

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА – ГИНЕКОЛОГА

№ 3 • Выпуск 2 • 2018 • том 18

научно-практический журнал

Основан в 2001 г.



---

Методические рекомендации (проект)

Оценка состояния системы гемостаза  
при физиологически протекающей  
беременности

---

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОЕКТ)

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

МКБ-10: Z34.0 / Z34.8/ Z37.0

Возрастная группа: взрослые

Организация разработчик

**ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России**

Год утверждения: **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

**Утверждены:**

**на заседании методической комиссии института**

**ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»**

**Минздрава России**

**протокол № 1 от 28 марта 2018 г.**

## **Разработчики**

**Момот А.П.** — д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории гематологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Николаева М.Г.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гематологии ЦНИЛ, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Сердюк Г.В.** — д.м.н., старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Елыкомов В.А.** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Мамаев А.Н.** — д.м.н., старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, заведующий лабораторией патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

**Романов В.В.** — к.м.н., заведующий лабораторией ООО «Инвитро-Сибирь»

**Фадеева Н.И.** — д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кудинова И.Ю.** — научный сотрудник лаборатории гематологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Белозеров Д.Е.** — врач-лаборант лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

**Трухина Д.А.** — врач-лаборант лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

**Максимова Н.В.** — врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический)» Алтайского края

**Вахлова Ж.И.** — начальник отдела организации медицинской помощи взрослому и детскому населению Министерства здравоохранения Алтайского края

## **Эксперты (рецензенты)**

1. **Аргымуков Наталья Владимировна** — д.м.н., проф., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе

2. **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** — д.м.н., проф., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

3. **Давыдкин Игорь Леонидович** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», главный гематолог Самарской области

4. **Кузник Борис Ильич** — д.м.н., проф., почетный заведующий кафедрой и профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

5. **Папаян Людмила Петровна** — д.м.н., проф., руководитель лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

6. **Пасман Наталья Михайловна** — д.м.н., проф., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФАГОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

7. **Ройтман Евгений Витальевич** — д.б.н., проф. кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, президент научного общества «Клиническая гемостазиология»

8. **Савельева Ирина Вячеславовна** — д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

9. **Цхай Виталий Борисович** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

10. **Цыпкина Людмила Петровна** — д.м.н., проф. кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Настоящие методические рекомендации представляют собой изложение алгоритмов исследования и интерпретации определения состояния системы гемостаза у беременных женщин, с целью диагностики нарушений свертывания крови и выделения групп риска по развитию гестационных, тромбоземболических осложнений и акушерских кровотечений.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Общие положения .....	5
Введение .....	8
Модель пациента.....	8
Основной перечень лабораторных исследований .....	9
Перечень дополнительных лабораторных исследований.....	9
Практические рекомендации и основные положения .....	10
Положение 1. Число и агрегационная активность тромбоцитов .....	10
Положение 2. Маркеры функции эндотелия .....	12
Положение 3. Уровень гомоцистеина .....	13
Положение 4. Скрининговые коагуляционные тесты.....	14
Положение 5. Активность фактора XIII.....	15
Положение 6. Уровень фибриногена.....	16
Положение 7. Маркеры активации свертывания крови и фибринолиза.....	16
Положение 8. Физиологические антикоагулянты .....	18
Положение 9. Модуляторы фибринолитических реакций.....	19
Положение 10. Тест генерации тромбина (калиброванная тромбография) .....	21
Заключение .....	23
Дополнительная информация по основным положениям настоящих рекомендаций .....	24
Мониторинг протокола .....	25
Библиография .....	26

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозинфосфат	ТГТ — тест генерации тромбина
АПТВ/АЧТВ — активированное (парциальное) частичное тромбопластиновое время	Т-С — Технология-Стандарт (фирма-производитель)
АПС-R — резистентность V фактора к активированному протеину С	ТФ — тканевый фактор
АФС — антифосфолипидный синдром	ФВ — фактор Виллебранда
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	ADAMTS-13 — металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии	АТ III — антитромбин III
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения	ЕТР — эндогенный тромбиновый потенциал
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	HELLP-Н — hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени);
ЗРП — задержка роста плода	LP — low platelet count (тромбоцитопения)
МАК — массивные акушерские кровотечения	F II — фактор II, протромбин
МКБ — международная классификация болезней	F XIII — фактор XIII (фибринстабилизирующий)
НО — нормализованное отношение	C-β-S — цистатион-β-синтетаза
ПВ — протромбиновое время	MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза
ПГ — прегравидарный период	PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
ПР — послеродовый период	PAI-2 — ингибитор активатора плазминогена 2-го типа
ПЭ — преэклампсия	Peak thrombin — пик тромбина
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	t-PA — тканевый активатор плазминогена
	u-PA — урокиназный активатор плазминогена

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

### **База для разработки клинических рекомендаций:**

ГОСТ Р 53022.1 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований [1].

ГОСТ Р 53022.2 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Оценка аналитической надежности методов исследования [2].

ГОСТ Р 53022.3 — 2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов [3].

ГОСТ Р 53022.4 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации [4].

ГОСТ Р 53079.1 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 1. Описание методов исследования [5].

ГОСТ Р 53079.2 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Руководство по качеству исследований в клинико-диагностической лаборатории. Типовая модель [6].

ГОСТ Р 53079.3 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований [7].

ГОСТ Р 53079.4 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 4. Правила ведения преаналитического этапа [8].

ГОСТ Р 53133.1 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Ч. 1. Пределы допустимых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях [9].

ГОСТ Р 53133.2 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов [10].

ГОСТ Р 53133.3 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований [11].

ГОСТ Р 53133.4 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований [12].

ГОСТ Р ИСО 6710 — 2009. Контейнеры одноразовые для сбора образцов венозной крови [13].

ГОСТ Р ИСО 22870 — 2009. Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности [14].

ГОСТ Р ИСО 15189 — 2009. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности [15].

CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline —

Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008 [16].

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 01.11.12 [17].

**При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых научных медицинских организаций:**

Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis);

Европейской средиземноморской лиги против тромбозов и гемостазиса (EMLTD — European and Mediterranean League Against Thrombotic Diseases);

Японского общества по тромбозу и гемостазу (JSTH — Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis);

Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии (Россия);

Интернациональной федерации акушеров-гинекологов (FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics).

### **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PubMed, Medline, LIBRARY.RU, и собственные данные.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств**

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой (табл. 1).

