

СКРИНИНГ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СЕПСИСЕ

Осовских В.В.¹, Васильева М.С.², Крайсветная Е.В.¹, Баутин А.Е.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Осовских Виктор Васильевич
ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России,
ул. Ленинградская, д. 70,
пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия,
197758
E-mail: osoff@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 14.07.2016
и принята к печати 30.09.2016.*

Резюме

Введение. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) является независимым фактором риска при сепсисе. Проблема выявления ранней гиперкоагуляционной стадии ДВС к настоящему времени не решена из-за отсутствия доступных тестов. Результаты тромбоэластометрии (ТЭМ) и теста генерации тромбина (ТГТ) в условиях сепсиса противоречивы. **Цель исследования:** сравнить возможности ТЭМ, ТГТ в модификации с рекомбинантным человеческим тромбомодулином (ТМ) и локальных тестов для выявления гиперкоагуляции при сепсисе. **Материалы и методы.** При ТЭМ-мониторинге пациентов с сепсисом гиперкоагуляция выявлена в 21 случае. Кроме модифицированного ТГТ, определяли скрининговые показатели коагуляции и уровни физиологических антикоагулянтов. **Результаты.** Отсутствие генерации тромбина выявлено в 2 случаях из 21. Гиперкоагуляция в виде повышения ЕТР и Peak выявлена только в одном наблюдении. В модификации ТГТ с ТМ в 15 случаях из 19 выявлена низкая чувствительность к ТМ: снижение ЕТР на 14 % [8,8–24], а Peak на 8% [3,4–12,5]. Таким образом, тромбоэластометрически выявленная гиперкоагуляция подтверждена различными вариантами ТГТ только в 16 случаях из 19 (84,2%). Динамические критерии ТЭМ (например, CFT item) высоко коррелировали со степенью снижения ЕТР и Peak. **Заключение.** Гиперкоагуляция при сепсисе часто обусловлена недостаточностью в системе протеина С. ТЭМ представляется чувствительным методом скрининга гиперкоагуляции при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис, гиперкоагуляция, тромбоэластометрия, генерация тромбина, протеин С

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 34–41.

SCREENING FOR HYPERCOAGULABILITY IN SEPSIS

Osovskikh V.V.¹, Vasilieva M.S.², Kraisvetnaia E.V.¹, Bautin A.E.²

¹ Federal state budgetary institution «Russian scientific center of radiology and surgical technologies» of the ministry of healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Viktor V. Osovskikh
Russian scientific center of radiology and surgical technologies
Leningradskaya str., 70
Pesochnyi pos., Saint Petersburg, Russia,
197758
E-mail: osoff@mail.ru

Received 14 July 2016; accepted 30 September 2016

Abstract

Background. Overt disseminated intravascular coagulation (DIC) is independent risk factor in sepsis. Hypercoagulability, present in pre-DIC state, is hardly detected by available screening tests. Thromboelastometry (TEM) and thrombin generation test (TG) showed contradictory results in sepsis. **Objectives.** The aim of the study is to compare the screening potential of TEM, TG and local tests to detect hypercoagulability in sepsis. **Design and methods.** TEM screening of septic patients revealed hypercoagulability in 21 cases. TG test were performed along with screening coagulation tests and physiological anticoagulants. **Results.** There was no thrombin generation in 2 of 21 cases. Increased ETP and Peak revealed only in one case. The degree of TM-modulated suppression of TG was abnormally low in 15 cases out of 19. Median ETP suppression was only 14% [8,8–24], Peak suppression was 8% [3,4–12,5]. Thus, TEM- identified hypercoagulability was confirmed by both TG and TM+TG tests only in 16 cases (84.2%). Dynamic TEM-criteria (CFT item) highly correlated with ETP- and PT-suppression values. **Conclusion.** Hypercoagulability during sepsis is often due to abnormality in PC pathway. TEM appears to be sensitive POC tool to detect hypercoagulability in sepsis.

Key words: sepsis, hypercoagulability, thromboelastometry, thrombin generation, protein C.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 34–41.

