

- patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Jun; 35 (3): 228–36. doi: 10.1097/JCP.0000000000000319.
6. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for

CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009 Mar; 37 (3): 443–6. doi: 10.1124/dmd.108.025056. Epub 2008 Dec 18.

## References

1. Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolanczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr*. 2014 Dec; 173 (12): 1639–42. doi: 10.1007/s00431-013-2208-z. Epub 2013 Nov 20.
2. Gasso P, Papagianni K, Mas S, de Bobadilla RF, Arnaiz JA, Bernardo M, et al. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. *Pharmacogenomics*. 2013 Oct; 14 (13): 1551–63. doi: 10.2217/pgs.13.150.
3. Sivolap JuP. Racional'nye podhody k primeneniyu nejroleptikov v narkologicheskoy praktike. *Zdorovaja Ukraina*. 2008; 7 (1): 83–4. Russian.
4. Nakamura A, Mihara K, Nemoto K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit*. 2014 Dec; 36 (6): 815–8. doi: 10.1097/FTD.000000000000082.
5. Van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4\*22 polymorphism and CYP2D6 polymorphisms on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, pimoziide, and risperidone in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Jun; 35 (3): 228–36. doi: 10.1097/JCP.0000000000000319.
6. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009 Mar; 37 (3): 443–6. doi: 10.1124/dmd.108.025056. Epub 2008 Dec 18.

# ДИАПАЗОНЫ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТНЫХ КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ И ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАЗНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

Е. С. Ворошилина<sup>1,4</sup>, Р. А. Овсепян<sup>2</sup>, Е. Э. Плотко<sup>1,4</sup>, О. Б. Герасимова<sup>1</sup>, О. Ю. Баскова<sup>1</sup>, Т. С. Будыкина<sup>3</sup>, Т. А. Вуймо<sup>2✉</sup>

<sup>1</sup> Медико-Фармацевтический Центр «Гармония», Екатеринбург

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва

<sup>3</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва

<sup>4</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

При беременности в организме женщины происходит целый ряд адаптационно-приспособительных процессов. Одной из систем, быстро меняющихся в данный период, является система гемостаза. Целью работы было определить диапазон значений параметров теста тромбодинамики при физиологической беременности, сравнить полученные данные с референсным диапазоном норм данного теста, а также оценить динамику изменений параметров стандартных тестов. В работе использовали стандартные коагулологические тесты и тест тромбодинамики. Для выявления диапазонов значений параметров теста тромбодинамики для условно здоровых беременных были обследованы 84, 113 и 94 женщины в I, II и III триместрах беременности соответственно (медианы по возрасту — 30, 30 и 31 год). Полученные данные коагулологических тестов соответствуют нормам при беременности. Уровни фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера демонстрируют плавное нарастание значений от триместра к триместру. Получены референсные диапазоны для каждого триместра беременности по всем параметрам теста тромбодинамики, которые статистически достоверно отличаются от диапазонов контрольной и общепопуляционной групп. Таким образом, параметры теста тромбодинамики (кроме времени задержки роста сгустка) демонстрируют смещение диапазонов значений в область гиперкоагуляции по сравнению с диапазоном норм для общей популяции, без динамического нарастания от триместра к триместру. Исключение составляет плотность сгустка — смещение диапазона сопровождается плавным увеличением значений параметра от триместра к триместру.

**Ключевые слова:** гемостаз, нормальная беременность, гиперкоагуляция, тромбодинамика

✉ Для корреспонденции: Татьяна Алексеевна Вуймо  
117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; tagaty@yandex.ru

Статья поступила: 08.10.2015 Статья принята к печати: 28.10.2015

## REFERENCE RANGES FOR STANDARD COAGULATION TESTS AND THROMBODYNAMICS ASSAY DURING NORMAL PREGNANCY AT VARIOUS GESTATIONAL AGES

Voroshilina ES<sup>1,4</sup>, Ovsepyan RA<sup>2</sup>, Plotko EE<sup>1,4</sup>, Gerasimova OB<sup>1</sup>, Baskova OYu<sup>1</sup>, Budykina TS<sup>3</sup>, Vuimo TA<sup>2✉</sup>

<sup>1</sup> «Harmony» Medical and Pharmaceutical Centre, Ekaterinburg

<sup>2</sup> Dmitry Rogachev Federal Research Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>3</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology, Moscow

