

## Возможности нативного теста ротационной тромбоэластометрии при резекции печени по поводу метастазов колоректального рака

© Д.В. ЮДИН<sup>1</sup>, Е.М. ШУЛУТКО<sup>2</sup>, А.В. САВУШКИН<sup>1</sup>, Э.А. ХАЧАТУРОВА<sup>1</sup>, Р.С. ДУБРОВИНА<sup>1</sup>, А.А. ПОНОМАРЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — определить диагностическую значимость нативного теста тромбоэластометрии при резекции печени по поводу метастазов колоректального рака.

**Материал и методы.** Обследованы 25 пациентов после резекции печени, пораженной метастазами колоректального рака. До операции, в конце оперативного вмешательства и на следующий послеоперационный день выполнялась коагулограмма с определением международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), плазменной концентрации фибриногена, уровня D-димера, а также подсчет числа тромбоцитов. Параллельно выполнялись тесты тромбоэластометрии: EXTEM, INTEM, NATEM, в которых оценивались время свертывания (clotting time — CT), время образования сгустка (clot formation time, CFT), угол альфа (угол  $\alpha$ ), максимальная плотность сгустка (maximum clot firmness — MCF).

**Результаты.** Интервалы CT EXTEM, INTEM находились в пределах референсных значений. CT NATEM укорочен в 51,7% наблюдений, удлинений не наблюдалось. Увеличение МНО выше 1,5 выявлено в 38% наблюдений, удлинение АЧТВ более чем в 1,5 раза наблюдалось однократно. Прямая корреляционная связь средней силы выявлена только между CT EXTEM и показателями МНО. В предоперационном периоде наблюдалась корреляция между АЧТВ и интервалами CT INTEM, NATEM. Интервалы CFT EXTEM, INTEM находились в пределах референсных значений, кроме случаев выраженной тромбоцитопении ( $n=5$ ). Укорочение интервала CFT NATEM выявлено в 72% наблюдений, удлинения не наблюдалось. Корреляционная связь длины интервала CFT NATEM с концентрацией фибриногена и числом тромбоцитов значительно слабее, чем у аналогичных показателей EXTEM и INTEM. Сильная корреляция выявлена между показателями MCF в тестах NATEM, EXTEM и INTEM. Корреляция между плазменной концентрацией фибриногена, числом тромбоцитов и показателями MCF не различалась между тестами.

**Выводы.** Укорочение интервалов времени свертывания и времени образования сгустка в нативном тесте тромбоэластометрии согласуется с протромботическими сдвигами в системе гемостаза, типичными для пациентов онкологического профиля. Нативный тест тромбоэластометрии наравне с другими тестами может применяться для оценки статуса свертывающей системы крови, а его более широкое применение позволит снизить расходы на диагностику нарушений системы гемостаза без потери полезной информации.

*Ключевые слова:* тромбоэластометрия, нативный тест, резекция печени.

### Информация об авторах:

Юдин Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5192-9360>; e-mail: dmitrii\_yudin@inbox.ru

Шулутко Е.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7312-6796>

Савушкин А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6282-2569>

Хачатурова Э.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3303-2546>

Дубровина Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9389-7771>

Пonomаренко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

**Автор, ответственный за переписку:** Юдин Д.В. — e-mail: dmitrii\_yudin@inbox.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юдин Д.В., Шулутко Е.М., Савушкин А.В., Хачатурова Э.А., Дубровина Р.С., Пonomаренко А.А. Возможности нативного теста ротационной тромбоэластометрии при резекции печени по поводу метастазов колоректального рака. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:62-70. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903162>

## Native test of rotational thromboelastometry for liver resections with colorectal cancer metastases

D.V. YUDIN<sup>1</sup>, E.M. SHULUTKO<sup>2</sup>, A.V. SAVUSHKIN<sup>1</sup>, E.A. KHACHATUROVA<sup>1</sup>, R.S. DUBROVINA<sup>1</sup>, A.A. PONOMARENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ryzhikh State Research Center for Coloproctology, 123423, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 125993, Moscow, Russia

**ABSTRACT**

**Objective** — to determine diagnostic significance of native test of thromboelastometry for liver resections with colorectal cancer metastases.

**Material and methods.** There were 25 patients who underwent liver resection for colorectal cancer metastases. Coagulation tests including international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen and D-dimer level, platelet count were performed prior to surgery, at the end of surgical intervention and on the next postoperative day. In parallel, thromboelastometry tests were performed (EXTEM, INTEM, NATEM) in order to evaluate CT, CFT, alpha angle, MCF.

**Results.** CT EXTEM, INTEM intervals were normal. CT NATEM was reduced in 51.7% of cases, no elongation was observed. An increase of INR >1.5 was found in 38% of cases, APTT augmentation (>1.5 times) was noted only in one case. Direct moderate correlation was detected only between CT Extem and INR. There was a correlation between APTT and CT INTEM, NATEM in preoperative period. CFT EXTEM, INTEM intervals were within normal values, except cases of severe thrombocytopenia (n=5). Shortening of CFT NATEM was revealed in 72% of cases, no elongation was observed. The association of CFT NATEM interval with fibrinogen level and platelet count was much weaker than in similar EXTEM and INTEM values. Strong correlation was found between MCF values in NATEM, EXTEM and INTEM tests. The correlation between fibrinogen level, platelet count and MCF values was similar in various tests.

**Conclusion.** Reduced CT and CFT intervals in native test of TEM correlates with prothrombotic changes in hemostatic system that is typical for cancer patients. NATEM may be used to assess coagulation system along with other tests of thromboelastometry.

*Keywords:* thromboelastometry, native test, liver resection.