Введение

Коагулопатия, развивающаяся на фоне сепсиса, обусловлена несколькими патогенетическими механизмами [1,2,3]. Тромбообразование запускается повышенной экспрессией тканевого фактора (ТФ) на поверхности циркулирующих моноцитов, тканевых макрофагов и, возможно, некоторых эндотелиоцитов. Дефицит естественных антикоагулянтов обусловлен нарушенным синтезом, потреблением или ингибированием (например, недостаток антитромбина выявляется у половины больных, а протеина С — почти в 90% случаев). Функция эндотелиальных клеток угнетена, из-за чего замедляется активация протеина С комплексом тромбин-тромбомодулин. Кроме того, эндотоксин активирует ингибитор плазминогена PAI-1, что ведет к гипофибриноли-

зу. Таким образом, развивающийся у септических больных синдром внутрисосудистого диссеминированного свертывания (ДВС) характеризуется недостаточным контролем коагуляции и подавленным фибринолизом (т.н. тромботический фенотип ДВС). Показано, что к 3–5-м суткам развития сепсиса признаки явного ДВС (англ. «overt DIC») по критериям International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH [4] выявляются у 50% пациентов [5]. Развитие данного синдрома является независимым фактором риска. Например, 28-дневная летальность в группе плацебо исследования PROWESS практически линейно коррелировала с суммой баллов по шкале ISTH overt DIC, независимо от оценки по шкале APACHE [6]. Диагностика явного синдрома ДВС достаточно проста и основана на общедоступных

тестах: протромбиновое время, фибриноген, тромбocyты, фибрин-зависимые маркеры. Тем не менее проблема выявления ранних стадий синдрома ДВС (англ. «pre-DIC» или «non-overt DIC») к настоящему времени не решена [7]. Состояние гиперкоагуляции, неизбежно предшествующее истощению факторов свертывания, не выявляется ни одним из доступных «локальных» тестов, т.е. тестов, характеризующих отдельные звенья системы коагуляции. Это, в свою очередь, препятствует развитию целенаправленной превентивной терапии ранних стадий ДВС. Глобальные тесты коагуляции, такие, как тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (ТЭМ), тест генерации тромбина (ТГТ), в настоящее время широко применяются для диагностики тромбофилий. Их принципиальное отличие от локальных тестов — в объеме информации. «Конечной точкой» в таких распространенных тестах, как протромбиновый индекс (ПИ) и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), является начало образования сгустка. Считается, что с помощью локальных тестов можно определить дефицит того или иного фактора, но для диагностики гиперкоагуляции они непригодны. Согласно современным представлениям, тромбин является важнейшим ферментом системы коагуляции, а гиперкоагуляция — это либо результат его избыточной системной продукции, либо невозможность остановить процесс продукции тромбина на локальном уровне [8]. К моменту образования фибринового сгустка (конечная точка скрининговых тестов) генерируется около 5% тромбина. Интегральные тесты (ТГТ, ТЭГ, ТЭМ) позволяют наблюдать продолжение процесса генерации тогда, когда «обычные» коагуляционные тесты останавливаются. В последнее десятилетие приобрела популярность методика определения генерации тромбина с флюоресцентной детекцией, разработанная С. Hemker и соавт. в начале 2000-х. [9]. Существует несколько модификаций данного метода, отличающихся использованием бедной или богатой тромбоцитами плазмы, а также концентрацией компонентов активатора (т.е. смеси тканевого фактора и фосфолипидов). С одной стороны, использование бедной тромбоцитами плазмы является общепринятым, поскольку позволяет длительно хранить замороженные образцы и осуществлять внешний лабораторный контроль качества. С другой стороны, при этом исключается влияние на результат теста тромбоцитов и микрочастиц, несущих на поверхности тканевой фактор. При низкой концентрации тканевого фактора в составе активатора на генерацию тромбина оказывают влияние практически все факторы свертывания (кроме FXI), а при высокой — только факторы «внешнего пути» [9].

