

Грибкова И.В.¹, Королёва Н.С.², Мурашко А.В.²

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ АССОЦИИРОВАННЫ С ПОВЫШЕННОЙ ГЕНЕРАЦИЕЙ ТРОМБИНА

¹ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, 121096, г. Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Грибкова Ирина Владимировна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, 115088, г. Москва, Россия; e-mail: igribkova@yandex.ru

Введение. Актуальной проблемой современной медицины является риск возникновения тромбозов у женщин во время беременности, что может быть причиной осложнений как у матери, так и у плода. В настоящее время показана связь между тромбозами и осложнениями беременности. Однако практически отсутствуют исследования, сравнивающие состояния системы гемостаза у женщин с различными патологиями беременности.

Цель исследования — сравнить состояние системы гемостаза у беременных женщин с различными осложнениями. **Материал и методы.** Обследованы 32 беременные женщины в III триместре. Всех женщин поделили на 3 группы с различными осложнениями беременности: венозная недостаточность ($n = 7$), тромбофилия ($n = 11$), плацентарная недостаточность плюс преэклампсия ($n = 4$). В группу сравнения вошли женщины с физиологическим течением беременности ($n = 10$). В исследуемых группах беременные получали низкомолекулярный гепарин (НМГ). Женщины из группы сравнения не получали никакой антикоагулянтной терапии. Состояние системы гемостаза изучали с помощью стандартных коагулологических тестов, а также теста генерации тромбина (ТГТ).

Результаты. Показатели стандартной коагулограммы для каждой группы находились в пределах референсных значений. Статистически значимых различий между группами не выявлено ни для одного показателя (парный t -тест Стьюдента, ANOVA, $p > 0,05$). Показано статистически значимое увеличение параметра ТГТ — эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП), а также уменьшение параметра ТГТ — лаг-периода у беременных женщин с плацентарной недостаточностью и преэклампсией по сравнению с показателем группы сравнения (парный t -тест Стьюдента, ANOVA, $p < 0,05$).

Заключение. Параметры состояния системы гемостаза у беременных женщин с венозной недостаточностью и тромбофилией на фоне приёма профилактической дозы НМГ не отличаются между собой и от показателей группы сравнения. ЭТП и лаг-период группы беременных с плацентарной недостаточностью и преэклампсией достоверно отличаются от показателей группы сравнения и других исследуемых групп, показывая большую склонность к повышенному тромбообразованию.

Ключевые слова: осложнения беременности; тест генерации тромбина; плацентарная недостаточность; преэклампсия.

Для цитирования: Грибкова И.В., Королёва Н.С., Мурашко А.В. Плацентарная недостаточность и преэклампсия ассоциированы с повышенной генерацией тромбина. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020; 7(2): 97–101. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-97-101>

Gribkova I.V.¹, Koroleva N.S.², Murashko A.V.²

PLACENTAL INSUFFICIENCY AND PREECLAMPSIA ARE ASSOCIATED WITH INCREASED THROMBIN GENERATION

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 121096, Moscow, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Introduction. An urgent problem of modern medicine is the risk of thrombosis in women during pregnancy, which can cause complications in both the mother and the fetus. Currently, a relationship between thrombosis and pregnancy complications is shown. However, there are practically no studies comparing the state of the hemostatic system in women with various pathologies of pregnancy.

Purpose of the study — compare the status of the hemostatic system in pregnant women with various pregnancy complications.

Material and methods. 32 pregnant women in the 3rd trimester were examined. All women were divided into groups with various complications of pregnancy: venous insufficiency ($n = 7$), thrombophilia ($n = 11$), placental insufficiency + preeclampsia ($n = 4$). The comparison group included women with a physiological course of pregnancy ($n = 10$). In the study groups pregnant women received low molecular weight heparin (LMWH). Women from the comparison group did not receive any anticoagulant therapy. A study of the status of the hemostasis system was performed using standard coagulation tests and the thrombin generation test (TGT).

Results. The indicators of the standard coagulogram for each group were within the reference values. No statistically significant differences between the groups were detected for any indicator (paired Student's t -test, ANOVA, $p > 0.05$). A statistically significant increase in the parameter of TGT: endogenous thrombin potential (ETP) was shown, as well as a statistically significant decrease in the parameter of TGT: lag period (tlag) in pregnant women with placental insufficiency and preeclampsia compared with the comparison group (paired Student's t -test, ANOVA, $p < 0.05$).

Conclusion. The parameters of the state of the hemostatic system in pregnant women with venous insufficiency and thrombophilia while taking a prophylactic dose of LMWH do not differ from each other and from the comparison group. ETP and the lag period of the group of pregnant women with placental insufficiency and preeclampsia significantly differ from the comparison group and other studied groups, showing a greater tendency to increased thrombosis.