### **Информативность лабораторных исследований**

Референсный интервал представляет собой ограниченный референсными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного показателя, полученного в референсной популяции, состоящей из референсных индивидуумов. Референсные пределы в здоровой популяции определяются факторами межиндивидуальной биологической вариации и ограничиваются двумя значениями, между которыми располагается 95% всех референсных значений, а по 2,5% их с каждой стороны отбрасываются, т.е. ряд значений референсного интервала расположен между 2,5 и 97,5% уровнями (процентилями). Референсные интервалы вычисляли при исследовании не менее 120 проб «здоровых» лиц<sup>1,2</sup>. При расчете референс-

<sup>1</sup>ГОСТ Р 53079.3 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований.

<sup>2</sup>CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

**Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня рекомендаций**

Уровень рекомендации	Соотношение польза/риск	Доказательность	Интерпретация
1A	Польза достоверно превышает риски	Качественные РКИ	Сильная рекомендация: метод должен применяться у большинства пациентов в большинстве случаев без ограничений
1B	Польза достоверно превышает риски	РКИ недостаточного качества	Сильная рекомендация: метод может применяться у большинства пациентов в большинстве случаев
1C	Польза достоверно превышает риски	Обсервационные исследования, экстраполяция результатов из РКИ на других выборках, мнения экспертов	Рекомендация умеренной силы: метод может применяться, но возможно изменение уровня рекомендаций при появлении новой доказательной базы
2A	Польза достоверно не превышает риски	Качественные РКИ	Рекомендация умеренной силы: метод может применяться, но в отдельных случаях альтернативные методы могут быть более эффективными
2B	Польза достоверно не превышает риски	РКИ недостаточного качества	Слабая рекомендация: в отдельных случаях следует отдавать предпочтение альтернативным методам
2C	Польза достоверно не превышает риски	Обсервационные исследования, экстраполяция результатов из РКИ на других выборках, мнения экспертов	Очень слабая рекомендация: в большинстве случаев следует отдавать предпочтение альтернативным методам

**Таблица 2. Распределение обследованных женщин по группам**

Лабораторное исследование	Количество пациентов								
	ПГ	7—8 нед	12—13 нед	18—19 нед	22—23 нед	27—28 нед	32—33 нед	36—37 нед	ПР
Показатели базового перечня	145	147	138	155	155	153	148	135	135
Показатели дополнительного перечня	46	45	50	46	45	43	44	45	41

ных интервалов показателей в референсных группах беременных женщин применяли непараметрические методы. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия ВU556-Р12УТ-ВВ555-УАН5М-УВЕ51). Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрических методов. Критерием статистической значимости различий считали при  $p < 0,05$ .

#### Проведение контроля качества

**Внутренний (внутрилабораторный) контроль качества** осуществляли согласно положениям приказа Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации №559-ст от 18.12.08 об утверждении национального стандарта Российской Федерации «Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» ГОСТ Р 53133.2 — 2008.

Все входящие в референсную группу женщины обследованы с применением одного и того же аналитического метода, обладающего стабильностью, хорошо откалиброванного и точно выполняемого персоналом лаборатории с соблюдением всех методических требований при условии применения сертифицированных реагентов, метрологически проверенных измерительных приборов и систематического проведения контроля качества. Численность референсных групп для расчета референсных значений основных и дополнительных лабораторных показателей представлена в **табл. 2**.

Данные, приведенные в настоящих рекомендациях, получены по результатам исследований в следующих лабораторных подразделениях.

**1. Лаборатория патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница»**, находится в Барнауле, по адресу: 656045, ул. Ляпидевского, д. 1, корп. 2.

Лаборатория проводит специализированные исследования нарушений в системе гемостаза с использованием современных автоматических и полуавтоматических анализаторов коагуляции, агрегометров и др. В штате лаборатории три доктора и два кандидата медицинских наук. Заведующий лабораторией — д.м.н. Мамаев А.Н., тел.: 3832 (689 800), e-mail: amamaev@yandex.ru. Лаборатория патологии гемостаза проводит внешнюю оценку качества проводимых исследований в программах ЦСВОК (Россия) и RIQAS (Великобритания), сотрудничает с Алтайским филиалом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ и предоставляет ему лабораторную базу.

**2. Лаборатория ООО «ИНВИТРО-Сибирь»** входит в состав группы компаний «ИНВИТРО» и находится в Новосибирске, по адресу: 630048, ул. Римского-Корсакова, д. 9. Лицензия: ЛО-54-01-004515 от 11.09.2017 [www.invitro.ru](http://www.invitro.ru). Лаборатория включает подразделения общеклинических, иммунохимических, биохимических и молекулярно-генетических исследований. В составе лаборатории работают два кандидата медицинских наук и два кандидата биологических наук. Заведующий лабораторией — к.м.н. Романов В.В., тел.: 383 (344 97 27), e-mail: vvrromanov@invitro.ru. Лаборатория оснащена автоматическими биохимическими и иммунохимическими анализаторами, а также автоматическими коагулометрами. Участвует в от-

ечественной (ФСВОК) и зарубежных (RIQAS — Randox, Великобритания, EQAS — BIO-Rad, США) программах внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

**Индикаторы надлежащей практики  
(GoodPracticePoints — GPPs)**

Рекомендуемая клиническая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ**

Экономический анализ не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка,
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций**

1. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментиро-

вать точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и анализировались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

2. Получены комментарии со стороны врачей-гематологов и акушеров-гинекологов в отношении доходчивости изложения и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

3. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.



## ВВЕДЕНИЕ

Беременность представляет собой период жизни женщины, который ассоциируется с физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови [18–22], целесообразность которой связывается с необходимостью снижения кровопотери в родах [23]. Вынашивание беременности и послеродовой период определены в качестве доказанных факторов риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, с частотой в 4–50 раз выше по сравнению с небеременными женщинами [24–27]. С другой стороны, маточные кровотечения — это события, угрожающие жизни женщины [28–32]. Существует определенный парадокс — анализу системы гемостаза при ведении беременности и предупреждении ее осложнений придается большое значение, однако границы нормы и патологии на различных сроках гестации по большинству современных методов лабораторной диагностики нарушений гемокоагуляции остаются недоступными для специалистов разного профиля — врачей клиничко-диагностических лабораторий, гематологов, акушеров-гинекологов и реаниматологов. Лаборатории, как правило, используют допустимые интервалы показателей, полученных на образцах плазмы крови небеременных женщин, которые не приемлемы для принятия клинических решений во время беременности [33, 34]. Помимо этого, необходимо отметить, что порядок оказания помощи в акушерстве и гинекологии (приказ №572 МЗ РФ 2012 г. с поправками от 2016 г.) предусматривает исследование показателей системы гемостаза по триместрам, что не в полной мере способно охватить динамические изменения гемокоагуляции, связанные в том числе с периодами функционирования плаценты. Большой интерес представляют и допустимые значения показателей гемокоагуляции в первые дни после родов, поскольку они могут помочь в дифференциальной диагностике хирургических и гематологических причин кровотечений [35–41], а также при отборе пациенток, нуждающихся в пролонгированной тромбопрофилактике.