<sup>4</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg

During pregnancy the woman's body undergoes the whole range of adaptive adjustment processes. The hemostatic system is one of the body systems that changes rapidly during this period. The objective of the present work is to determine a range of values for the thrombodynamics assay parameters during normal pregnancy, to compare the obtained data with normal reference ranges for this assay and to evaluate the pattern of value changes in the parameters of standard tests. The study enrolled women at various gestational ages with no pregnancy pathologies, inherited medical conditions or concurrent treatments. The study excluded patients with pregnancy pathologies causally related to hemostatic disorders, miscarriage threats, endocrine pathologies or those undergoing medical treatments affecting hemostasis. Standard coagulation tests (activated partial thromboplastin time, prothrombin and thrombin time, antithrombin, international normalized ratio, fibrinogen concentration, D-dimer, soluble fibrin monomer complex) and the thrombodynamics assay were utilized. To determine a range of values for thrombodynamics assay parameters in relatively healthy pregnant women, 84, 113 and 94 patients in the first, second and third trimester respectively, with a median age of 30, 30 and 31 years were examined. The data obtained from coagulation tests correspond to normal values during pregnancy. The levels of fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes and D-dimer increase gradually from one trimester to another. Reference values for all parameters of the thrombodynamics assay for each pregnancy trimester were obtained. Their difference from value ranges in the control and general population groups is statistically valid. Thus, the value ranges of thrombodynamics assay parameters, except for the lag time, shift towards hypercoagulation in comparison with the reference ranges for general population, with no increase from one trimester to another. The only exception is clot density: a shift in a value interval was accompanied by a gradual growth of the parameter value from one trimester to another.

**Keywords:** hemostasis, normal pregnancy, hypercoagulation, thrombodynamics

✉ Correspondence should be addressed: Tatiana Vuimo  
1, Samora Mashel st., Moscow, 117997; tagaty@yandex.ru

Received: 08.10.2015 Accepted: 28.10.2015

Физиологически протекающая беременность вызывает ряд изменений в свертывающей системе крови [1, 2]. С одной стороны, отмечено повышение концентрации факторов свертывания (V, VII, VIII, IX, X), двукратный прирост уровня фибриногена по сравнению с общей (небеременной) популяцией [3–7]. С другой — происходит снижение концентрации физиологических антикоагулянтов, в частности растворимого протеина S, и активности системы фибринолиза [8]. Эти изменения направлены на поддержание функции плаценты в течение беременности и на предупреждение кровопотери в родах, однако они повышают риск развития тромбозов и плацентарно-сосудистых осложнений [9].

Для оценки состояния системы гемостаза у беременных применяют стандартный набор лабораторных тестов с установленными диапазонами нормальных показателей для общей популяции. При интерпретации результатов исследований у беременных ориентироваться на эти диапазоны нецелесообразно, однако не для всех тестов для данной категории женщин определены нормативные значения [10–12].

Появление нового интегрального теста оценки системы гемостаза — теста тромбодинамики (ТД) — открыло дополнительные возможности для мониторинга состояния коагуляционного потенциала крови у беременных. Основным принципом теста состоит в локальной активации свертывания активатором с тканевым фактором, имитирующим поврежденную стенку сосуда, и в последующем наблюдении за ростом фибринового сгустка. Проведенные ранее исследования продемонстрировали высокую чувствительность теста к гипо- и гиперкоагуляционным состояниям различной природы [13–18]. Ранее также были определены значения нормальных показателей параметров теста для популяции [19].

Цель данной работы — установление диапазона референсных показателей стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики на разных сроках физиологически протекающей беременности и оценка динамики изменений параметров тестов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 314 женщин. Основная группа наблюдения состояла из 291 беременной в течение всего срока гестации, из них 84 женщины в возрасте от 19 до 40 лет (медиана — 30 лет) были обследованы в I триместре беременности; 113 (21–40 лет, медиана — 30 лет) — во II триместре и 94 женщины (21–40 лет, медиана — 31 год) — в III триместре беременности. Группу сравнения составили 23 женщины вне беременности в возрасте от 20 до 39 лет (медиана — 28 лет).