**Information about authors:**

Yudin D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5192-9360>; e-mail: dmitrii\_yudin@inbox.ru

Shulutko E.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7312-6796>

Savushkin A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6282-2569>

Khachaturova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3303-2546>

Dubrovina R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9389-7771>

Ponomarenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

**Corresponding author:** Yudin D.V. — e-mail: dmitrii\_yudin@inbox.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Yudin DV, Shulutko EM, Savushkin AV, Khachaturova EA, Dubrovina RS, Ponomarenko AA. Native test of rotational thromboelastometry for liver resections with colorectal cancer metastases. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;3:62-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903162>

Свертывающая система крови активно изучается с начала XX века. Теперь уже трудно представить себе историю болезни пациента без коагулограммы, так как именно этот метод рутинно применяется в повседневной клинической практике. Коагулологический метод отражает состояние отдельных звеньев системы гемостаза и противосвертывающих механизмов, однако малоинформативен в оценке баланса между ними. Это может приводить к ложным заключениям о статусе свертывающей системы и к ее неадекватной коррекции [1].

С целью оценки баланса в системе гемостаза применяются глобальные тесты, одним из которых является ротационная тромбоэластометрия (ТЭМ). Производители предлагают для выполнения метода набор основных тестов (EXTEM, INTEM) и дифференциальных тестов (FIBTEM, APTEM, HEPTM), позволяющих оценить совместную работу свертывающей системы, противосвертывающих механизмов, фибринолитической системы, а также клеточных элементов, таких как тромбоциты и эритроциты [2]. Данный метод широко применяется в травматологии [3], акушерстве [4], а также при трансплантации печени [5, 6]. Несмотря на то что в последние годы растет число пациентов, оперированных по поводу метастазов колоректального рака в печень [7], применение ТЭМ в этой области носит наблюдательный характер. Многими авторами признан сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции при резекции печени [8–10], но в ряде исследований показатели ТЭМ не выходили за рамки референсных значений [11–13].

В нашем исследовании с целью диагностики нарушений системы гемостаза мы применили нативный тест тромбоэластометрии (NATEM). В отличие от тестов EXTEM и INTEM, здесь не используются дорогостоящие реактивы для активации свертывания, что делает NATEM самым экономически выгодным тестом. NATEM можно сравнить с классической тромбоэластографией (ТЭГ), в процессе которой инициация свертывания происходит подобным же образом, однако в отличие от ТЭМ нативная ТЭГ применяется более широко. Существует крайне ограниченная информация о NATEM. В русскоязычной литературе найдена лишь одна работа, посвященная референсным значениям данного теста [14]. Мы предполагаем, что тест NATEM может составить альтернативу другим тестам ТЭМ и иметь более широкое применение в клинической практике.

Цель исследования — определить диагностическую значимость нативного теста тромбоэластометрии при резекции печени по поводу метастазов колоректального рака.

**Материал и методы**

В группу исследования включены 25 пациентов (табл. 1), которым выполнена резекция печени в связи с метастазами колоректального рака.

Всем пациентам выполнена коагулограмма (автоматический анализатор коагуляции крови Sysmex CS-2000i («Sysmex», Япония), реактивы (SIEMENS, Германия) с определением международного нормализованного отношения

(МНО), тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), плазменной концентрации фибриногена, уровня D-димера. Выполнен также подсчет числа тромбоцитов, для чего использовали автоматический гематологический анализатор CELL-DYN Ruby («Abbott Diagnostics», США). Параллельно систему гемостаза исследовали на тромбоэластометре (ROTEM delta, «TEM Innovations», Германия). Выполняли тесты EXTEM, INTEM, NATEM, в которых оценивали следующие показатели: время свертывания (clotting time — CT), время образования сгустка (clot formation time — CFT), угол альфа (угол  $\alpha$ ), максимальная плотность сгустка (maximum clot firmness — MCF).

Забор крови проводился до операции, по окончании оперативного вмешательства и на следующий послеоперационный день из центрального венозного катетера после тщательного промывания. У 12 пациентов система гемостаза исследовалась на 2-й послеоперационный день. Всего исследовано 87 проб крови.

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 12. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. При неправильном распределении лабораторных показателей средние значения представлены медианой с верхним и нижним квартилями. Статистическую значимость различий связанных совокупностей определяли с применением критерия Уилкоксона, корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. Следует отметить, что данные обрабатывались как в общей совокупности показателей ( $n=87$ ), так и в зависимости от периода наблюдений. Такое разделение продиктовано воздействием различных факторов, влияющих на систему гемостаза в послеоперационном периоде.

## Результаты

В период наблюдений интервалы CT EXTEM и CT INTEM не выходили за рамки нормальных значений. CT NATEM укорочен у 14 пациентов в предоперационном периоде, у 15 — в конце операции, у 12 и 4 пациентов — в 1-й и 2-й послеоперационные дни соответственно, всего 51,7% в общей совокупности показателей, в остальных случаях оставался в рамках референсных значений. Аналогичная разница наблюдалась между NATEM и другими тестами ТЭМ при анализе средних показателей интервала CT (рис. 1, а, б, в).

С целью определения различий интервалов CT к тромбинемии мы сравнили их средние значения при нормальном и повышенном уровнях D-димера (табл. 2).

Показатели коагулограммы МНО и АЧТВ характеризовали состояние гипокоагуляции. Всего увеличение МНО более 1,5 выявлено в 38% наблюдений, из них после операции, в 1-й и 2-й послеоперационные дни у 9, 15 и 9 пациентов соответственно. Перед операцией статистически значимого увеличения не отмечено. Удлинение АЧТВ более чем в 1,5 раза наблюдалось лишь у 1 пациента в послеоперационном периоде. Динамика медиан МНО и АЧТВ представлена на рис. 2, а, б.