### Модель пациента

Несмотря на то что беременность является физиологическим процессом, все беременные должны наблюдаться у врача акушера-гинеколога. Именно поэтому для разработки рекомендаций нами была использована **ситуационная модель пациента** (табл. 3).

### Основания для выбора контрольных точек исследования

Характер течения и исход беременности, как известно, напрямую зависят от морфофункционального состояния плаценты. Считается, что нарушение перфузии интервиллиزية пространства в условиях физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови, ограничение ремоделирования и обструктивные поражения миометриальных сегментов спиральных артерий способны привести к ряду гестационных осложнений [43–45]. Следовательно, клинически значимым является учет показателей системы гемостаза в сроки беременности, сопряженные с ключевыми (критические) периодами гестационного процесса. Последние подробно проанализированы в трудах морфологов [46–53], результаты которых и явились основанием для выбора контрольных точек.

### Критерии и признаки, определяющие модель пациента

*Критерии включения:* возраст беременной 18–35 лет; одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле, отсутствие аномалии развития внутренних половых органов, информированное согласие женщины на проведение дополнительных методов исследования, срочные роды через естественные родовые пути.

*Критерии исключения:* возраст старше 35 лет; отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, аномалии развития половых органов, многоплодная беременность, осложнение течения настоящей беременности, семейный и личный отягощенный геморрагический или тромботический анамнез, прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 3 мес до наступления настоящей беременности, вспомогательные репродуктивные технологии в анамнезе или при настоящей беременности, оперативное родоразрешение в анамнезе или при настоящей беременности, наличие экстрагенитальной патологии, в том числе сахарного диабета, бронхиальной астмы, эндокринной патологии, наличие клинических проявлений мезенхимальной дисплазии, протезы клапана сердца и сосудов, острый пиелонефрит, цистит или обострение их хронического течения, злокачественные новообразования, носительство вируса иммунодефицита человека, вирусного гепатита В и/или С, аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный

Таблица 3. Модель пациента

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Клиническая ситуация	Девять контрольных точек, учитывающих волны инвазии трофобласта и отражающих «критические» сроки физиологически протекающей беременности: прегравидарный период, 7–8, 12–13, 18–19, 22–23, 27–28, 32–33 и 36–37 нед и 2–3-е сутки после родоразрешения
Группа заболеваний согласно МКБ-10 [42]	Z34.0. Наблюдение за течением нормальной первой беременности Z34.8. Наблюдение за течением другой нормальной беременности Z37.0. Исход родов. Один живорожденный
Профиль подразделения, медицинской организации	Женская консультация. Родильный дом
Функциональное назначение подразделения, медицинской организации	Оказание медицинской помощи женщинам в период беременности и родов

**Таблица 4. Базовые лабораторные параметры**

№ п/п	Метод исследования, единица измерения	Реагент/фирма-изготовитель
1	Количество тромбоцитов в крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	—
2	Агрегация тромбоцитов с АДФ (0,1 мкмоль/л), %	АДФ/Т-С
3	Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	Адреналин/Т-С
4	Фактор Виллебранда в плазме, уровень, %	vWF Ag/Siemens
5	АПТВ/АЧТВ, с	АПТВ-Эл-тест/Т-С
6	Протромбиновое время, с	Техпластин-тест/Т-С
7	Фибриноген, г/л	МультиТех-Фибриноген/Т-С
8	D-димер, уровень, нг/мл	Auto Red D-dimer 700/Helena Bioscience
9	Антитромбин III, активность, %	ХромоТех-Антитромбин/Т-С
10	Скрининг нарушений в системе протеина С, NO	ПАРУС-тест/Т-С
11	Резистентность фактора Va к активированному протеину С, NO	Фактор V-PC-тест/Т-С

*Примечание.* Использованное оборудование — гематологический анализатор MEK-7222 J/K (Nihon Kohden); оптический агрегометр AggRAM (Helena Laboratories); автоматические коагулометры Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation), BCS XP (Siemens).

**Таблица 5. Дополнительные лабораторные параметры**

№ п/п	Метод исследования, единица измерения	Реагент/фирма-изготовитель
1	Гомоцистеин в сыворотке крови, мкмоль/л	IMMULITE 2000 Homocysteine/Siemens
2	Металлопротеиназа ADAMTS-13, активность, %	TECHNOZYM ADAMTS-13 Activity ELISA/Technoclone GmbH
3	Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), активность, %	Berichrom Factor XIII/Siemens
4	Тканевый фактор, активность, пмоль/л	Actichrome TF/Sekisui Diagnostics (American Diagnostica)
5	Тест генерации тромбина: — пик тромбина (Peak thrombin), нмоль/л — эндогенный тромбиновый потенциал (ETP), нмоль·мин	PPP-Reagent 5 pM, Thrombin Calibrator, FluCa-Kit/Thromboscope BV
6	Тканевый активатор плазминогена, уровень, нг/мл	t-PA Combi Actibind ELISA/Technoclone GmbH
7	Урокиназный активатор плазминогена, активность, %	u-PA Combi Actibind ELISA/Technoclone GmbH
8	Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, уровень, ед/мл	TECHNOZYM PAI-1 Actibind ELISA/Technoclone GmbH
9	$\alpha_2$ -Антиплазмин, активность, %	Berichrom $\alpha_2$ -Antiplasmin/Siemens

*Примечание.* Использованное оборудование — микропланшетный ридер Bio-Rad 680 (Bio-Rad Laboratories), флюорометр Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher SCIENTIFIC) с программой Thromboscope 3.0.0.26; фотометр Photometr 5010 v5+ (Robert Riele GmbH & Co KG).

синдром, наличие хромосомных aberrаций у супругов, прием лекарственных препаратов во время настоящей беременности, влияющих на систему гемостаза (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты), отклонения в результатах лабораторного обследования: уровень гомоцистеина в сыворотке крови (до беременности) свыше 15 мкмоль, гемоглобин выше 140 г/л (вне беременности) и свыше 135 г/л (во время беременности), носительство мутаций F5 Лейден (1691G>A) и/или F2 (20210G>A), а также гомозиготного полиморфизма MTHFR (677C>T).

#### Основной перечень лабораторных исследований

Данный выбор методов лабораторной диагностики (табл. 4) связан с учетом функционирования основных участников гемостатических реакций и параметров, описывающих их действие, которые охватывают наиболее вероятные причины нарушений гемокоагуляции, приводя-

щих к кровотечениям или тромбозам во время беременности и в ранний послеродовый период.