Keywords: *pregnancy complications; thrombin generation test; placental insufficiency; preeclampsia.*

For citation: Gribkova I.V., Koroleva N.S., Murashko A.V. Placental insufficiency and preeclampsia are associated with increased thrombin generation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020; 7 (2): 97–101. (in Russ.). DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-97-101>

For correspondence: Irina V. Gribkova, PhD, Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of the Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 115088, Moscow, Russia, e-mail: igribkova@yandex.ru

Information about authors:

Gribkova Irina V., <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.02.2020

Accepted 18.03.2020

Введение

Одна из актуальных проблем современной медицины — это риск возникновения тромбозов у женщин во время беременности. Беременность сопровождается усилением коагуляционных свойств крови, необходимым для снижения кровопотери в родах. Эти изменения в гемостатической системе действуют как физиологическая «система безопасности», но могут быть причиной осложнений как у матери, так и у плода [1–3]. Такими осложнениями могут быть венозная недостаточность, преэклампсия, отслойка плаценты, задержка развития плода, поздний и повторный ранний выкидыш, внутриутробная смерть и мёртворождение. В настоящее время показана связь между тромбозами и осложнениями беременности, доказана высокая эффективность антикоагулянтной профилактики [4]. Однако практически отсутствуют исследования, сравнивающие состояния системы гемостаза у женщин с различными осложнениями беременности. Ранее мы показали [5], что тест генерации тромбина является высокочувствительным методом, способным прогнозировать неблагоприятные исходы беременности. В настоящем исследовании мы использовали данный тест для сравнения способности к тромбообразованию при различных патологиях у беременных.

Цель исследования — сравнение состояния системы гемостаза у беременных женщин с различными осложнениями беременности.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с национальными и локальными законами о проведении исследований с участием животных и человека. Все пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия, составленного в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В работу включены 32 беременные женщины в III триместре беременности. Все пациентки разделены на 3 исследуемые группы (всего 22 беременные) и группу сравнения (10 беременных). В исследуемые группы

вошли пациентки с осложнённым течением беременности, а именно: хроническая венозная недостаточность ($n = 7$), тромбофилии ($n = 11$), плацентарная недостаточность и преэклампсия ($n = 4$) на момент включения в исследование. Критериями исключения служили заболевания крови (болезнь Виллебранда, тромбоцитопеническая пурпура). В группу сравнения вошли женщины с физиологическим течением беременности ($n = 10$). Все женщины, вошедшие в исследование, сопоставимы по возрасту (средний возраст $35,4 \pm 5,5$ года), сроку беременности (26–33 нед гестации) и паритету.

В исследуемых группах для коррекции системы гемостаза беременные получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) в профилактической дозе: эноксапарин натрия, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл (эквивалентно 40 мг/0,4 мл) один раз в сут. Женщины из группы сравнения не получали никакой антикоагулянтной терапии.

Исследование состояния системы гемостаза у пациенток проводилось с помощью стандартных коагулологических тестов — протромбиновый индекс по Квику, концентрация фибриногена, агрегация тромбоцитов (индукторы: АДФ и коллаген), а также с помощью интегрального теста — теста генерации тромбина (ТГТ). Забор крови осуществляли при поступлении пациентки в стационар. Стандартные коагулологические тесты проводили непосредственно после взятия крови.

Взятие венозной крови для проведения ТГТ осуществлялось из локтевой вены в пробирки VACUETTE с буферным раствором цитрата натрия в соотношении кровь/цитрат 9:1 (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Кровь центрифугировали при 1500 g в течение 15 мин при комнатной температуре для получения обеднённой тромбоцитами плазмы. До проведения лабораторных исследований обеднённую тромбоцитами плазму крови хранили при температуре -40°C . Перед проведением исследования плазму размораживали на водяной бане при 37°C в течение 1 ч.

ТГТ проводили по методике, основанной на работе Н.С. Hemker и соавт. [6]. Подробно методика изложена в работе I.V. Gribkova и соавт. [7].