При корреляционном анализе прямая связь средней силы выявлена только между CT EXTEM и показателями МНО, причем корреляция перед операцией, после операции и в 1-й послеоперационный день составляла 0,39\*\*, 0,504\*\* и 0,432 соответственно. В предоперационном периоде выявлена статистически значимая корреляция между АЧТВ и интервалами CT INTEM, CT NATEM, которая в послеоперационном периоде не наблюдалась (табл. 3).

Таблица 1. Характеристика пациентов и выполненных вмешательств

Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Группа исследования ( $n = 25$ )
Число пациентов (мужчины; женщины)	25 (13; 12)
Возраст, годы*	60 (53; 69)
Выполненное вмешательство	
резекция менее 3 сегментов (с резекцией сигмовидной кишки)	10 (1)
резекция более 3 сегментов (с резекцией прямой кишки)	7 (1)
правосторонняя гемигепатэктомия (с правосторонней гемиколэктомией)	5 (1)
расширенная правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией прямой кишки	1
левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией прямой кишки	2
Интраоперационная кровопотеря, мл*	500 (200; 650)
Трансфузия СЗП, абс.	5
Трансфузия эритроцитарной массы, абс.	1

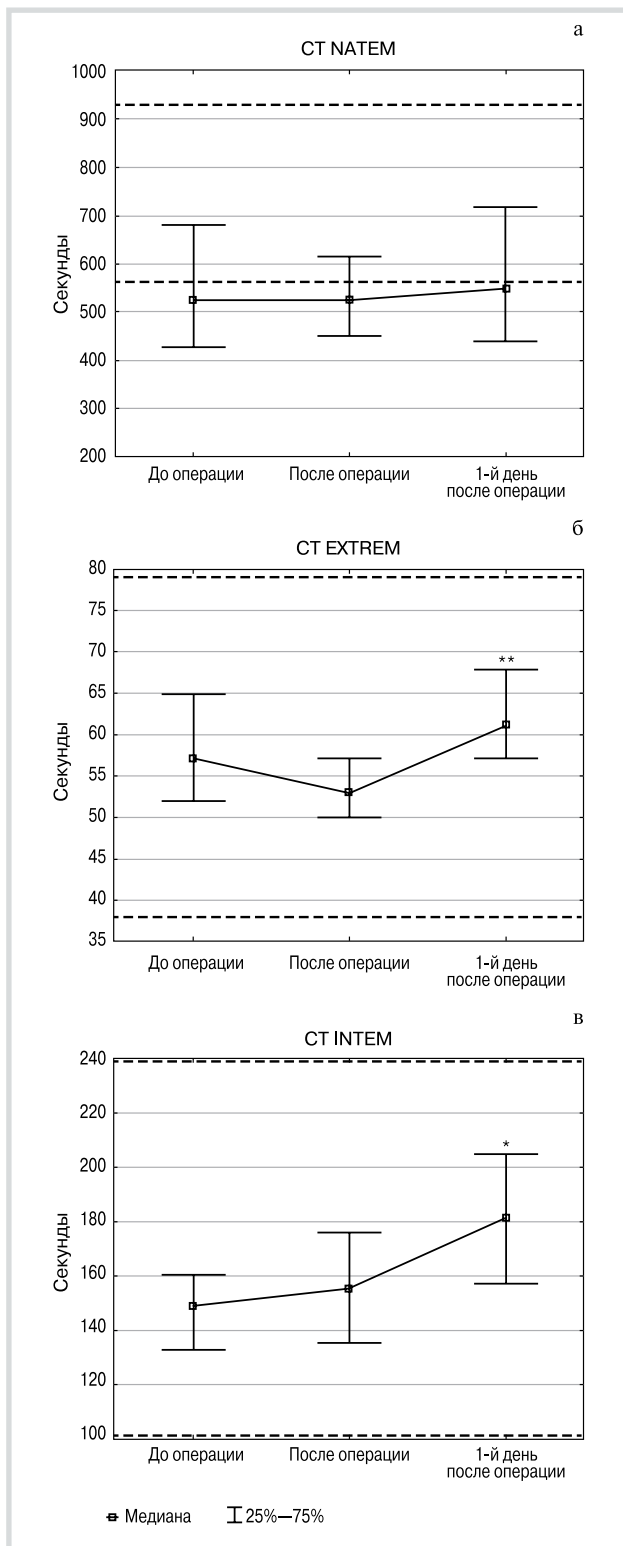
Примечание. Данные представлены в виде \* — медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль), а также в виде абсолютных величин. СЗП — свежезамороженная плазма.

Таблица 2. Средние значения интервалов показателя «время свертывания» в зависимости от уровня D-димера

Table 2. Mean values of CT intervals depending on D-dimer level

Показатель	D-димер <0,5, нг/мл	D-димер >0,5, нг/мл	$p$
CT NATEM, с	621 (466; 731)	584 (524; 744)	0,88
CT EXTEM, с	58 (53; 69)	63 (57; 67)	0,62
CT, с	156 (132; 171)	177 (148; 200)	0,159

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных величин и медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). CT NATEM, CT EXTEM — тесты тромбоэластометрии; CT — время свертывания.