#### Перечень дополнительных лабораторных исследований

Приведенный ниже спектр лабораторных маркеров (табл. 5) носит вспомогательный характер, что связано с их возможным важным участием в обеспечении гемостатического баланса на разных сроках физиологически протекающей беременности.

Условия проведения исследования:

- амбулаторные условия,
- госпитальные условия.

#### Освещенность полученных результатов исследования

Предварительные результаты проведенной работы представлены в виде научных публикаций в российских и зарубежных журналах, входящих в базы данных PubMed и LIBRARY.RU [23, 54—67].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Современные тесты лабораторной диагностики, отражающие физиологические и патологические сдвиги в системе гемостаза во время беременности, представлены достаточно широко. Актуальным является вопрос о достаточном

минимуме доступных диагностических методик, позволяющих своевременно и адекватно оценить состояние гемостазиологического баланса с целью проведения диагностических, профилактических и/или лечебных мероприятий.

### Положение 1. Число и агрегационная активность тромбоцитов

В течение физиологической беременности не отмечается статистически значимой динамики по количеству тромбоцитов в крови и агрегационной активности тромбоцитов по стандартным агонистам агрегации (табл. 6).

**Уровень доказательности — 1А [68].**

**Комментарии.** В течение физиологической беременности медиана количества тромбоцитов в крови смещается незначительно и ее изменения не имеют статистической значимости (см. табл. 6; рис. 1).

Тромбоцитопении у беременных развиваются в 5—10% случаев, причем до 75% тромбоцитопений патогенетически связано с самой беременностью [69, 70]. Гестационная тромбоцитопения вследствие сочетания гемодилузии и повышения активности и клиренса тромбоцитов не имеет выраженных клинических симптомов, число тромбоцитов, как правило, не снижается меньше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  [71—73]. Необходимо отметить, что тромбоцитопения, ассоциированная с беременностью, может сопровождать такие осложнения гестационного процесса, как ПЭ,

HELLP-синдром, которая всегда является вторичной по отношению к этим состояниям и ассоциирована с изменением других лабораторных показателей.

Гестационную тромбоцитопению необходимо дифференцировать с тромбоцитопениями, не специфичными для беременности: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Бернара—Сулье, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и ряд других (табл. 7).

При использовании стандартного агониста агрегационной активности тромбоцитов адреналина в дозе 10 мкг/мл медиана агрегации тромбоцитов практически не меняет своего значения на протяжении всего срока гестации. При использовании низкой конечной дозы АДФ (0,1 мкмоль/л) зафиксировано повышение агрегации тромбоцитов с 12-й недели беременности, медиана максимального значения агрегации увеличивается в 1,3—6,8 раза, достигая максимума к 28-й неделе гестации.

**Таблица 6. Число тромбоцитов и их функция**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	Медиана	230	227	229	237	245	237	225	220	230
	Нижний предел	161 (147—167)	145 (137—165)	153 (141—168)	143 (131—154)	132 (119—146)	125 (112—138)	150 (114—162)	145 (109—151)	142 (131—153)
	Верхний предел	335 (321—370)	347 (328—384)	326 (318—332)	329 (318—341)	363 (350—377)	345 (332—358)	340 (232—356)	330 (316—343)	330 (318—341)
АДФ-агрегация (0,1 мкмоль/л), %	Медиана	10	13	19	35	63	68	49	46	39
	Нижний предел	2 (2—4)	2,5 (2—3)	3,5 (3—7)	13 (12—17)	10,5 (10—11)	14,5 (14—15)	11 (10—13)	10 (8—11)	11 (10—12)
	Верхний предел	23 (22—24)	38 (25—40)	71 (67—74)	79,5 (79—80)	87 (82—90)	94 (89—95)	94 (87—95)	93 (86—94)	78 (76—79)
Адреналин — агрегация (10 мкг/мл), %	Медиана	71	73	71	72	72	72	73	75	72
	Нижний предел	44,0 (44,0—52,0)	52,8 (50,6—54,9)	55,5 (53,3—57,7)	53,8 (51,5—56,1)	50,6 (48,1—53,2)	51,6 (49,2—54,0)	50,9 (48,4—53,4)	51,2 (48,4—54,1)	50,4 (47,9—52,9)
	Верхний предел	85,6 (82,0—86,0)	89,0 (86,8—91,2)	90,0 (87,9—92,2)	92,2 (89,9—94,5)	93,1 (90,6—95,6)	91,9 (89,5—94,3)	92,5 (90,1—95,0)	95,9 (93,1—98,8)	90,5 (88,0—92,9)

*Примечание.* Здесь и далее: медиана — маркер; «ящик» — межквартильный размах между 25 и 75%; «усы» — значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилем; свободные элементы — выбросы.