В данном тесте измеряется суммарное количество тромбина, образовавшегося в образце в ответ на стандартную рекальцификацию и активацию. Измерение концентрации тромбина проводили при использовании

специфического медленного флуорогенного субстрата Z-Gly-Gly-Arg-AMC × HCl (Bachem, Швейцария), при расщеплении которого в процессе измерения образуется флуоресцирующий продукт. В ячейки стандартного 96-луночного планшета помещали по 80 мкл образцов плазмы пациенток, к которым добавляли по 20 мкл 2,5 мМ раствора флуорогенного субстрата, а затем по 20 мкл раствора активатора. В качестве активатора использовали смесь тромбoplastина (конечная концентрация в лунке равна 4 пМ) и фосфолипидных везикул (конечная концентрация в лунке 4 мкМ). Запись флуоресценции 7-амино-4-метилкумарина (AMC), образующегося при гидролизе субстрата появляющимся в ходе свёртывания тромбином, проводили при температуре 37°C непрерывно в течение 60 мин с помощью флуориметрического ридера Appliskan («Thermo Fisher Scientific», Финляндия) при λ возбуждения 355 нм и λ испускания 460 нм.

Для каждого образца плазмы ставили 2 параллельные пробы. Полученные результаты усредняли. Ошибка параллельных измерений не превышала 2–5%. Обработка результатов осуществлялась с помощью стандартной графической программы Origin 6.0 (Microcal Software Inc., MA, USA).

Вычисляя площадь под кривой зависимости концентрации тромбина от времени, определяли суммарное количество тромбина, образовавшегося в пробе за 50 мин (эндогенный тромбиновый потенциал — ЭТП). В каждой пробе также определяли максимальную достигаемую в ходе эксперимента концентрацию тромбина (A_{\max}), время достижения этой концентрации (t_{\max}), лаг-период (t_{lag}) — время, за которое концентрация тромбина достигает 10 нМ.

Результаты

Исходы беременности

В данном исследовании наблюдали как благоприятные исходы беременности ($n = 25$), так и неблагоприятные ($n = 7$).

К неблагоприятным исходам беременности отнесены преждевременное родоразрешение вследствие критического состояния плода ($n = 6$) (наблюдалось у пациенток с тромбофилиями ($n = 2$), с плацентарной недостаточностью и преэклампсией ($n = 4$)) и частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($n = 1$) (наблюдалась у пациентки с тромбофилией). Хирургическим родоразрешением закончились 6 из 7 неблагоприятных исходов беременности. При этом показаниями к преждевременным родам служило критическое состояние плода.

Благоприятные исходы беременности наблюдались у пациенток с физиологически протекающей беременностью ($n = 10$), тромбофилиями ($n = 8$), хронической венозной недостаточностью ($n = 7$).

Во всех случаях неблагоприятных исходов беременности имела место адекватная кровопотеря, соответствующая способу родоразрешения. Четверым

новорождённым из этой подгруппы потребовалось лечение в отделении детской реанимации и интенсивной терапии. Минимальный вес новорождённого в данной подгруппе составил 1148 г, максимальный — 3110 г (частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты).

В случае благоприятных исходов беременность закончилась своевременным хирургическим родоразрешением у 16 беременных, своевременными самопроизвольными родами — у 9 беременных. Все новорождённые этой подгруппы родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар не ниже 8 баллов на 1-й минуте и 8 баллов на 5-й минуте. Кровопотеря при хирургическом родоразрешении составила 628 ± 61 мл, при родах через естественные родовые пути — 222 ± 62 мл. При благоприятных исходах беременности вес плода превышал 2500 г, минимальный вес составил 2710 г, максимальный — 4000 г.

Результаты стандартных коагуляционных тестов

Показатели стандартной коагулограммы для всех беременных находились в пределах референсных значений. Статистически значимых различий между выделенными группами (3 группы с осложнённым течением беременности и группа сравнения) не выявлено ни для одного показателя (парный t -тест Стьюдента, ANOVA, $p > 0,05$).

Результаты теста генерации тромбина

Показано статистически значимое увеличение параметра ТГТ — эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП), а также статистически значимое уменьшение другого параметра ТГТ — лаг-периода (t_{lag}) у беременных женщин из группы плацентарной недостаточности по сравнению с показателями группы сравнения, а также групп с другими осложнениями беременности (парный t -тест Стьюдента, ANOVA, $p < 0,05$). Статистически значимых различий остальных параметров ТГТ между группами не выявлено (см. таблицу).

Обсуждение

В исследовании, проведённом нами ранее [5], а также в работах других авторов [8–10] показано, что значение ЭТП у беременных женщин выше, чем у небеременных, причём увеличивается по мере увеличения срока беременности. В связи с этим в данной работе в качестве группы сравнения рассматривали группу беременных на тех же сроках, что и у пациенток в исследуемых группах, но с физиологически протекающей беременностью.