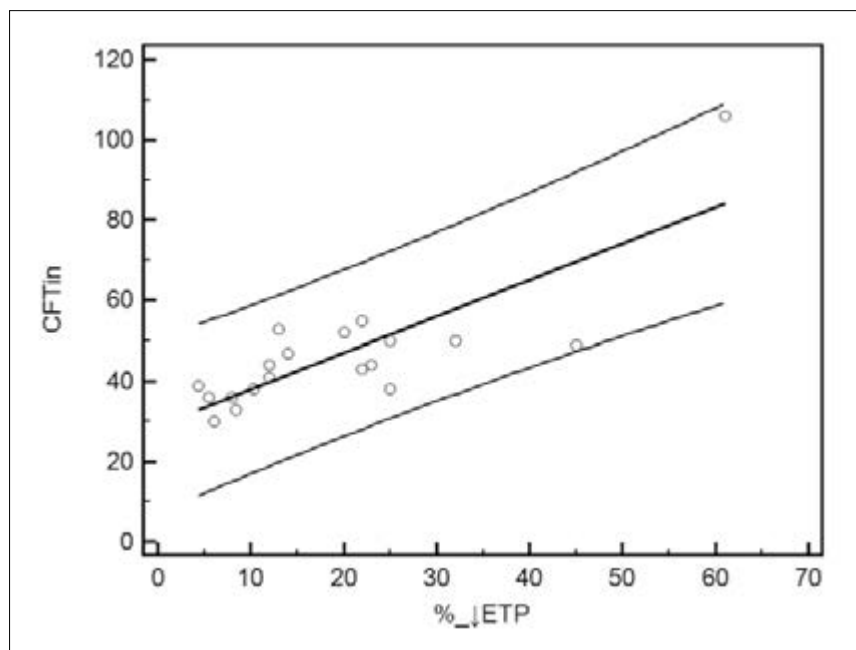
Необходимо отметить, что ряд исследований генерации тромбина по оригинальной методике Hemker с соавт., выполненных в ранние сроки после развития сепсиса, не выявили достоверных гиперкоагуляционных изменений [10, 11]. Представляет интерес модификация данного теста, в котором используется и тканевой фактор, и тромбомодулин (индуктор системы протеина С), что в некоторой степени моделирует условия коагуляции *in vivo*. Доза тромбомодулина подбирается таким образом, чтобы снизить на 50% пиковую концентрацию тромбина (Peak) и площадь под кривой концентрации (т.н. эндогенный тромбиновый потенциал, ЕТР) в плазме здоровых доноров [12]. Менее выраженное снижение ЕТР свидетельствует о недостаточности в системе протеина С.

Замечено, что гиперкоагуляция при сепсисе довольно часто выявляется методами ТЭГ и ТЭМ, однако прогностическая ценность этих находок и их влияние на выбор терапии остаются неопределенными [13, 14]. На наш взгляд, представляет интерес последовательное применение скрининговой диагностики гиперкоагуляции методом тромбоэластометрии и ряда подтверждающих тестов: генерации тромбина в модификации с тромбомодулином, уровней физиологических антикоагулянтов и т.д.

Цель исследования. Сравнить диагностический потенциал тромбоэластометрии (ТЭМ), модифицированного теста генерации тромбина (ТГТ) и уровня физиологических антикоагулянтов для выявления гиперкоагуляции при сепсисе.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ локальной базы данных тромбоэластометрии за 5 лет показал, что признаки гиперкоагуляции проявлялись почти у трети септических больных. У данной категории пациентов тест применялся эпизодически, как правило, в связи с планируемым оперативным вмешательством. В проспективной части исследования для выявления гиперкоагуляции у больных с сепсисом была несколько изменена процедура забора крови из имеющегося центрального венозного или артериального катетера для исследования коагулограммы: использовалась дополнительная пробирка с цитратом натрия (Vacuette, 3,2%, 0,109 M, Grainer Bio One). Тромбоэластометрию цельной крови проводили не позднее 3 часов после забора крови на приборах ROTEM Delta или ROTEM Gamma (TEM International, Германия). Использовали оригинальные реагенты EXTEM, INTEM, FIBTEM (TEM International, Германия). Критериями гиперкоагуляции являлись: CTextem < 45 с, CTintem < 120 с, MCF > 72 мм, G > 12400 дин/см², TPI > 3,5, α > 78° [15, 16].