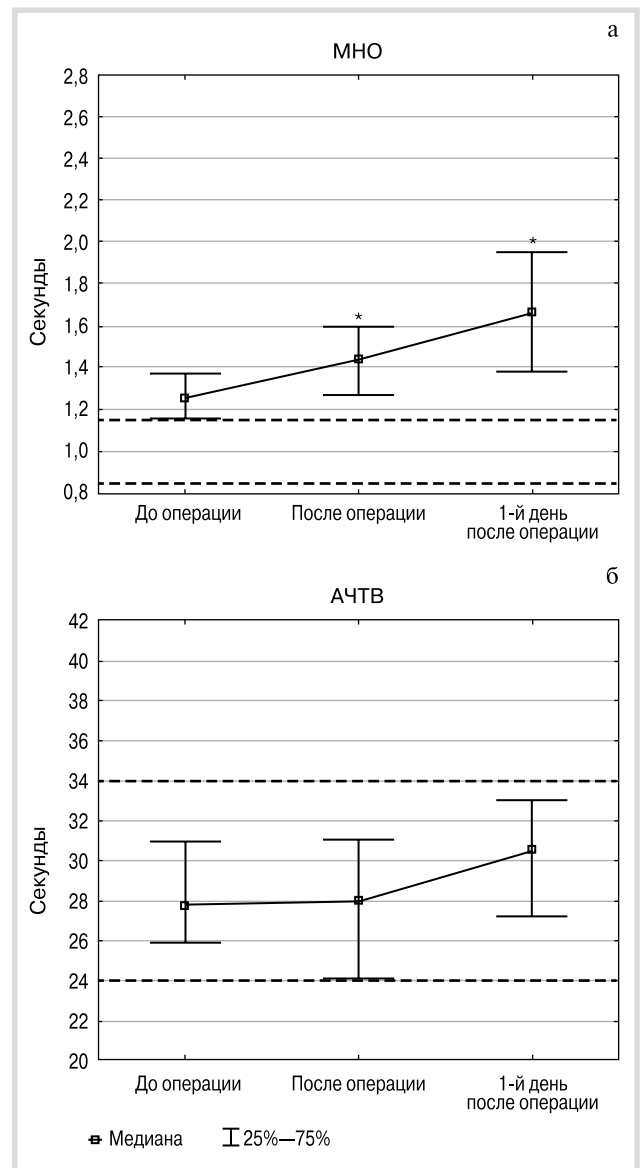


**Рис. 1. Динамика средних значений интервала СТ в тестах тромбоэластометрии (а—в).**

Пунктирной линией обозначены референсные значения. \* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.

**Fig. 1. Dynamics of mean values of CT interval in tests of thromboelastometry.**

The dotted line indicates the reference values. \* —  $p < 0.01$  compared to baseline; \*\* —  $p < 0.05$  compared to baseline.



**Рис. 2. Динамика медиан международного нормализованного отношения (а) и активированного частичного тромбoplastинового времени (б).**

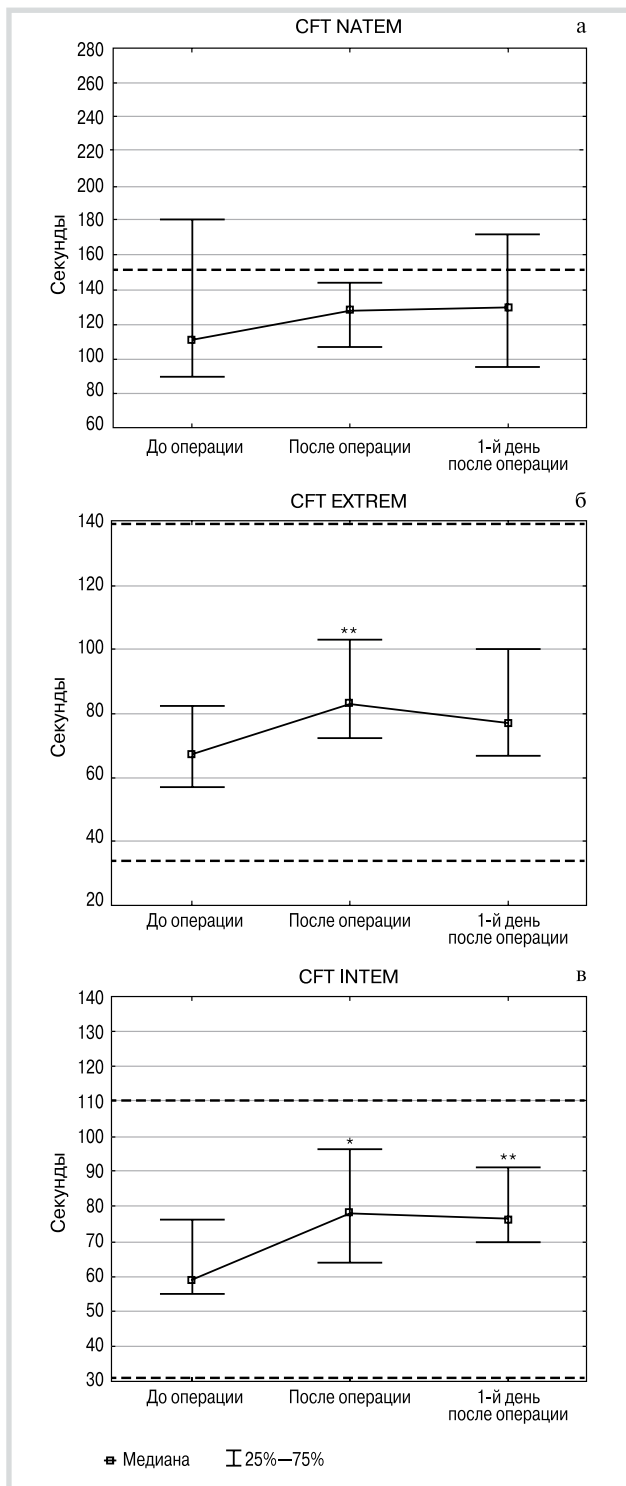
Пунктирной линией обозначены референсные значения. \* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем.