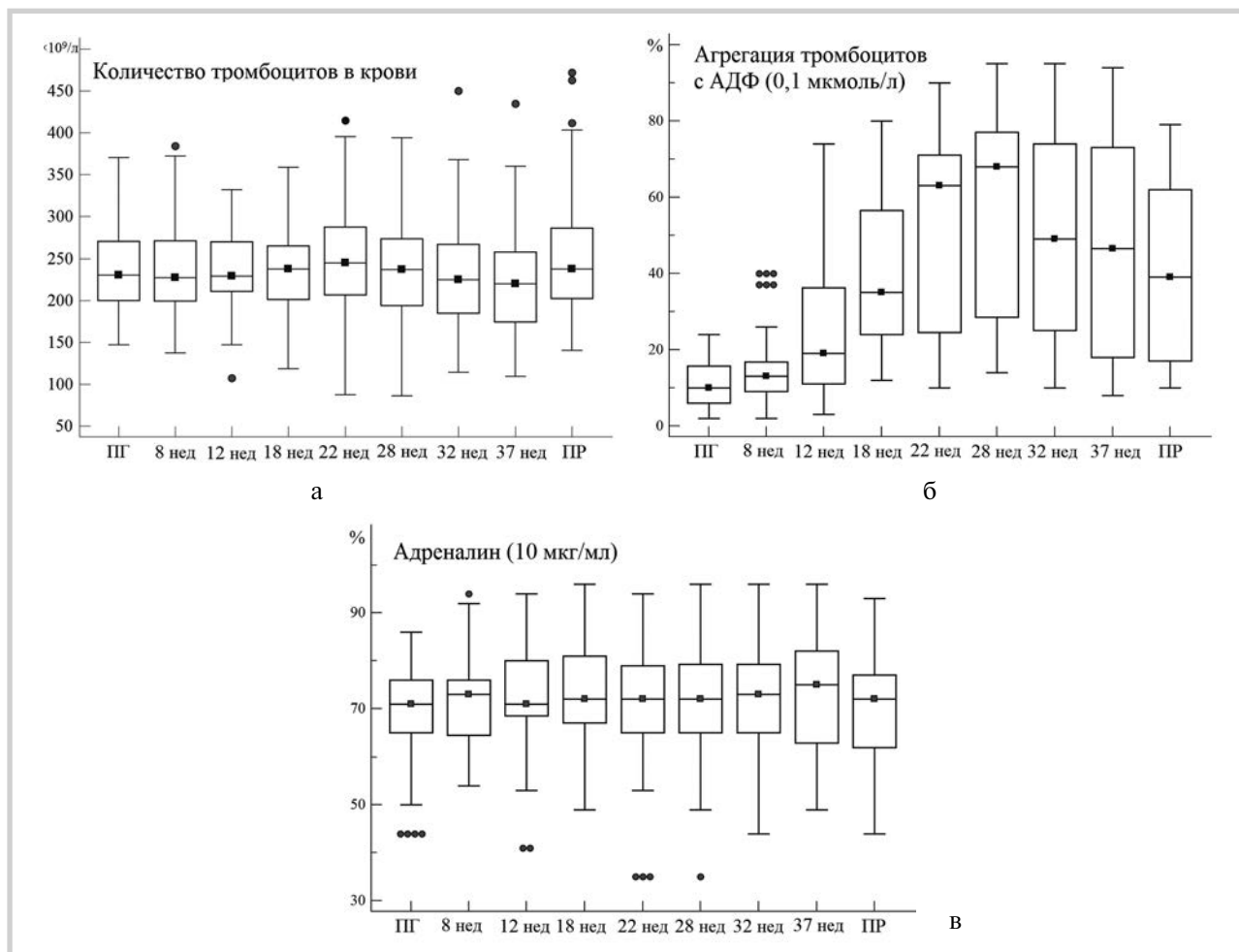


Рис. 1. Графическое изображение динамики показателей числа тромбоцитов (а) и их функции (по медиане) при физиологическом течении беременности (б и в).

Таблица 7. Наиболее вероятные причины отклонения числа тромбоцитов и их функции во время беременности

Показатель	Вектор поиска
	Увеличение показателей
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	Эссенциальная тромбоцитемия [74]; хронические воспалительные и инфекционные заболевания, септические состояния, состояние после спленэктомии [75, 76]
АДФ-агрегация, %	Хроническая инфекция, септические состояния [77]; тромбозы, инфаркты органов [78–80]; синдром «липких» тромбоцитов [81]
Адреналинагрегация, %	Диагностически не значимо
	Снижение показателей
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [82, 83]; АФС-ассоциированная тромбоцитопения [84]; системная красная волчанка [85]; аутоиммунная тромбоцитопения [86], ВИЧ-инфекция [87]; вирусные заболевания [88], гепариноиндуцированная тромбоцитопения, гаптенная (лекарственная) тромбоцитопения [86, 89], ДВС-синдром [90, 91]; заболевания печени [92]; болезнь Виллебранда 2b типа [93], гестационная тромбоцитопения [94, 95]; маркер ПЭ [96–99], HELLP-синдрома [100–103]
АДФ-агрегация, %	Лечение антиагрегантами или нестероидными противовоспалительными препаратами [104–106]
Адреналинагрегация, %	Тромбоцитопатии [95, 107, 108]; прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов [104]; предиктор развития ЗРП [109]

## Положение 2. Маркеры функции эндотелия

В течение физиологической беременности отмечается статистически значимая динамика повышения к сроку родов концентрации фактора Виллебранда в плазме крови и снижения активности фермента ADAMTS-13 (табл. 8; рис. 2).

**Уровень доказательности — 1А** [110—112].

**Комментарии.** Концентрация фактора Виллебранда в плазме крови возрастает с увеличением срока гестации. К 18-й неделе беременности концентрация фактора Виллебранда увеличивается по сравнению с показателями вне беременности в 1,75 раза ( $p < 0,001$ ). За последующие 12—14 нед (с 18-й по 32-ю неделю) гестации активность фактора Виллебранда относительно стабильна. Накануне родов концентрация фактора Виллебранда увеличивается по сравнению с показателями в 32 нед в 1,20 раза ( $p < 0,001$ ). За весь период физиологически протекающей беременно-

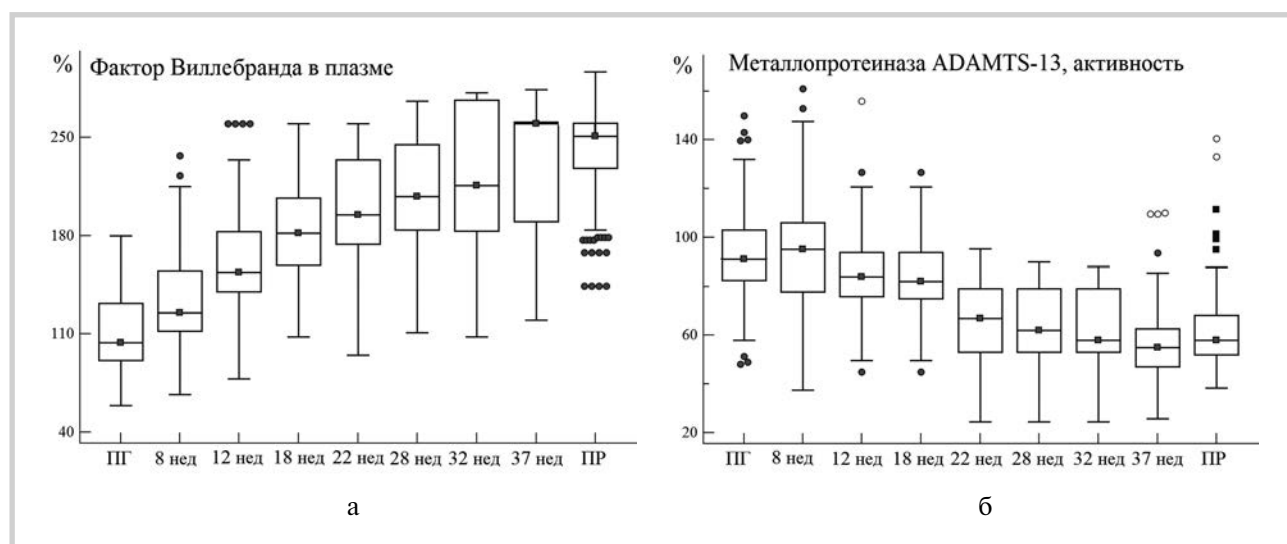
сти концентрация фактора Виллебранда увеличивается по сравнению с показателями вне беременности в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ).