Рисунок 1. Корреляция между временем формирования сгустка CFTin и степенью снижения эндогенного тромбинового потенциала ЕТР. $R^2=0,82$; $p<0,05$



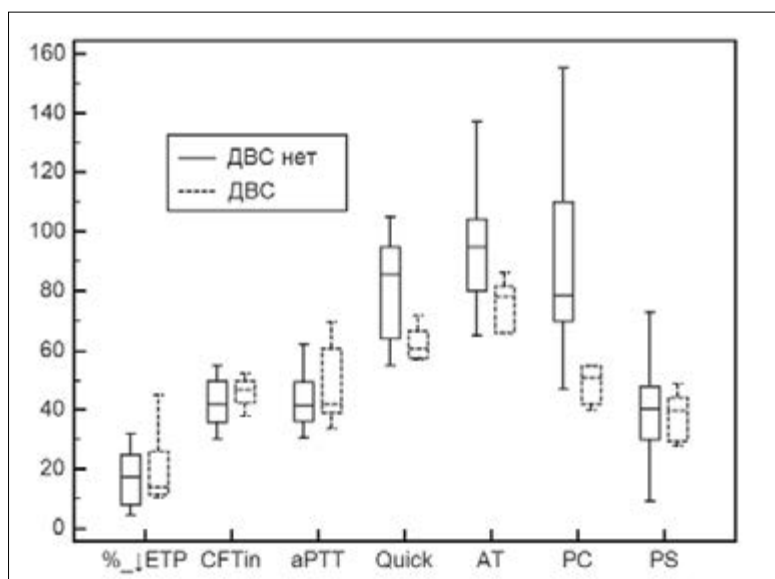
Образцы крови при выявлении гиперкоагуляции были подвергнуты двухступенчатому центрифугированию при 120 G — 10 мин, затем при 2500 G — 30 мин (Eppendorf Centrifuge 5804, Eppendorf, Германия), после чего бедная тромбоцитами плазма была заморожена при -85°C . Во всех случаях диагноз сепсиса был установлен на основании рекомендаций Согласительной конференции SSC 2012. Для повышения специфичности диагностики нами были использованы уровни прокальцитонина (пороговое значение выше 2 мкг/л) и С-реактивного белка (пороговое значение выше 50 мг/л). Уровень лейкоцитов и тромбоцитов определяли на анализаторе Sysmex KX-21 (Sysmex, Япония). Определение активированного парциального тромбопластинового времени (APTT), протромбинового индекса (Quick), фибриногена, фактора фон Виллебранда (VWF) выполнено на приборе STA Compact (Diagnostica Stago, Италия) с использованием оригинальных реагентов. Для определения протеина С, протеина S и антитромбина на том же оборудовании использовали реагенты Stachrom Protein C, Staclo Protein S, Stachrom АТIII, соответственно. Тесты на Д-димер (D-Dimer) и прокальцитонин (PCT) выполнены на анализаторе VIDAS (Biomerieux, Италия). Определение генерации тромбина проводилось в лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства. Использована методика Calibrated automated thrombogram (Thrombinoscope BV, Нидерланды) с применением планшетного флуориметра Fluoriscan

Ascent (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Концентрация тканевого фактора составляла 5 пмоль/л. Параллельно выполняли стандартный ТГТ и тест с добавлением рекомбинантного человеческого тромбо модулина (ТМ), по результатам которых оценивали эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР), пиковую концентрацию тромбина (Peak thrombin) и степень снижения показателей ЕТР и Peak (%). Доза тромбо модулина была подобрана таким образом, чтобы обеспечить 50%-ное подавление показателей ЕТР и Peak в плазме здоровых доноров. Статистический анализ проведен с помощью программ Medcalc 12 и Microsoft Excel 2003. Учитывая ненормальный характер распределения, данные представлены как медиана [25-ый процентиль — 75-ый процентиль] (Me [Q1–Q3]). Различия между группами оценивали с применением непараметрического метода Манна-Уитни. Зависимость между отдельными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

В результате скрининга выявлен 21 пациент с тромбоэластометрическими признаками гиперкоагуляции, 12 мужчин и 9 женщин, возраст 59 [46–64] лет. Медиана времени от пикового значения прокальцитонина до выявления гиперкоагуляции — 4 [1–6] суток. Наиболее часто выявлялось увеличение максимальной плотности сгустка в тестах EXTEM и INTEM (MCF) — 74 [74–78] мм, увеличение G — 14727 [14104–20206] дин/см²,