Сравнение состояния системы гемостаза в группах с помощью стандартных коагуляционных тестов не показало никаких различий не только между группами с разными осложнениями беременности, но и между исследуемыми группами и группой сравнения. Полученные результаты находятся в согласии с данными других исследований, которые сообщают, что стандартные методы оценки гемостаза имеют малую чув-

Параметры теста генерации тромбина по группам ($M \pm SD$)

Группа	ЭТП, нМ · мин	t_{\max} , мин	A_{\max} , нМ	t_{lag} , мин
Группа сравнения ($n = 10$)	2241 \pm 487	4,59 \pm 1,00	431 \pm 79	0,45 \pm 0,18
Хроническая венозная недостаточность ($n = 7$)	2353 \pm 210	4,96 \pm 0,98	414 \pm 47	0,37 \pm 0,27
Тромбофилии ($n = 11$)	2518 \pm 373	5,16 \pm 0,94	447 \pm 102	0,70 \pm 0,58
Плацентарная недостаточность, преэклампсия ($n = 4$)	3081 \pm 576*	4,50 \pm 0,82	532 \pm 99	0,20 \pm 0,12*

Примечание. * Различия статистически значимы (парный t -тест Стьюдента, ANOVA, $p < 0,05$). M — среднее арифметическое значение; SD — стандартное отклонение; ЭТП — эндогенный тромбиновый потенциал; A_{\max} — максимальная концентрация тромбина; t_{\max} — время достижения этой концентрации; t_{lag} (лаг-период) — время, за которое концентрация тромбина достигает 10 нМ.

ствительность к гиперкоагуляции, а также к умеренной гипокоагуляции, не позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции в режиме реального времени и не чувствительны к терапии НМГ [11, 12].

ТГТ является одним из тестов оценки функционирования системы гемостаза, способным отразить полную картину состояния системы свёртывания крови, а не отдельных её звеньев [11, 13]. Тест хорошо чувствует как гипо-, так и гиперкоагуляционные состояния и был успешно апробирован в акушерско-гинекологической практике [5, 11, 13]. Однако проведено мало исследований, связанных с применением данного теста при патологической беременности. В настоящей работе мы использовали ТГТ для сравнения способности к тромбообразованию при различных осложнениях беременности. Среди рассматриваемых групп с осложнениями (хроническая венозная недостаточность, тромбофилии, плацентарная недостаточность плюс преэклампсия) по параметрам ТГТ от группы сравнения (физиологически протекающая беременность) статистически значимо отличалась лишь группа с плацентарной недостаточностью и преэклампсией. Несмотря на приём профилактической дозы НМГ, в данной группе наблюдалось повышенное тромбообразование. Интересно, что в статье V. Lattová и соавт. [14], где ТГТ применяли с целью оценки состояния системы гемостаза при преэклампсии, также доказано, что при тяжёлой преэклампсии, особенно с ранним её началом, увеличивается тромботический потенциал по сравнению с нормально протекающей беременностью.

В работе М.Г. Николаевой и соавт. [15] с помощью ТГТ определяли эффективность гепаринопрофилактики осложнений беременности у пациенток с тромбофилией — наличием мутации фактора V Лейден. Анализ показателей теста генерации тромбина показал, что на фоне получения профилактических доз НМГ определено статистически значимое снижение интенсивности генерации тромбина по сравнению с показателями группы, где гепаринопрофилактика отсутствовала. В нашей работе группа пациенток с тромбофилией не отличалась от группы сравнения по параметрам ТГТ. Возможно, это связано с тем, что пациентки из исследования М.Г. Николаевой и соавт. [15] получали гепаринопрофилактику в повышенных профилактических дозах (надрупарин кальция по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) 2 раза в день), что приводило к заниженным пока-

зателям ЭТП и максимальной концентрации тромбина. Применяемая в нашей работе профилактическая доза НМГ (эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл (эквивалентно 40 мг/0,4 мл) 1 раз в сутки) не приводила ни к занижению, ни к завышению параметров ЭТП и A_{\max} .

Важно отметить, что в исследуемой в данной работе группе пациенток с плацентарной недостаточностью и преэклампсией, в которой наблюдались повышенные значения ЭТП, у всех 4 пациенток произошли преждевременные роды, что говорит о связи повышенного потенциала тромбогенности и неблагоприятных исходов беременности.