Критерий включения в основную группу: физиологически протекающая беременность. Критерии исключения: патология беременности, потенциально ассоциированная с изменениями в системе гемостаза, отягощенный личный и семейный тромботический анамнез, носительство мутаций в генах факторов II и V, отягощенный акушерский анамнез, наличие антикоагулянтной терапии. Критерии исключения из группы сравнения: отягощенный личный и семейный тромбофильный анамнез, курение, прием комбинированных оральных контрацептивов или препаратов заместительной гормонотерапии, антикоагулянтов, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Оценку параметров свертывающей системы крови проводили с помощью стандартных (рутинных) коагулологических тестов: определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), активность антитромбина III (АТ III), значение международного нормализованного отношения (МНО), содержание фибриногена на автоматическом коагулометре CA-500 (Systemex, Япония) с использованием реагентов фирмы Siemens (Германия). Уровень D-димера измеряли на имму-

нохемиллюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), реагенты были получены от фирмы Siemens. Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли в орто-фенантролиновом тесте (реагенты фирмы «Технология-Стандарт», Россия). Количество тромбоцитов в крови считали на гематологическом анализаторе BC-5300 (Mindray, КНР).

Интегральную оценку системы гемостаза проводили с помощью теста тромбодинамики на диагностической лабораторной системе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (реагенты компании «ГемаКор», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ MedCalc Statistical Software 14 и Origin Pro 8. Для анализа нормальности распределения значений применяли критерии Шапиро–Уилка и Лиллиефорса, для статистического анализа — критерий Манна–Уитни. С учетом того, что анализируемые выборки не подчиняются закону нормального распределения, в качестве меры среднего выбрали медиану, в референсный интервал были включены значения, соответствующие процентилем в диапазоне от 2,5 до 97,5 [20].

Плазму для анализа получали из образцов крови, заготовленных стандартным образом в вакуумных пластиковых пробирках с 3,2 % (0,109 M) цитратом натрия при соотношении крови к цитрату — 9:1. Определение параметров стандартных тестов проводили в бедной тромбоцитами плазме, для получения которой кровь центрифугировали 15 мин при 1600 g и комнатной температуре и отбирали верхнюю часть (~ 75 %) полученной плазмы. Для проведения теста тромбодинамики использовали свободную от тромбоцитов плазму, которую получали путем дополнительного центрифугирования бедной тромбоцитами плазмы в течение 5 мин при 10 000 g и комнатной температуре. Для анализа отбирали верхнюю часть (~ 90 %) полученной свободной от тромбоцитов плазмы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования системы гемостаза стандартными коагулометрическими тестами представлены в таблице 1. Такие показатели, как количество тромбоцитов, ТВ, АЧТВ, ПВ, МНО, АТ III находились в пределах референсных диапазонов в группах беременных и в контрольной группе. Исключение составили фибриноген, РФМК и D-димер, уровень которых у беременных был выше, чем в общей популяции. На рисунке 1 представлена динамика содержания РФМК и фибриногена в плазме крови у беременных различного срока гестации и у женщин вне беременности. Показатели данных тестов статистически значимо выше у беременных по сравнению с контрольной группой, кроме того, отмечено увеличение содержания РФМК и фибриногена с увеличением срока гестации в течение беременности. В таблице 2 приведены результаты исследования свертывающей системы крови в тесте ТД у беременных и в контрольной группе. Значения времени задержки роста сгустка (Ptag) укладываются в референсный диапазон для общей популяции как в группах беременных, так и в контрольной группе. Увеличения показателя Ptag от триместра к триместру не наблюдали. На рисунке 2 представлена динамика значений различных параметров теста ТД в плазме крови у беременных различного срока гестации и у женщин вне беременности.

Для параметра начальной скорости роста сгустка (Vi) у беременных отмечено небольшое смещение в область гиперкоагуляции (рис. 2, А): почти 10 % значений Vi превышали норму для женщин вне беременности. Статистически значимых различий между группами беременных женщин и контрольной группой не установлено.