**Fig. 2. Dynamics of medians of INR and APTT.**

The dotted line indicates the reference values. \* —  $p < 0.01$  compared to baseline.

Интервалы CFT EXTREM и CFT INTEM не выходили за рамки референсных значений, кроме случаев тромбоцитопении менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $n=5$ ), при которой они удлинялись. В тесте NATEM, напротив, укорочение CFT выявлено в 72% наблюдений, что также отражено в показателях средних значений (рис. 3, а, б, в). Удлинения CFT NATEM не наблюдалось.

Тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  отмечена в 5 наблюдениях ( $42, 67, 69, 65$  и  $68 \cdot 10^9/\text{л}$ ) в послеоперационном периоде. Уменьшение плазменной концентрации фибриногена менее  $1,5 \text{ г/л}$  отмечено также в 5 наблюдениях. Данные нарушения во всех случаях связаны с интраоперацион-

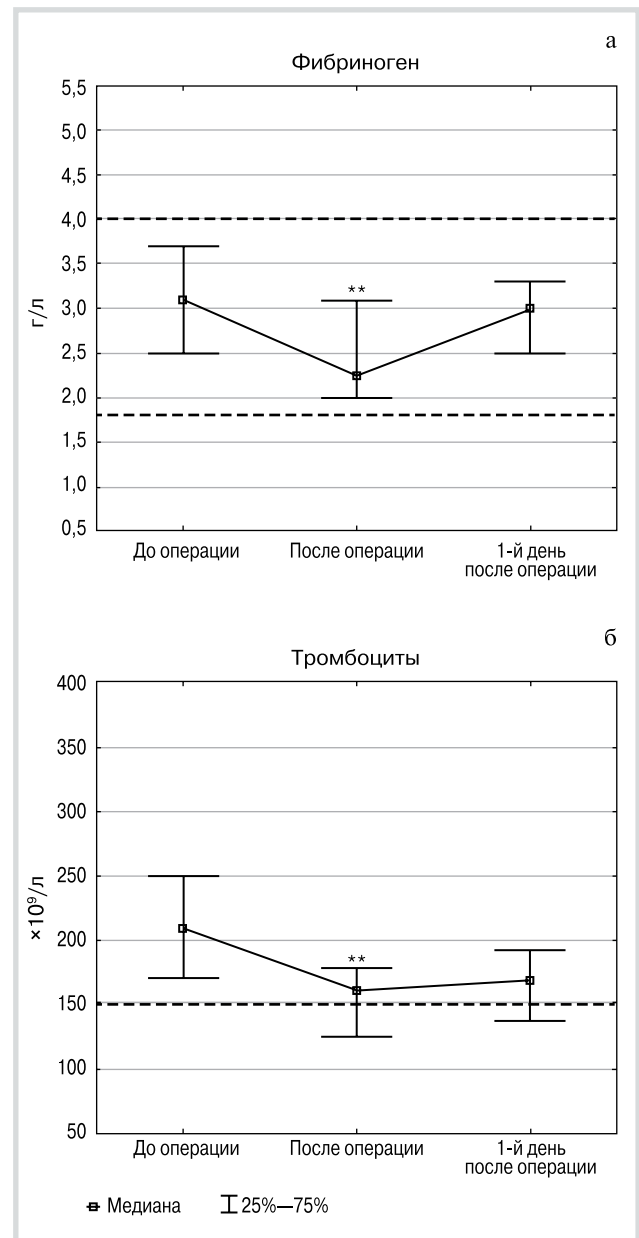


**Рис. 3.** Динамика средних значений интервала CFT в тестах тромбозластометрии (а—в).

Пунктирной линией обозначены референсные значения. Верхняя граница нормы CFT NATEM равна 386 с и не обозначена на рисунке. \* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем. CFT — время образования сгустка.

**Fig. 3.** Dynamics of mean values of CFT interval in thromboelastometry tests.

The dotted line indicates the reference values. The upper limit of CFT NATEM is 386 sec and not indicated on the figure. \* —  $p < 0.01$  compared to baseline; \*\* —  $p < 0.05$  compared to baseline.



**Рис. 4.** Динамика уровней фибриногена (а) и числа тромбоцитов (б).

Пунктирной линией обозначены референсные значения. Верхняя граница нормы уровня тромбоцитов равна  $400 \cdot 10^9/l$ , на рисунке не указана. \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.

**Fig. 4.** Dynamics of medians of fibrinogen level and platelet count.

The dotted line indicates the reference values. The upper limit of normal platelet count is  $400 \cdot 10^9/l$  and not indicated on the figure. \*\* —  $p < 0.05$  compared to baseline.

ной кровопотерей более 20% объема циркулирующей крови. В 8 наблюдениях отмечено увеличение концентрации фибриногена более 4,0 г/л. Медианы показателей фибриногена и тромбоцитов представлены на рис. 4, а, б.

При анализе корреляции связь интервала CFT и угла  $\alpha$  теста NATEM с концентрацией фибриногена и числом тромбоцитов значительно слабее, чем у аналогичных показателей EXTREM и INTEM (табл. 4).

**Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена между интервалами показателя «время свертывания» тромбоэластографии и показателями коагулограммы****Table 3. Spearman correlation coefficients between CT intervals of thromboelastometry and coagulation values**

Показатель	CT NATEM	CT EXTEM	CT INTEM
общая совокупность показателей			
МНО	0,105	0,499*	0,308*
АЧТВ	0,176	0,13	0,301*
перед операцией			
МНО	0,136	0,39**	-0,004
АЧТВ	0,465**	0,318	0,629*
в конце операции			
МНО	-0,114	0,504**	0,218
АЧТВ	0,208	0,08	0,12
первый послеоперационный день			
МНО	0,051	0,432	0,107
АЧТВ	-0,007	-0,11	0,009

Примечание. \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,05$ . СТ — время свертывания; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

**Таблица 4. Корреляция интервалов CFT, угла альфа, уровня фибриногена и числа тромбоцитов****Table 4. Correlation of CFT intervals, alpha angle, fibrinogen level and platelet count**

Показатель	NATEM		EXTEM		INTEM	
	CFT	$\alpha$	CFT	$\alpha$	CFT	$\alpha$
Фибриноген	-0,127	0,217**	-0,645*	0,66*	-0,562*	0,602*
Тромбоциты	-0,104	0,176	-0,665*	0,569*	-0,713*	0,629*
CFT EXTEM	0,222**	—	—	—	0,877*	—
CFT INTEM	0,283*	—	0,877*	—	—	—
$\alpha$ EXTEM	—	0,267**	—	—	—	0,748*
$\alpha$ INTEM	—	0,285*	—	0,748*	—	—

Примечание. \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,05$ . CFT — время образования сгустка;  $\alpha$  — угол альфа.

**Таблица 5. Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем фибриногена, числом тромбоцитов и показателем MCF тромбоэластографии****Table 5. Spearman correlation coefficients between fibrinogen level, platelet count and MCF values**

Показатель	MCF NATEM	MCF EXTEM	MCF INTEM
Фибриноген	0,616*	0,655*	0,624*
Тромбоциты	0,639*	0,716*	0,722*
MCF EXTEM	0,892*	—	0,957*
MCF INTEM	0,87*	0,957*	—

Примечание. \* —  $p < 0,01$ . MCF — максимальная плотность сгустка.

Показатель MCF NATEM увеличился в 21 наблюдении, MCF EXTEM — в 6, MCF INTEM — лишь в 1 наблюдении. Снижение MCF наблюдалось только в тесте INTEM при сочетании гипофибриногенемии и тромбоцитопении. Средние значения показателей MCF ТЭМ отражены на рис. 5, а, б, в.

Сильная прямая корреляционная связь выявлена между показателями MCF ТЭМ в тестах NATEM, EXTEM и INTEM, а их корреляция с плазменной концентрацией фибриногена и числом тромбоцитов практически одинаковая (табл. 5).

## Обсуждение

### Время свертывания (clotting time, CT)

Согласно клеточной теории системы гемостаза крови, интервал СТ при ТЭМ отражает фазу инициации. В тесте EXTEM, как и при определении МНО, активатором тромбообразования является тканевый фактор, который условно имитирует внешний путь свертывания крови. Аналогично в тесте INTEM и при определении АЧТВ в качестве активатора используется эллаговая кислота, которая инициирует свертывание по внутреннему пути. Несмотря на единые ак-

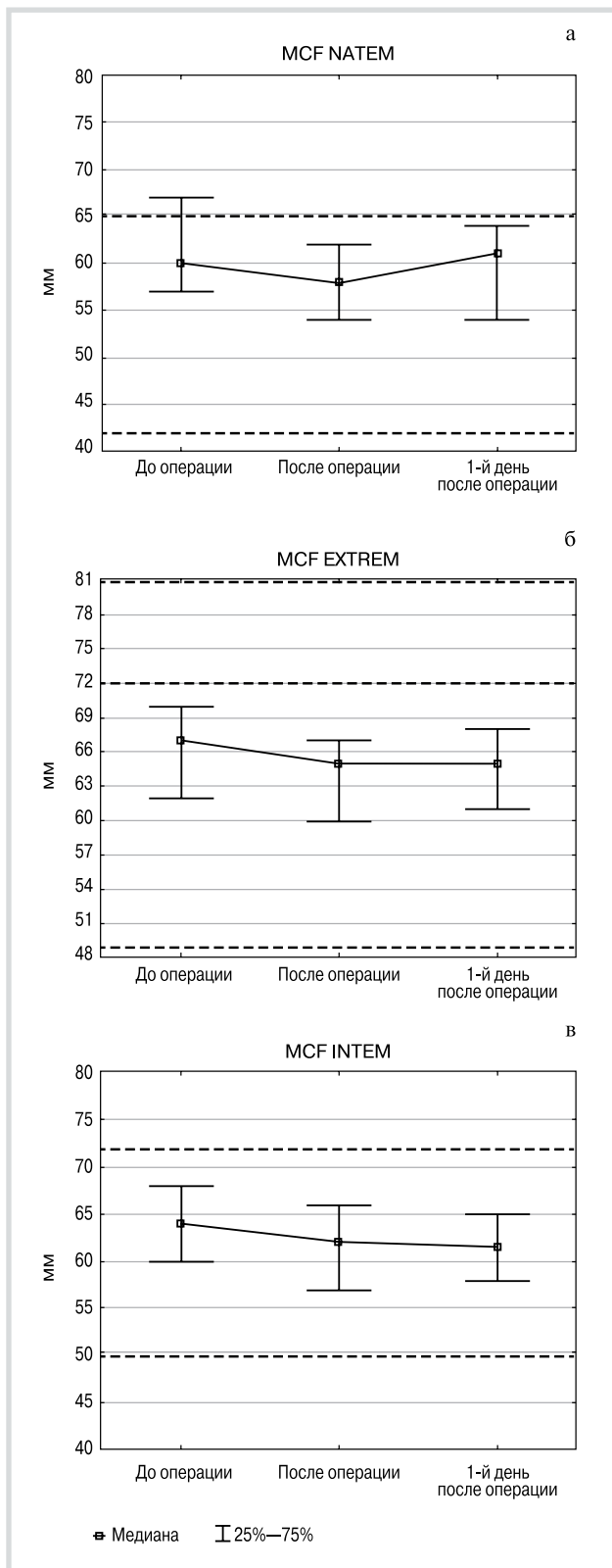


Рис. 5. Динамика средних значений MCF в тестах тромбоэластометрии (а—в).