Заключение

Параметры состояния системы гемостаза у беременных женщин с различными осложнениями беременности — хронической венозной недостаточностью и тромбофилиями на фоне приёма профилактической дозы НМГ не отличаются между собой и от параметров группы сравнения. ЭТП и лаг-период группы плацентарной недостаточности и преэклампсии достоверно отличаются от показателей группы сравнения и других групп, показывая большую склонность к повышенному тромбообразованию. Следовательно, необходим более тщательный контроль состояния системы гемостаза у данной группы пациенток. В связи с тем, что в настоящей работе данная группа состояла всего из 4 человек, для окончательных выводов необходимо дальнейшее исследование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–3, 6, 7, 9, 10, 14 см. REFERENCES)

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина*. 2012; 9(65): 24-31.
2. Грибкова И.В., Королева Н.С., Давыдовская М.В., Мурашко А.В. Повышенное образование тромбина — потенциальный маркер неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018; 8: 92-7.
3. Момот А.П., Молчанова И.В., Семёнова Н.А., Романов В.В., Сердюк Г.В., Белозеров Д.Е. и др. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов. *Лабораторная служба*. 2015; 4 (2): 3-11.
4. Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М. «Глобальные» методы исследования системы ге-

Оригинальные статьи

- мостаза в современной акушерской практике. *Казанский мед. журн.* 2019; 100 (6): 958-65.
12. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С., Климов Ю.В., Альтшулер Б.Ю., Губкин А.В. Тромбофилия и беременность. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3): 409-22.
 13. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология.* 2015; 3(10): 67-85.
 15. Николаева М.Г., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Ясаfoва Н.Н. Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA). *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018; 12 (2): 21-31.
- REFERENCES
1. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Peer J.* 2014; 2: e653.
 2. Simcox L.E., Ormisher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12): 28418-28.
 3. Bates S.M. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: an update. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(3): 287-300.
 4. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroyeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V., Kazakova L.A. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of complications of pregnancy. *Prakticheskaya meditsina.* 2012; 9: 24-31. (in Russian)
 5. Gribkova I.V., Koroleva N.S., Davydovskaya M.V., Murashko A.V. Increased thrombin generation as a potential marker of adverse pregnancy outcomes. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2018; (8): 92-7. (in Russian)
 6. Hemker H.C., Giesen P., AlDieri R., Regnault V., de Smed E., Wagenvoort R., et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32(5-6): 249-53.
 7. Gribkova I.V., Lipets E.N., Rekhtina I.G., Bernakevich A.I., Ayusheev D.B., Ovsepyan R.A. et al. The modification of the thrombin generation test for the clinical assessment of dabigatran etexilate efficiency. *Sci. Rep.* 2016; 6: 29242.
 8. Momot A.P., Molchanova I.V., Semenova N.A., Romanov V.V., Serdyuk G.V., Belozerov D.E. et al. Dynamics of indicators of the system of hemostasis in women during pregnancy and after childbirth. *Laboratornaya sluzhba.* 2015; 4(2): 3-11. (in Russian)
 9. Patel J.P., Patel R.K., Roberts L.N., Marsh M.S., Green B., Davies J.G., et al. Changes in thrombin generation and D-dimer concentrations in women injecting enoxaparin during pregnancy and the puerperium. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14: 384.
 10. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207(2):135.e1-6.
 11. Mustafin I.G., Kurmanbayev T.E., Shmidt A.A., Timoshkova Yu.L., Atayants K.M. "Global" assays of hemostasis in modern obstetrical practice. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 100 (6): 958-65. (in Russian)
 12. Galayko M.V., Rybina O.V., Litvinenko M.S., Klimov Yu.V., Al'tshuler B.Yu., Gubkin A.V. *Trombofiliya i beremennost'.* 2017;10(3): 409-22. (in Russian)
 13. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A. Integral laboratory tests of hemostasis in the diagnosis of hypercoagulation and evaluation of the risk of thrombosis. *Onkogematologiya.* 2015; 10(3): 73-91. (in Russian)
 14. Lattová V., Procházka M., Procházková J., Ulehlová J., Slavík L., Lubušký M. et al. Preeclampsia and thrombin generation test. *J. Čes. Gynek.* 2013; (78): 466-72.
 15. Nikolayeva M.G., Momot A.P., Zaynulina M.S., Momot K.A., Yasafova N.N. Heparin prophylaxis of gestational complications in women with Factor V (GA genotype). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2018; 12 (2): 21-31. (in Russian)

Поступила 26.02.2020

Принята к печати 23.03.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Грибкова Ирина Владимировна, к.б.н. [Irina V. Gribkova, MD, PhD]; адрес: 115088, г. Москва, Россия; [address: 115088, Moscow, Russian Federation]; e-mail: igribkova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Королёва Наталья Сергеевна [Nataliya S. Koroleva]; e-mail: tashakoroleva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4525-9054>, SPIN-код: 6735-7459

Мурашко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор [Andrey V. Murashko, MD, PhD, Professor]; e-mail: murashkoa@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0663-2909, SPIN-код: 2841-9638