Активность фермента ADAMTS-13 в интервале с 6-й по 12-ю неделю беременности стабильна и сопоставима с величиной соответствующих показателей, установленных у небеременных женщин. Начиная с 22-й недели характерно снижение активности данного фермента в 1,35—1,46 раза по сравнению с данными вне беременности. За весь период физиологически протекающей беременности уровень активности фермента ADAMTS-13 снижается по сравнению с показателями вне беременности в 1,65 раза ( $p < 0,001$ ).

В табл. 9 представлены наиболее вероятные причины отклонения показателей маркеров функции эндотелия во время беременности.

**Таблица 8. Маркеры функции эндотелия**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
ФВ (Ag FW), %	Медиана	104	125	154	182	195	208	216	260	251
	Нижний предел	61,7 (59,0—65,0)	74,5 (67,0—80,0)	86,0 (78,0—108,0)	119,8 (111,9—127,7)	110,7 (95,0—128,0)	124,0 (111,0—138,0)	128,0 (118,0—149,0)	121,0 (120,0—122,0)	144,0 (144,0—168,0)
	Верхний предел	173,9 (169,0—180,0)	202,9 (194,4—211,5)	232,2 (223,2—241,2)	247,6 (239,8—255,5)	260,0 (260,0—260,0)	272,3 (265,0—276,0)	281,0 (280,0—282,0)	273,2 (262,0—284,0)	291,0 (291,0—297,0)
ADAMTS-13, активность, %	Медиана	91	95	84	82	67	62	58	55	58
	Нижний предел	47,7 (39,2—56,2)	42,2 (32,1—52,8)	45,0 (37,4—52,7)	43,2 (35,4—50,9)	31,0 (24,4—37,6)	31,2 (24,7—37,7)	31,1 (24,8—37,4)	27,8 (27,0—29,0)	39,4 (38,9—40,8)
	Верхний предел	137,3 (128,8—145,8)	148,0 (137,9—158,1)	125,5 (117,8—133,1)	124,8 (117,1—132,6)	100,3 (93,7—106,8)	99,1 (92,7—105,6)	97,1 (90,8—103,4)	98,3 (90,7—106,0)	117,7 (107,9—127,6)



**Рис. 2. Графическое изображение динамики медианы фактора Виллебранда (а) и ADAMTS-13 (б) при физиологическом течении беременности.**

**Таблица 9. Наиболее вероятные причины отклонения показателей маркеров функции эндотелия во время беременности**

Показатель	Вектор поиска
	Увеличение показателей
ФВ (vWF:Ag), %	Предиктор развития ПЭ [113, 114]
ADAMTS-13, активность, %	Диагностически не значимо
	Снижение показателей
ФВ (vWF:Ag), %	Врожденные и приобретенные формы болезни Виллебранда [115]
ADAMTS-13, активность, %	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [81, 83]; ДВС-синдром, индуцированный сепсисом [116]; предиктор развития ПЭ [114]; HELLP-синдрома [117, 118]

### Положение 3. Уровень гомоцистеина

В течение физиологической беременности на фоне приема фолатов отмечается достоверно выраженная динамика снижения уровня гомоцистеина в 1,70 раза ( $p < 0,001$ ) к моменту родов, с восстановлением показателя на 2–3-и сутки послеродового периода (табл. 10, рис. 3).

**Уровень доказательности — 1А [119–121]**

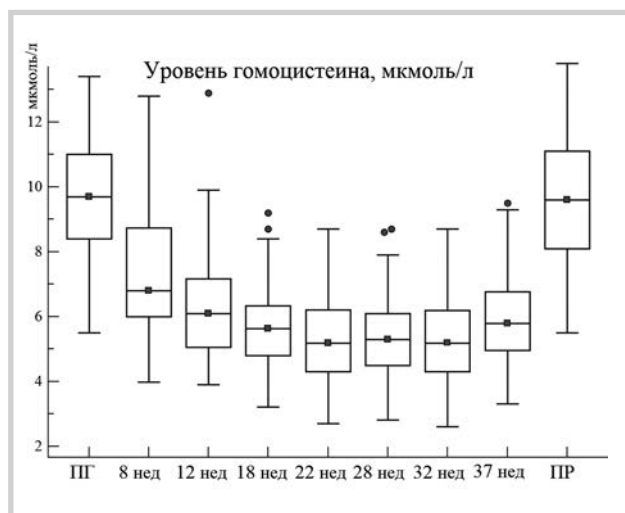
В табл. 11 представлены наиболее вероятные причины отклонения уровня гомоцистеина во время беременности.

**Таблица 10. Уровень гомоцистеина**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
Гомоцистеин, мкмоль/л	Медиана	9,7	6,8	6,1	5,6	5,2	5,3	5,2	5,8	9,6
	Нижний предел	6,1	3,4	3,4	3,5	2,9	3,2	3,0	3,2	5,7
	Верхний предел	13,0	10,8	9,1	7,8	7,8	7,4	7,8	8,1	13,44
		(5,6–6,5)	(3,4–4,3)	(3,0–3,7)	(3,3–3,8)	(2,5–3,1)	(3,9–3,4)	(2,6–3,3)	(3,3–3,9)	(5,1–6,1)
		(12,0–13,4)	(10,4–11,3)	(8,7–9,4)	(7,6–8,1)	(7,5–8,1)	(7,2–7,7)	(7,0–8,7)	(7,8–8,4)	(12,9–13,9)

**Таблица 11. Наиболее вероятные причины отклонения показателей гомоцистеина во время беременности**

Показатель	Вектор поиска
	Увеличение показателей
Гомоцистеин, уровень, мкмоль/л	Мутация в гене цистатион-β-синтетазы (C-β-S), полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы ( <i>MTHFR</i> ) [122]; следствие неправильного питания (повышенное потребление мясных, молочных и других богатых метионином продуктов, высокое потребление кофе, недостаток фолатов и витаминов группы В) [123]; гипертиреоз [124]; рассеянный склероз [125]; гестационный сахарный диабет [126]; гестационная гипертензия [127–129]; предиктор ЗРП [127, 128]
	Снижение показателей
Гомоцистеин, уровень, мкмоль/л	Диагностически не значимо



**Рис. 3. Графическое изображение динамики уровня гомоцистеина (по медиане) при физиологическом течении беременности.**

## Положение 4. Скрининговые коагуляционные тесты

В течение всей физиологической беременности не отмечено статистически значимой динамики важнейших скрининговых показателей коагуляционного гемостаза АПТВ/АЧТВ и ПВ (табл. 12, рис. 4).