Пунктирной линией обозначены референсные значения. MCF — максимальная плотность сгустка.

Fig. 5. Dynamics of mean values of MCF in thromboelastometry tests.

The dotted line indicates the reference values.

тивирующие агенты, корреляция между СТ EXTEM и МНО, а также между СТ INTEM и АЧТВ невысокая, что соответствует данным литературы [15, 16]. Нами также установлено, что сила связи зависит от периода наблюдения (см. табл. 1). Это может быть обусловлено различной чувствительностью показателей к факторам, влияющим на гемостаз. Интервалы СТ ТЭМ не выходили за рамки референсных значений даже в случаях удлинения МНО до 2,69 и АЧТВ до 48,5 секунды, что также хорошо видно при сравнении динамики средних значений СТ EXTEM (см. рис. 1) и МНО (см. рис. 2) [11—13]. Такое противоречие можно объяснить избыточностью факторов свертывания крови, примером чего является сохранение функциональной активности VII фактора (норма 50—120%) при снижении его уровня до 10% [17, 18]. Оба метода исследования отражают единые процессы в фазу инициации свертывания, но несут различную информацию об этих процессах. Показатели коагулограммы отражают реальный дефицит факторов свертывания, что убедительно показано в исследовании W. Dzik [19] на кривой зависимости МНО и дефицита факторов. Напротив, интервалы СТ ТЭМ отражают функциональный дефицит факторов свертывания. Это имеет большое практическое значение в отношении коррекции системы гемостаза, так как существующие рекомендации применения свежемороженой плазмы и антикоагулянтов основаны на показателях коагулограммы [20, 21].

В тесте NATEM, как и в нативной тромбоэластографии, активация свертывания происходит за счет контакта исследуемого образца с поверхностью кюветы, а также содержанием в крови тромбопластинов пациента. Таким образом, инициация происходит по внешнему и внутреннему путям. Мы предполагаем, что стимуляторы свертывания, применяемые в других тестах ТЭМ, заглушают естественные активаторы пациента, в результате чего теряется полезная информация. Отсутствие активаторов дает возможность оценить «реальный» баланс системы гемостаза.

В отличие от тестов EXTEM и INTEM, интервал СТ NATEM выявил гиперкоагуляцию в 51,7% случаев, несмотря на удлинение МНО и АЧТВ, это дополнительно отражено в динамике средних значений (см. рис. 1). Такая частота гиперкоагуляции, возможно, связана с высокой чувствительностью к прокоагулянтному состоянию, характерному для пациентов с онкологическими заболеваниями, на что указывает укорочение интервала СТ NATEM при повышении уровня D-димера (см. табл. 2), который является маркером активации системы гемостаза. Однако результаты статистически незначимы и требуют дополнительных исследований.

#### Время образования сгустка (clot formation time, CFT)

Интервал CFT в тестах ТЭМ отражает процессы, происходящие в фазу усиления и распространения. Он используется для определения функции и количества тромбоцитов, а также изменения плазменной концентрации фибриногена и дисфибриногенемии. Имеется высокая корреляция между CFT в тестах EXTEM и INTEM, а также примерно одинаковая сила их связи с числом тромбоцитов и концентрацией фибриногена (см. табл. 4).

Интервал CFT NATEM в отличие от других тестов имеет более низкую корреляцию с числом тромбоцитов и концентрацией фибриногена. Важно отметить, что в 5 случаях тромбоцитопении, указанных в результатах, CFT NATEM не выходил за рамки референсных значений. С одной стороны, это указывает на низкую чувствительность данного показателя к снижению тромбоцитов, а с другой — на со-

хранение их функциональной активности и компенсированность фазы усиления.

В нашем исследовании самым чувствительным показателем, отражающим тромбоцитопению, является интервал CFT INTEM, который выявил тромбоцитопению во всех наблюдениях.

### Максимальная плотность сгустка (maximum clot firmness, MCF)

Интервал MCF характеризует конечную фазу свертывания крови, а именно, плотность фибринового сгустка, и зависит от числа и функции тромбоцитов, концентрации и функции фибриногена, а также содержания XIII фактора свертывания. Показатель MCF имеет высокую корреляцию между всеми тестами ТЭМ (см. табл. 5), а также примерно одинаковую силу связи с числом тромбоцитов и концентрацией фибриногена. Это означает, что плотность сгустка можно оценить в любом тесте в равной степени, в том числе и в нативном. Другим важным предположением является то, что дифференциальный тест FIBTEM можно применять, сравнивая с любым из вышеуказанных тестов, но требуются дополнительные исследования.