Стационарная скорость роста сгустка Vst (рис. 2, Б) у бере-

Таблица 1. Показатели стандартных коагулологических тестов у беременных различного срока гестации и женщин вне беременности

Показатель	Триместр			Норма для беременных (внутрилабораторная)	Контрольная группа n = 23	Референсный диапазон норм для общей популяции
	I (1–12 нед) n = 84	II (13–24 нед) n = 113	III (25–42 нед) n = 94			
Количество тромбоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	221 (140–300)	225 (146–317)	212 (142–302)	150–400	262 (174–415)	180–320
Фибриноген, г/л	3 <sup>*^</sup> (1,8–4,6)	3,7 <sup>^</sup> (2,1–5,7)	4,3 <sup>*^</sup> (2,4–6,6)	1,8–5,5	2,3 (1,4–3,2)	2–4
Тромбиновое время, с	17,3 (14,6–20,7)	17 (14,8–19,7)	17,5 (14–20,2)	14–21	18,5 (17–20,1)	14–21
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	35,3 (30–42)	32,2 (28–38)	31,5 (27–38)	26–39	35 (27–40)	26–38
Протромбиновое время, с	11,2 (9,8–13)	11,1 (10–12,7)	11,2 (10–12,9)	–	11,3 (10,3–12,2)	10–13,3
МНО	0,95 (0,83–1,11)	0,92 (0,84–1,04)	0,95 (0,85–1,09)	–	–	1–1,2
Антитромбин III, %	91 (73–112)	92 (71–114)	95 (72–120)	71–116	98 (76–110)	80–120
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/л	45 <sup>**^</sup> (15–120)	100 <sup>^</sup> (35–210)	120 <sup>**^</sup> (50–210)	35–100	35 (30–45)	0–45
D-димер, нг/мл	153 (50–685)	391 (75–907)	530 (139–1385)	0–500 <sup>#</sup> 0–900 <sup>##</sup> 0–1500 <sup>###</sup>	–	0–500

**Примечание:** результаты представлены в виде медианы (95 % ДИ). Прочерком обозначены параметры, не измеряемые в данной группе. # — норма D-димер для I триместра; ## — для II триместра; ### — для III триместра; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,001 при сравнении с соответствующим показателем беременных во II триместре; ^ — p < 0,001 при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы.

менных также смещена в область гиперкоагуляции: 40 % значений Vst в этой группе превышают норму для женщин вне беременности. Статистически значимые различия установлены между беременными в I триместре и группой контроля, а также между беременными в I и II триместрах. Возможно, это связано с гормональными изменениями, пик которых приходится на I триместр. По мере прогрессирования беременности организм адаптируется к изменениям, и уже ко II триместру гиперкоагуляция уменьшается. Для 25 % беременных

в каждом триместре характерно смещение размера сгустка относительно верхней границы нормы для общей популяции (рис. 2, В). Статистически значимых различий между группами беременных и контрольной группой не установлено.

Плотность сгустка (рис. 2, Г) нарастает от триместра к триместру с небольшим превышением нормы для данного показателя во II и III триместрах. Плотность сгустка у женщин в группе сравнения укладывается в референсный диапазон для нормы.