**Уровень доказательности — 1А** [33, 130—132]

*Комментарии.* Классические анализы коагулирующей активности, такие как АПТВ/АЧТВ и ПВ, не показывают

каких-либо изменений на протяжении всей беременности или в послеродовой период. Колебания медианы АПТВ/АЧТВ и ПВ в течение физиологической беременности незначительны и не имеют статистической значимости.

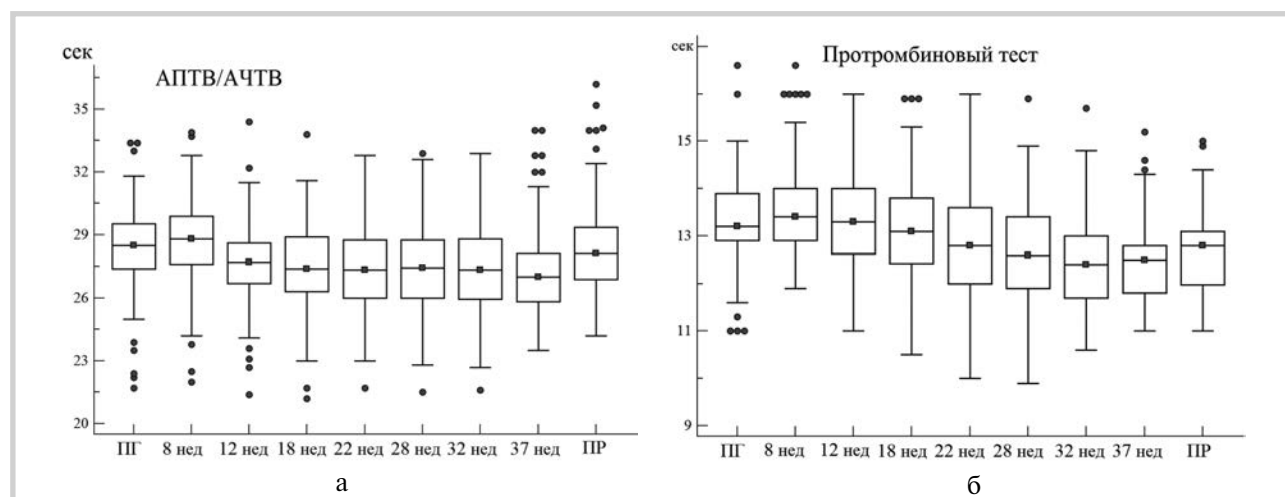
В табл. 13 представлены наиболее вероятные причины отклонения скрининговых коагуляционных тестов во время беременности.

**Таблица 12. Скрининговые коагуляционные тесты**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
АПТВ/АЧТВ, с	Медиана	28,5	28,8	27,7	27,4	27,3	27,4	27,3	27	28,1
	Нижний предел	22,9 (21,7—25,7)	24,6 (24,0—25,1)	23,7 (23,2—24,2)	23,0 (21,2—24,0)	23,3 (22,8—23,8)	23,3 (22,8—23,8)	23,3 (21,6—24,1)	24,1 (23,5—24,4)	24,1 (23,6—24,6)
	Верхний предел	32,5 (31,4—33,4)	33,0 (32,5—33,5)	31,5 (31,0—32,0)	31,0 (30,2—33,8)	31,4 (30,9—31,9)	31,4 (31,0—32,9)	32,2 (31,0—32,9)	32,8 (31,3—34,0)	32,5 (32,0—33,0)
ПВ, с	Медиана	13,2	13,4	13,3	13,1	12,8	12,6	12,4	12,5	12,8
	Нижний предел	11,5 (11,3—11,8)	11,7 (11,5—11,9)	11,3 (11,0—11,6)	11,1 (10,8—11,3)	10,9 (10,6—11,1)	10,6 (10,4—10,9)	10,5 (10,3—10,7)	10,9 (10,7—11,1)	10,9 (10,7—11,1)
	Верхний предел	15,0 (14,8—15,3)	15,4 (15,2—15,7)	15,3 (15,0—15,5)	15,1 (14,9—15,4)	14,8 (14,6—15,1)	14,6 (14,4—14,8)	14,2 (13,9—14,4)	13,9 (13,7—14,1)	14,2 (14,0—14,4)

**Таблица 13. Наиболее вероятные причины отклонения показателей скрининговых коагуляционных тестов во время беременности**

Показатель	Вектор поиска
	Удлинение времени
АПТВ/АЧТВ, с	Болезнь Виллебранда, гемофилия С, приобретенная гемофилия [133,134]; вирусные гепатиты [135]; ДВС-синдром [91]; маркер ПЭ [97, 136]; жировой гепатоз [137]; лечение нефракционированным гепарином [138,139]
ПВ, с	Дефицит витамина К (в том числе заболевания печени или желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, синдром мальабсорбции, прием антибиотиков, подавляющих микрофлору кишечника, — преимущественно цефалоспоринов) [140,141]; вирусные гепатиты [133,135]; стеатогепатоз [89, 137, 142], АФС-синдром [143]; гепаринотерапия [138,139]; ДВС-синдром [91]; рвота беременных [144]
	Укорочение времени
АПТВ/АЧТВ, с	Маркер гиперкоагуляционного сдвига [145]
ПВ, с	Диагностически мало значимо



**Рис. 4. Графическое изображение динамики показателей скрининговых коагуляционных тестов (по медиане) при физиологическом течении беременности (а, б).**

## Положение 5. Активность фактора XIII

В течение физиологической беременности отмечается статистически значимая динамика снижения активности фактора XIII (фибринстабилизирующего) к моменту родов, относительно показателей вне беременности (табл. 14, рис. 5).