### Заключение

Укорочение интервалов времени свертывания и времени образования сгустка в нативном тесте тромбоэластометрии согласуется с протромботическими сдвигами

в системе гемостаза, типичными для пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности с метастазами колоректального рака в печень. Чувствительность интервала времени образования сгустка в нативном тесте тромбоэластометрии к плазменной концентрации фибриногена и числу тромбоцитов значительно ниже, чем чувствительность интервалов времени образования сгустка в тестах EXTEM и INTEM. Показатель максимальной плотности сгустка в нативном тесте тромбоэластометрии не уступает другим тестам в оценке плотности кровяного сгустка и коррелирует с концентрацией фибриногена и числом тромбоцитов. Учитывая сказанное, нативный тест можно применять для оценки статуса свертывающей системы крови наравне с другими тестами тромбоэластометрии, а его более широкое применение позволит снизить расходы на диагностику нарушений системы гемостаза без потери полезной информации. С целью уточнения диагностической значимости в более широком диапазоне отклонений от нормальных показателей и выявления связи с клиническими проявлениями кровоточивости и тромбозов целесообразно проведение дальнейших исследований нативного теста тромбоэластометрии.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfusion Medicine Reviews*. 2014;28(3):107-113. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.03.002>
- Гриневич Т.Н., Наумов А.В., Лелевич С.В. Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010;1(29):7-9. Grinevich TN, Naumov AV, Lelevich SV. Rotary Thromboelastometry (ROTEM). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;1(29):7-9. (In Russ.).
- Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational thromboelastometry (ROTEM) — based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012;26(6):1083-1093. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.06.015>
- Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011;20(4):293-298. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.05.004>
- Fayed N, Hegazy O, Tanaka K. Bloodless liver transplantation: ROTEM guided rational prophylactic use of recombinant activated factor VII. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. 2012;3:240-249.
- Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Тромбоэластометрические критерии коррекции нарушений гемостаза при трансплантации печени. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;2:35-41. Minov AF, Dzyadz'ko AM, Rummo OO. The thromboelastometric criteria of hemostasis disorders correction during liver transplantation. *Anestezjologiya i reanimatologiya*. 2012;2:35-41. (In Russ.).
- Пономаренко А.А., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И. Метаанализ результатов симультанных и этапных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. *Колоректальная хирургия*. 2017;3(61):6-22. Ponomarenko AA, Shelygin YuA, Rybakov EG, Achkasov SI. Simultaneous and staged resections for synchronous colorectal liver metastases: meta-analysis. *Koloproktologiya*. 2017;3(61):6-22. (In Russ.).
- Potze W, Alkozai EM, Adelmeijer J, Porte RJ, Lisman T. Hypercoagulability following major partial liver resection — detected by thrombomodulin-modified thrombin generation testing. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;41:189-198. <https://doi.org/10.1111/apt.13022>
- De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, Scaglioni G, Marconi G, Reggiani A, Di Benedetto F, Aiello S, Pasetto A, Rompianesi G, Gerunda GE. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27(7):608-616. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328334df31>
- Le AT, Harris JW, Maynard E, Dineen SP, Tzeng CD. Thromboelastography demonstrates perioperative hypercoagulability in hepato-pancreato-biliary patients and supports routine administration of preoperative and early postoperative venous thromboembolism chemoprophylaxis. *HPB (Oxford): the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2017;19:154-161. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.10.012>
- Weinberg L, Scurrah N, Parker FC, Dauer R, Marshall J, McCall P, Story D, Smith C, McNicol L. Markers of coagulation activation after hepatic resection for cancer: evidence of sustained upregulation of coagulation. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2011;39(5):847-853.
- Barton JS, Riha GM, Differding JA, Underwood SJ, Curren JL, Shepard BC, Pommier RF, Orloff SL, Schreiber MA, Billingsley KG. Coagulopathy after a liver resection: is it over diagnosed and over treated? *HPB (Oxford): the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(11):865-871. <https://doi.org/10.1111/hpb.12051>
- Mallett SV, Sugavanam A, Krzanicki DA, Patel S, Broomhead RH, Davidson BR, Riddell A, Gatt A, Chowdhury P. Alterations in coagulation following major liver resection. *Anaesthesia*. 2016;71:657-668. <https://doi.org/10.1111/anae.13459>
- Авдушкина Л.А., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Метод тромбоэластографии/тромбоэластометрии в оценке системы гемостаза: прошлое и настоящее. Референтные интервалы. *Клинико-лабораторный консилум*. 2009;5:26-33.



- Avdushkina LA, Vavilova TV, Zybina NN. Thrombelastography/thromboelastometry in the estimation of hemostasis system: the past and the present. Reference ranges. *Kliniko-laboratornyj konsilium*. 2009;5:26-33. (In Russ.).
15. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M, Weiss M. Comparison of thromboelastometry (ROTEM) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(1):36-41. <https://doi.org/10.1093/bja/aer342>
16. Gorlinger K, Saner FH. Prophylactic plasma and platelet transfusion in the critically ill patient: just useless and expensive or even harmful? *BMC Anesthesiology*. 2015;15:86. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0074-0>
17. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:615-621. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x>
18. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза*. Изд. 3-е. М.: ООО «Медико-технологическое предприятие «Ньюдиамед». 2008.
- Barbakan ZS, Momot AP. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenij gemostaza*. Izdanie 3-e. M.: ООО «Mediko-tehnologicheskoe predpriyatie «N'yudiamed». 2008. (In Russ.).
19. Dzik WH. The James Blundell Award Lecture 2006: transfusion and the treatment of haemorrhage: past, present and future. *Transfusion Medicine*. 2007;17:367-374. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2007.00795.x>
20. Aloia TA, Geerts WH, Clary BM, Day RW, Hemming AW, D'Albuquerque LC, Vollmer CM Jr, Vauthey JN, Toogood GJ. Venous thromboembolism prophylaxis in liver surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;20(1):221-229. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2902-4>
21. *Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации*. Под ред. Заболотских И.Б., Шифмана Е.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Anesteziologiya-reanimatologiya. Klinicheskie rekomendacii*. Pod red. Zabolotskikh IB, Shifman EM. M.: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.).

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

Принята к печати 04.04.19

Accepted 04.04.19