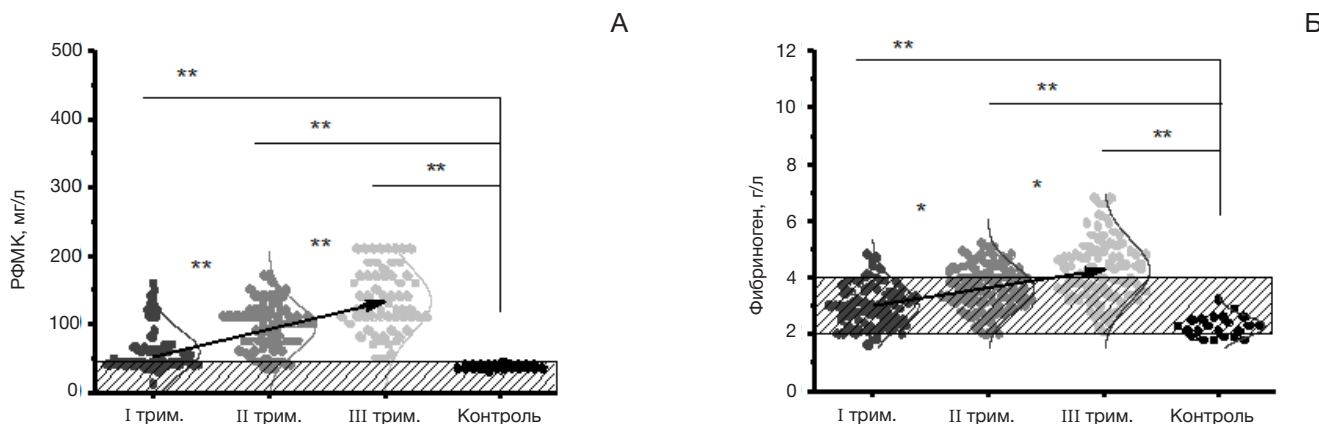


Рис. 1. Уровень РФМК (А) и фибриногена (Б) в плазме крови у беременных различного срока гестации и у женщин вне беременности. Темно-серые, серые и светло-серые обозначения соответствуют значениям параметра в группе беременных в I, II и III триместрах соответственно. Черные обозначения — контрольная группа (небеременные). Заштрихованный прямоугольник — диапазон референсных значений параметра, используемый в лаборатории для общей популяции. Звездочками обозначены статистически значимые различия между рассмотренными группами (\* — p < 0,05; \*\* — p < 0,001), соответствия указаны либо между соседними группами, либо с помощью линий между рассмотренными группами. Черной стрелкой отмечено наличие динамического нарастания параметра от триместра к триместру

Таблица 2. Динамика параметров теста тромбодинамики у беременных различного срока гестации и у женщин вне беременности

Показатель	Триместр			Контрольная группа n = 23	Норма для общей популяции
	I (1–12 нед) n = 84	II (13–24 нед) n = 113	III (25–42 нед) n = 94		
Время задержки роста сгустка (Паг), мин	0,9 (0,7–1,5)	0,9 (0,7–1,2)	0,9 (0,7–1,5)	1,0 (0,8–1,4)	0,6–1,5
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин	52 (42–61)	52 (43–59)	51 (44–60)	52 (45–56)	38–56
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	28*^ (23–36)	27 (23–37)	28 (24–35)	27 (22–30)	20–29
Размер сгустка на 30-й минуте исследования (CS), мкм	1155 (964–1368)	1136 (908–1323)	1150 (1005–1345)	1116 (954–1220)	800–1200
Плотность сгустка (D), у. е.	25534**^ (17740–31500)	27451^ (21960–31210)	28864**^^ (21774–33768)	22847 (20036–26339)	15000–32000

Примечание: Результаты представлены в виде: медиана (95 % ДИ).

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$  при сравнении с соответствующим показателем беременных во II триместре;

^ —  $p < 0,05$ ; ^^ —  $p < 0,001$  при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