Рисунок 2. Коагуляционные параметры пациентов с гиперкоагуляцией, имевших и не имевших явного синдрома ДВС в соответствии с критериями ISTH



Показатели CFTin и aPTT приведены в секундах, остальные — в %. Различия для протеина С достоверны ($p=0,0031$). Сокращения на рисунке: %_ETP — величина снижения эндогенного тромбинового потенциала при добавлении тромбомодулина, CFTin — время формирования сгустка в тесте intem, aPTT — активированное парциальное тромбопластиновое время, Quick — протромбиновый индекс по Quick, AT — антитромбин, PC — протеин С, PS — протеин S.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, $n=19$

Показатель	Me	Q_1	Q_3
Возраст, лет	59	50	64
Число мужчин	11		
Сепсис абдоминальной локализации	12		
Сепсис другой локализации	7		
Время после пикового значения прокальцитонина, дней	4	1	5,7
Прокальцитонин в день исследования, мкг/л	0,7	0,1	2,9
С-реактивный белок, мг/л	103	63	170
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11	9	13,9
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	256	220	338
Фибриноген, г/л	5,8	4,7	7,3
Протромбиновый индекс по Quick, %	72	59	93
Активированное парциальное тромбопластиновое время, сек	42	37	50
Фактор фон Виллебранда, %	333	245	420
D-dimer, мкг/л	2830	1808	5199
Оценка по шкале ISTH DIC score, баллов	4	2	4,7
Оценка по SOFA, баллов	5	4	7

Таблица 2. Данные тромбоэластометрии, теста генерации тромбина и уровня физиологических антикоагулянтов

Показатель	Me	Q ₁	Q ₃
Время тромбообразования EXTEM, сек	76	61,2	129,7
Время тромбообразования INTEM, сек	174	149,5	195,7
Угол alpha ROTEM, градусов	82	80	83
Время формирования сгустка EXTEM, сек	45	35,5	47,7
Время формирования сгустка INTEM, сек	44	38	50
Максимальная плотность сгустка INTEM, мм	74	74	78,2
Сила сдвига (макс. плотность сгустка) INTEM, dyne*cm ⁻²	14727	14104	20206
Индекс тромбодинамического потенциала по C.Raby	7,4	5,7	10,3
Эндогенный тромбиновый потенциал, нмоль*мин	1530	1336	1960
Пиковая концентрация тромбина, нмоль/л	244	204	293
Эндогенный тромбиновый потенциал в тесте с ТМ, нмоль*мин	1227	1132	1632
Пиковая концентрация тромбина в тесте с ТМ, нмоль/л	223	176,7	267
Снижение ЕТР в тесте с ТМ, %	14	8,8	24,5
Снижение Peak в тесте с ТМ, %	8	3,4	12,5
Антитромбин, %	86	75	101,5
Протеин С, %	71	55	95,5
Протеин S, %	40	30	47,7

увеличение индекса тромбодинамического потенциала ТРІ — 7,4 [5,7–10,3]. Графики генерации тромбина получены в 19 случаях из 21. В двух образцах плазмы генерация тромбина отсутствовала, вероятно, в связи с контаминацией пробы гепарином на преаналитическом этапе. Исходные характеристики 19 пациентов приведены в табл. 1. По результатам теста генерации тромбина признаки гиперкоагуляции в виде повышения ЕТР и Peak выявлены только в одном наблюдении. В остальных случаях генерация тромбина была либо в нормальных пределах, либо несколько снижена: ЕТР составлял 1530 [1336–1960] нмоль*мин, Peak — 244 [204–293] нмоль/л. Еще в 15 случаях из 19 выявлена низкая чувствительность к ТМ: снижение ЕТР всего на 14 [8,8–24]%, а Peak на 8 [3,4–12,5]%. Полученные результаты указывают на наличие гиперкоагуляции, обусловленной недостаточностью в системе протеина С.

