4, pp. 6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-4-6-12>.
4. Vavilova T. V., Solovyova L. V., Bekoeva A. B. et al. The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic events. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, vol. 25, no. 6, pp. 3945. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3945>.
5. Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. 260 pp. (In Russ.). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (accessed: 15.08.2024).
6. Gilyarevsky S. R., Vereina N. K., Golshmid M. V. Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2023, vol. 19, no. 3, pp. 290–297. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2922>.
7. Gorgidze L. A., Mamleeva S. Yu., Pimenov M. S. et al. Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i

- томатическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000I // Медицинский алфавит. – 2023. – № 4. – С. 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17>.
8. Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Афончиков В. С. и др. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 7–26. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-7-26>.
 9. Заболотских И. Б., Сивков С. В., Буланов А. Ю. и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 7–46. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-7-46>.
 10. Кулигин А. В., Лушников А. В., Зеулина Е. Е. Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 101–108. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108>.
 11. Лянгузов А. В., Лучинин А. С., Сергунина О. Ю. и др. Клиническое значение показателей скрининговой коагулограммы при сепсисе у онкогематологических больных // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 1. – С. 71–78. <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1088>.
 12. Миронова А. И., Крощаева Е. С., Добровольский А. Б. и др. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов // Атеротромбоз. – 2022. – № 1. – С. 20–28. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.
 13. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 59778-2021 «Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 октября 2021 г. N 1212-ст). Москва, 2021. 30 с. Режим доступа: https://mos-medestra.ru/biblioteka/gost/2_5422660334508840711.pdf (дата обращения: 15.08.2024).
 14. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (вместе с «СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...») (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500). Москва, 2021. 957 с. URL: http://vnipchi.rosпотребнадzor.ru/s/203/files/ND/safety/95493_64.pdf (дата обращения: 15.08.2024).
 15. Похабов Д. С., Шестаков Е. А., Федык О. В. и др. Тромбоэластография и коагулограмма в многопрофильной клинике // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 3. – С. 38–44. <https://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1067>.
 16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 мая 2021 г. N 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований» (с изменениями и дополнениями от 23.11.2021). Москва, 2021. 53 с. Режим доступа: http://medlabdiag.ru:8000/media/law/pdf/law_464.pdf (дата обращения: 15.08.2024).
 17. Чулков В. С., Шумакова О. А., Вереина Н. К. и др. Концепция преподавания разделов клинической гемостазиологии по специальности «Терапия» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 35. – С. 32–85. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3285>.
 18. Amelung H. Apparatus for measuring the blood clotting time. Patent CH648671A5, Switzerland. URL: <https://patents.google.com/patent/CH648671A5> (дата обращения: 15.08.2024).
 19. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens // Acta Haematologica. – 1957. – Vol. 17, № 4. – P. 237–246. <https://doi.org/10.1159/000205234>.
 20. Fowler A., Perry D. Laboratory monitoring of haemostasis // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70, Suppl 1. – P. 68–72, e24. <https://doi.org/10.1111/anae.12919>.
 21. Lippi G., Favaloro E. Laboratory hemostasis: from biology to the bench // Clin Chem Lab Med. – 2018. – Vol. 56, № 7. – P. 1035–1045. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1205>.
 22. Mallett S. V., Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70, Suppl 1. – P. 73–77. <https://doi.org/10.1111/anae.12909>.
 23. analyzer. *Medical alphabet*, 2023, no. 4, pp. 13–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17>.
 8. Zabolotskikh I. B., Kirov M. Yu., Afonchikov V. S. et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical practice recommendations of the National “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care*, 2021, no. 3, pp. 7–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-7-26>.
 9. Zabolotskikh I. B., Sinkov S. V., Bulanov A. Yu. et al. Perioperative management of patients with hemostatic system disorders. Methodological recommendations of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists” and the National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology. *Annals of Critical Care*, 2024, no. 1, pp. 7–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-7-46>.
 10. Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Zeulina E. E. The consistent use of recombinant and plasma factors of the blood coagulation system in intensive care of massive obstetric hemorrhage. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 101–108. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108>.
 11. Lyanguzov A. V., Luchinin A. S., Sergunina O. Yu. et al. Clinical significance of screening coagulogram parameters in sepsis in oncohematological patients. *Thrombosis, hemostasis and rheology = Tromboz, gemostaz i reologija*, 2024, no. 1, pp. 71–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2024.1.1088>.
 12. Mironova A. I., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B. et al. Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anti-coagulants. *Atherothrombosis*, 2022, no. 1, pp. 20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.
 13. National standard of the Russian Federation GOST R 59778-2021 “Procedures for taking venous and capillary blood samples for laboratory research” (approved and put into effect by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated October 21, 2021 N 1212-st). Moscow, 2021, 30 p. (In Russ.). URL: https://mos-medestra.ru/biblioteka/gost/2_5422660334508840711.pdf (accessed: 15.08.2024).
 14. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 28.01.2021 N 4 “On approval of sanitary rules and regulations SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases” (together with “SanPiN 3.3686-21. Sanitary rules and regulations...”) (Registered with the Ministry of Justice of Russia on 15.02.2021 N 62500). Moscow, 2021, 957 p. (In Russ.). URL: http://vnipchi.rosпотребнадzor.ru/s/203/files/ND/safety/95493_64.pdf (accessed: 15.08.2024).
 15. Pokhabov D. S., Shestakov E. A., Fedyk O. V. et al. Thromboelastography and coagulogram in a multidisciplinary hospital. *Thrombosis, hemostasis and rheology = Tromboz, gemostaz i reologija*, 2023, no. 3, pp. 38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1067>.
 16. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 18, 2021 N 464n “On approval of the Rules for conducting laboratory tests” (as amended and supplemented on November 23, 2021). Moscow, 2021. 53 p. (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/400839855/?ysclid=lzgt8kgewo630507380> (accessed: 15.08.2024).
 17. Chulkov V. S., Shumakova O. A., Vereina N. K. et al. The concept of teaching clinical hemostasiology in internal medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022, vol. 21, 3S, pp. 3285. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3285>.
 18. Amelung H. Apparatus for measuring the blood clotting time. Patent CH648671A5, Switzerland. URL: <https://patents.google.com/patent/CH648671A5> (accessed: 15.08.2024).
 19. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematologica*, 1957, vol. 17, no. 4, pp. 237–246. <https://doi.org/10.1159/000205234>.
 20. Fowler A., Perry D. Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*, 2015, vol. 70, Suppl 1, pp. 68–72, e24. <https://doi.org/10.1111/anae.12919>.
 21. Lippi G., Favaloro E. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med*, 2018, vol. 56, no. 7, pp. 1035–1045. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1205>.
 22. Mallett S. V., Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*, 2015, vol. 70, Suppl 1, pp. 73–77, e25–6. <https://doi.org/10.1111/anae.12909>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4

ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»,
141700, Россия, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

Ройтман Евгений Витальевич

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Научный центр неврологии; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова.
E-mail: roitman@hemostas.ru, ORCID: 0000-0002-3015-9317; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017

Шабалина Алла Анатольевна

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела лабораторной диагностики, Научный центр неврологии.
E-mail: ashabalina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9604-7775, Researcher ID: B-2504-2018

Танашьян Маринэ Мовсесовна

д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; профессор кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко, Российский университет медицины.
E-mail: m_tanashyan2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID: 6506228066, Researcher ID: F-8483-2014

Дмитриева Наталия Юрьевна

канд. биол. наук, магистрант, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет).
E-mail: natalyd@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1072-243X

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Center of Neurology,
80, Volokolamskoye Shosse, 125367, Moscow, Russia

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow 117513, Russia

Russian University of Medicine,
4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia

Moscow Institute of Physics and Technology
(National Research University),
9, Institutsky per., Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russia

Roitman Eugene V.

Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Leading Research Fellow, Research Center of Neurology; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: roitman@hemostas.ru, ORCID: 0000-0002-3015-9317; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017

Shabalina Alla A.

Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Head of the Diagnostics Laboratory, Research Center of Neurology.
E-mail: ashabalina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9604-7775, Researcher ID: B-2504-2018

Tanashyan Marine M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Neurological Department № 1, Research Center of Neurology; Professor of the Department of Neurology, Semashko Research and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine.
E-mail: m_tanashyan2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID: 6506228066, Researcher ID: F-8483-2014

Dmitrieva Nataliya Yu.

Cand. of Sci. (Biol.), Graduate Student, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University).
E-mail: natalyd@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1072-243X