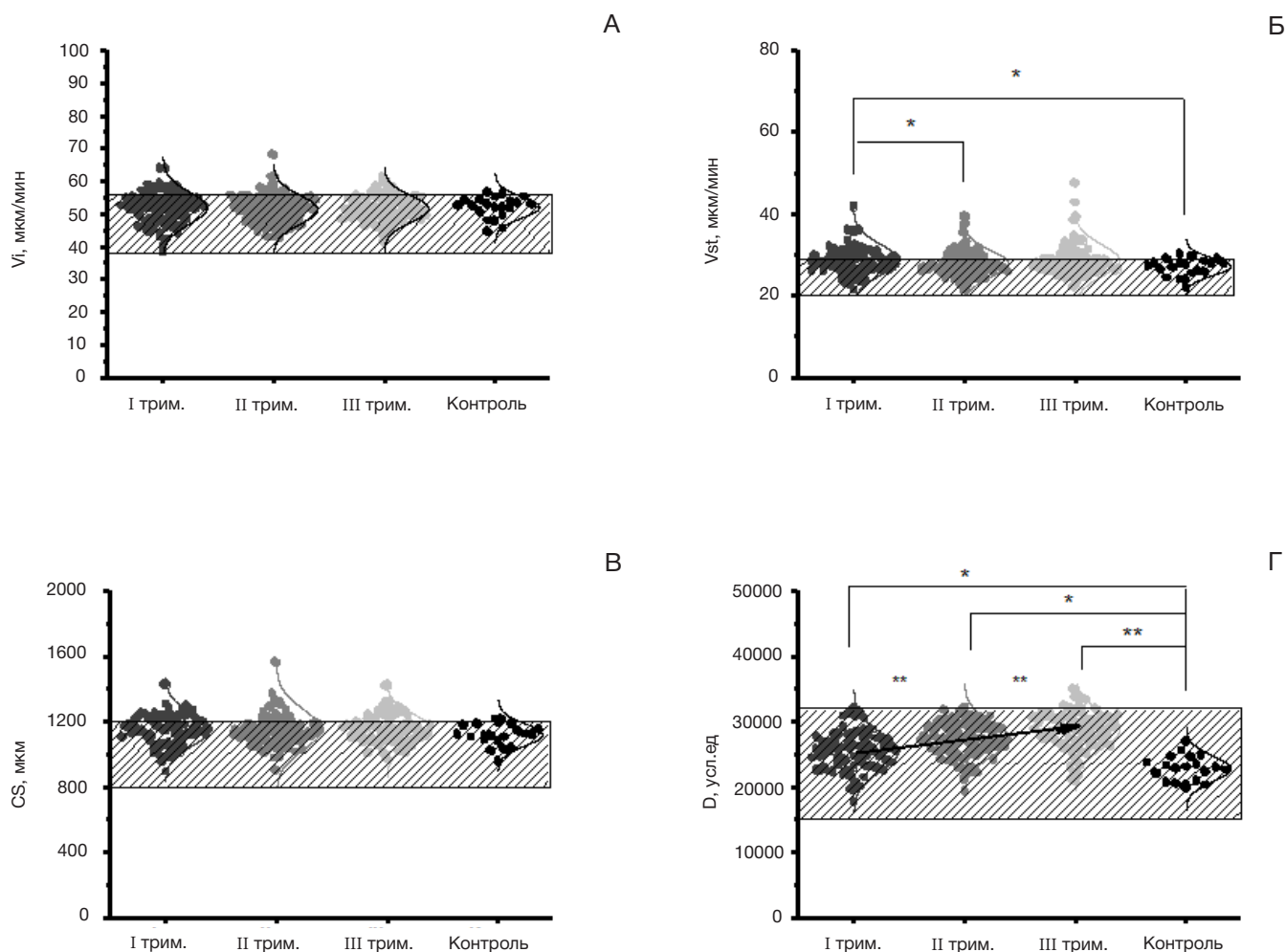


Рис. 2. Значение параметров теста ТД у беременных различного срока гестации и у женщин вне беременности. А — начальная скорость роста сгустка (Vi); Б — стационарная скорость роста сгустка (Vst); В — размер сгустка на 30-й минуте исследования (CS); Г — плотность сгустка (D). Темно-серые, серые и светло-серые обозначения соответствуют значениям параметра в группе беременных в I, II и III триместрах соответственно. Черные обозначения — контрольная группа (небеременные). Заштрихованный прямоугольник — диапазон референсных значений параметра, используемый в лаборатории для небеременной группы. Звездочками обозначены статистически значимые различия между рассмотренными группами (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ), соответствия указаны либо между соседними группами, либо с помощью линий между рассмотренными группами. Черной стрелкой отмечено наличие динамического нарастания параметра от триместра к триместру

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменение состояния системы гемостаза в течение физиологически протекающей беременности является веским основанием для определения собственных диапазонов норм для «локальных» и интегральных коагулологических тестов. Полученные референсные диапазоны позволяют точно выделять группы нормы и патологии среди беременных и своевременно предупреждать тромботические осложнения.

В результате сравнительного анализа, проведенного в настоящей работе, было показано, что значения стандартных коагулологических тестов для всех групп беременных укладывались в референсные интервалы, характерные для популяции взрослых людей вне беременности. Изменения D-димера соответствуют допустимым пределам для каждого периода гестации. Исключение составляют фибриноген и РФМК, уровни плазменной концентрации которых увеличивались с течением беременности, что соответствует ранее описанным наблюдениям [7–9, 21–23]. Закономерное повышение уровней фибриногена, D-димера, РФМК при беременности позволяет говорить о «физиологической» гиперкоагуляции беременных. Динамические параметры теста ТД — начальная (Vi) и стационарная (Vst) скорости в группах беременных — смещаются в область гиперкоагуляции (на 10 и 40 % соответственно), без нарастания значений от триместра к триместру. Размер сгустка (CS) в значениях, превышающих верхнюю границу нормы, был зафиксирован в 25 % случаев. Плотность сгустка (D) плавно возрастает со сроком гестации, причем, начиная со II триместра, превышает верхнюю границу референсного диапазона нормы, что связано с увеличением уровня фибриногена во время беременности.