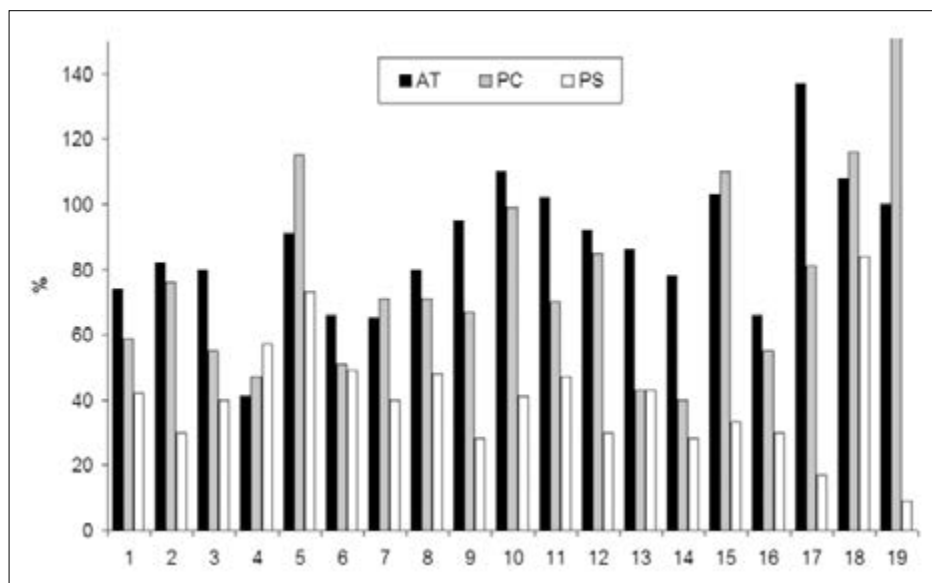
Данные тромбоэластометрии, теста генерации тромбина и уровня физиологических антикоагулянтов приведены в табл. 2. Не выявлено значимой корреляции между степенью снижения ЕТР и Peak и параметрами скрининговой коагулограммы. Так-

же не выявлена корреляция с уровнем физиологических антикоагулянтов (РС, PS, АТ).

У 5 из 19 пациентов на момент детекции гиперкоагуляции было подтверждено состояние явного синдрома ДВС (5 и более баллов по шкале ISTH overt DIC). При сравнении подгрупп пациентов с диагнозом синдрома ДВС и без него, только различия в уровне протеина С достигали статистической значимости (Рис. 2).

Обсуждение. Гиперкоагуляция, выявленная методом тромбоэластометрии, подтверждена различными вариантами ТГТ (ТГТ и ТГТ+ТМ) только в 16 случаях из 19 (84,2%). Это может быть связано как с недостаточной чувствительностью ТГТ (например, метод не учитывает вклад тромбоцитов и микрочастиц), так и недостаточной специфичностью ТЭМ в диагностике гиперкоагуляции. Например, такие статические ТЭМ-критерии, как высокая максимальная плотность сгустка (MCF) или сила сдвига (G), в значительной степени обусловлены концентрацией функционального фибриногена и тромбоцитов, а не только скоростью генерации тромбина. В наших наблюдениях только динамические ТЭМ-критерии

Рисунок 3. Индивидуальные значения физиологических антикоагулянтов у 19 пациентов с гиперкоагуляцией. АТ — антитромбин, PC — протеин С, PS — протеин S



гиперкоагуляции коррелировали со степенью выявленных в ТГТ нарушений. Так, время формирования сгустка (CFT) в тесте INTEM высоко коррелировало со степенью снижения ETP и Peak ($R^2 = 0,82$ при $p < 0,05$) (Рис. 1). В то же время значимой связи статистических критериев тромбоэластометрии (критериев плотности сгустка) с данными ТГТ не выявлено. Brenner T. и соавт. ранее сообщали о тенденции к укорочению CFT INTEM у больных с сепсисом без явного синдрома ДВС [13]. Эти же авторы обратили внимание на большую специфичность тестов, не содержащих тканевой фактор (ТФ), поскольку нарушения коагуляции при сепсисе связаны с его повышенной экспрессией на клеточной поверхности.

Таким образом, тромбоэластометрия цельной крови представляется более чувствительным методом скрининга гиперкоагуляции при сепсисе, чем ТГТ в бедной тромбоцитами плазме. Использование модификации ТГТ с ТМ на последующих этапах диагностики, а также определение уровня физиологических антикоагулянтов, возможно, позволит уточнить патогенетический механизм гиперкоагуляции и использовать более дифференцированную лечебную тактику.

Нами были отмечены разнонаправленные изменения уровня физиологических антикоагулянтов у обследованных септических пациентов с ТЕМ-признаками гиперкоагуляции, что ставит под сомнение успех заместительной антикоагулянтной терапии каким-либо одним монокомпонентным препаратом (Рис. 3). К сожалению, национальные и международные рекомендации по лечению сепсиса практически не освещают особенностей лечения сепсис-ассоциированного ДВС. Например,

в объемном документе Surviving Sepsis Campaign guidelines, опубликованном в 2013 году [17], синдром ДВС упоминается только в контексте лечения педиатрических пациентов.

Выводы

1. Метод тромбоэластометрии цельной крови, вероятно, более чувствителен для скрининга гиперкоагуляции при сепсисе, чем тест генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме.
2. Модификация теста генерации тромбина с тромбомодулином при сочетании с тромбоэластометрией позволяет определить причину развития гиперкоагуляции у больных с сепсисом, что может быть использовано при назначении терапии.
3. Гиперкоагуляция при сепсисе чаще обусловлена недостаточностью в системе протеина С.
4. Исследованные локальные тесты коагулограммы, в том числе определение уровня физиологических антикоагулянтов, оказались нечувствительными в диагностике гиперкоагуляции у пациентов с сепсисом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Aird WC. Sepsis and coagulation. Crit Care Clin. 2005;21:417–431.
2. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010; 38: S26–S34.

3. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1032–1040.
4. Taylor Jr. FB, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1027–1030.
5. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA: Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* 2005; 128:2864–2875.
6. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE et al: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1924–1933.
7. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S: Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Critical Care.* 2014; 18:R13.
8. Hoppensteadt D, Tsuruta K, Cunanin J et al: Thrombin Generation Mediators and Markers in Sepsis-Associated Coagulopathy and Their Modulation by Recombinant Thrombomodulin. *Thrombosis/Hemostasis.* 2014; 20(2): 129–135.
9. Namestnikov YuA. Thrombin generation test as an integral indicator of the blood clotting system status. *Hematology and Transfusiology = Gematologiya i transfuziologiya.* 2010; 55 (2): 32–39. In Russian [Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель состояния системы свертывания крови. *Гематология и трансфузиология.* 2010; 55 (2): 32–39].
10. Picoli-Quaino SK, Alves BE, Faiotto VB, Montalvao SA, De Souza CA, Annichino-Bizzacchi JM, De Paula EV. Impairment of thrombin generation in the early phases of the host response of sepsis. *J Crit Care.* 2014;29(1):31-6.
11. Collins PW. Novel therapies for immune tolerance in haemophilia A. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 6:94-100; discussion 100-1
12. Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC et al. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype. *Thromb. Haemost.* 2006; 96(5): 562-567.
13. Brenner T, Schmidt K, Delang M et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock — cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56(10): 1277-1290.
14. Müller MC, Meijers J, Vroom MB et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care.* 2014; 18:R30.
15. Dimitrova-Karamfilova A, Patokova Y, Solarova T et al. Rotation Thromboelastography for Assessment of Hypercoagulation and Thrombosis in Patients with Cardiovascular Diseases. *Journal of Life Sciences.* 2012; 6: 28-35.
16. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfusion Medicine Reviews.* 2012; 26(1): 1–13.
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39:165–228.

Информация об авторах:

Осовских Виктор Васильевич, к.м.н., руководитель научной группы анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «РНЦРХТ»;

Васильева Мария Сергеевна, клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Крайсветная Евгения Викторовна, врач отделения анестезиологии и реаниматологии клиники ФГБУ «РНЦРХТ»;

Баутин Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова».

Author information:

Viktor V. Osovskikh, PhD, head of the group of Anesthesiology and intensive care, Russian scientific center of radiology and surgical technologies;

Mariya S. Vasilieva, clinical intern, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Evgeniya V. Kraismetnaia, physician at Anesthesiology and intensive care unit, Russian scientific center of radiology and surgical technologies;

Andrey E. Bautin, PhD, head of the laboratory of Anesthesiology and intensive care, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.