Показатели рутинных коагулологических тестов (ТВ, АЧТВ, ПВ, МНО, АТ III) слабо отражают реальное состояние системы гемостаза. Очевидно, что для адекватной оценки и выявления патологических изменений в системе гемостаза у беременных стоит использовать те параметры, которые изменяются

в зависимости от сроков гестации (РФМК, D-димеры, фибриноген, параметры ТД), причем для каждого триместра необходим собственный диапазон референсных значений нормы. Отклонение значений параметров, необходимых для мониторинга состояния системы гемостаза как выше, так и ниже установленных границ референсных диапазонов, свидетельствует о развитии патологического состояния.

## ВЫВОДЫ

Гомогенная группа контроля (женщины репродуктивного возраста) по параметрам теста тромбодинамики и стандартных коагулологических тестов укладывается в диапазоны норм. Это позволяет использовать нормы, принятые для общей популяции, в качестве контрольных значений.

Значения параметров стандартных коагулологических тестов находятся в пределах референсных интервалов норм в соответствии с триместрами. Исключение составляют фибриноген и растворимые фибрин-мономерные комплексы, уровни значений которых нарастают от триместра к триместру.

Параметры теста тромбодинамики (кроме времени задержки роста сгустка) демонстрируют смещение диапазонов значений в область гиперкоагуляции в сравнении с общим диапазоном норм, без динамического нарастания от триместра к триместру. Исключение составляет плотность сгустка — смещение диапазона параметра сопровождается плавным увеличением значений от триместра к триместру.

Тест тромбодинамики можно использовать как чувствительный и адекватный инструмент для мониторинга и контроля состояния системы гемостаза беременных. Отклонение значений параметров, необходимых для мониторинга состояния системы гемостаза, как выше, так и ниже установленных границ референсных диапазонов свидетельствует о развитии патологического состояния.

## Литература

- Chan WS, Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism in pregnancy. In: van Beek EJR, Buller HR, Oudkerk M, editors. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2009. p. 353–371. doi: 10.1002/9780470745007.ch16.
- Макацария А. Д., Бицадзе В. О, Акиншина С. В. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. С. 1047–54.
- Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984 Oct 31; 52 (2): 176–182.
- Bonnar J. Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP, editors. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987. p. 570–84.
- Letsky EA. Coagulation problems during pregnancy. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. 137 p.
- Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. Haemostasis and thrombosis. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 987–1015.
- Holmes VA. Changes in haemostasis during normal pregnancy: does homocysteine play a role in maintaining homeostasis? *Proc Nutr Soc.* 2003; 62 (2): 479–93. doi: 10.1079/pns2003251.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114 (5–6): 409–14. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16 (2): 153–68. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5.
- Wickström K, Edellstam G, Löwbeer CH, Hansson LO, Siegbahn A. Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64 (1): 31–40. doi: 10.1080/00365510410003859.
- Shizuka R, Amagai H, Kojima J, Imaizumi S, Fukumura Y, Kobayashi I, et al. A trial of setting of the reference interval of thrombin antithrombin III complex and fibrin-fibrinogen degradation products in pregnant women. *Rinsho Byori.* 1994 Nov; 42 (11): 1194–8.
- Della Rocca G, Dogareschi T, Ceconet T, Buttera S, Spasiano A, Nadbath P, et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thromboelastography with citrated non activated samples. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Dec; 78 (12): 1357–64.
- Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, Fadeeva OA, Kretchetova AV, Galstian GM, et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Sep; 23 (6): 498–507. doi: 10.1097/mbc.0b013e328352e90e.
- Poletaev A, Balandina A, Rabotinskiy S, et al. A global hemostasis assays in laboratory monitoring of low molecular weight heparin treatment in patients after surgery. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29–July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; (11 Suppl 2): S1–1322. doi: 10.1111/jth.12284.
- Serebriyskiy I, Taranenko I, Vuimo T, et al. Time-and space-resolved imaging of coagulation as a method for monitoring the effectiveness of LMWH therapy after total hip replacement. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29–July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; (11 Suppl 2): S1–1322. doi: 10.1111/jth.12284.
- Gracheva M, Urnova E, Mendeleeva L, et al. Conventional and new global haemostasis laboratory test reveal hypercoagulation in primary multiple myeloma patients. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. June 29–July 4, 2013. Amsterdam, The Netherlands. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; (11 Suppl 2): S1–1322. doi: 10.1111/jth.12284.
- Ovanesov MV, Krasotkina JV, Ul'yanova LI, Abushinova KV, Plyushch OP, Domogatskiy SP, et al. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth. *Biochim Biophys Acta.* 2002