**Уровень доказательности — 1B [146]**

*Комментарии.* К 22-й неделе беременности происходит снижение активности фактора XIII (фибринстабили-

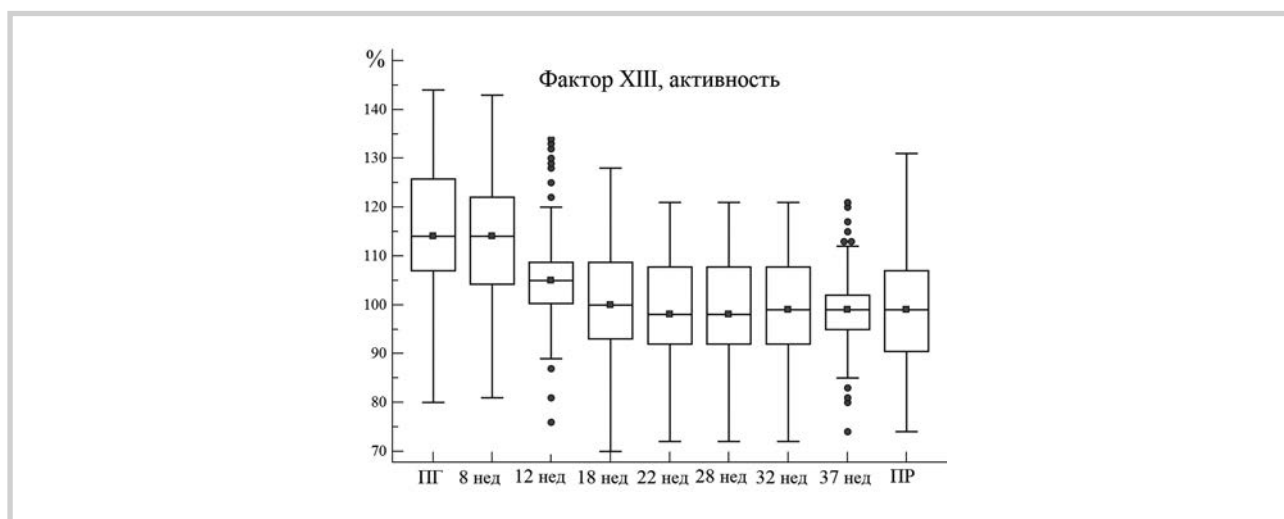
зирующего) в 1,14 раза ( $p < 0,001$ ) относительно показателей вне беременности с последующим сохранением уровня активности до момента родов и в послеродовом периоде. В табл. 15 представлены наиболее вероятные причины отклонения активности фактора XIII во время беременности.

**Таблица 14. Активность фактора XIII**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
F XIII, активность, %	Медиана	114	114	105	100	98	98	99	99	99
	Нижний предел	86,4 (80,9—91,9)	86,2 (80,8—91,6)	75,4 (69,7—91,1)	73,8 (68,4—79,3)	70,5 (65,2—75,7)	70,4 (65,2—75,5)	70,6 (65,1—76,1)	76,2 (74,8—78,5)	73,1 (68,1—78,1)
	Верхний предел	143,9 (138,5—149,4)	143,1 (137,7—148,5)	135,7 (130,0—141,5)	131,3 (125,8—136,7)	125,5 (120,3—130,8)	126,9 (122,5—130,9)	127,3 (122,8—130,9)	122,8 (120,1—125,4)	125,8 (120,7—130,8)

**Таблица 15. Наиболее вероятные причины отклонения активности фактора XIII во время беременности**

Показатель	Вектор поиска	
	Увеличение показателей	
F XIII, активность, %	Склонность к тромбообразованию [147—150]	
	Снижение показателей	
F XIII, активность, %	Врожденный дефицит [151—153]; сепсис [154]; злокачественные новообразования [155, 156]; угрожающий самопроизвольный выкидыш (кровомазание) [151]; предиктор МАК [157, 158]	



**Рис. 5. Графическое изображение динамики активности фактора XIII (по медиане) при физиологическом течении беременности.**



## Положение 6. Уровень фибриногена

В течение физиологической беременности отмечается динамическое статистически значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови к моменту родов по сравнению с небеременными женщинами (табл. 16, рис. 6).

**Уровень доказательности — 1А** [33, 130—132, 159, 160]

*Комментарии.* В течение физиологической беременности отмечается повышение уровня фибриногена в плаз-

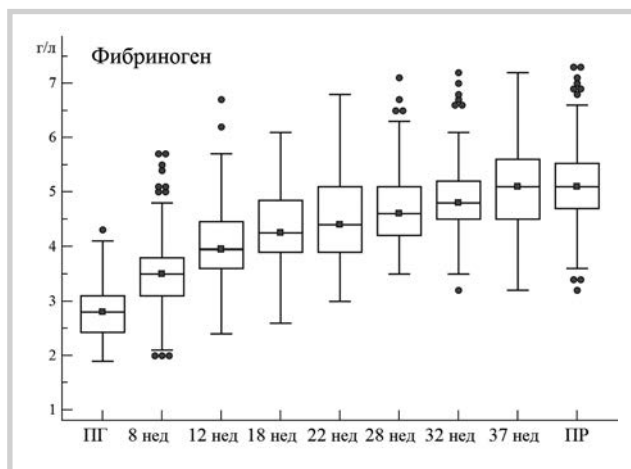
ме крови начиная с ранних сроков беременности. Так, к 12-й неделе уровень фибриногена повышается в 1,40 раза ( $p < 0,001$ ), к моменту родов — в 1,82 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с прегравидарным этапом, сохраняя максимальные показатели в первые 3 сут послеродового периода. В табл. 17 представлены наиболее вероятные причины отклонения уровня фибриногена во время беременности.

**Таблица 16. Уровень фибриногена**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
Фибриноген, г/л	Медиана	2,80	3,50	3,95	4,25	4,40	4,60	4,80	5,10	5,10
	Нижний предел	1,80	2,19	2,69	3,02	2,92	3,29	3,53	3,56	3,55
	Верхний предел	3,74	4,81	5,50	5,80	6,11	6,10	6,18	6,63	6,75
	Пределы (интервал)	(1,7—1,9)	(2,0—2,4)	(2,5—2,9)	(2,8—3,2)	(2,7—3,1)	(3,1—3,5)	(3,7—3,7)	(3,4—3,7)	(3,5—3,8)

**Таблица 17. Наиболее вероятные причины отклонения уровня фибриногена во время беременности**

Показатель	Вектор поиска	
	Увеличение показателей	
Фибриноген, г/л	Инфекционные и воспалительные заболевания	
	Снижение показателей	
Фибриноген, г/л	Острый лейкоз [161]; тромболитическая терапия [162]; ДВС-синдром [137, 163]; маркер ПЭ тяжелой степени [99, 161, 164, 165]; предиктор возникновения МАК [166]	



**Рис. 6. Графическое изображение динамики уровня фибриногена (по медиане) при физиологическом течении беременности.**

## Положение 7. Маркеры активации свертывания крови и фибринолиза

Для физиологической беременности характерно динамическое увеличение уровня ТФ в плазме крови, начиная с ранних сроков и до момента родов, с сохранением тенденции увеличения на 2—3-и сутки послеродового периода (табл. 18, рис. 7).

**Уровень доказательности — 2В** [62, 167, 168]

Для физиологической беременности характерно динамическое нарастание D-димера, начиная с ранних сро-

ков и до момента родов, с сохранением тенденции увеличения на 2—3-и сутки послеродового периода (табл. 18, рис. 7).

**Уровень доказательности — 1А** [22, 33, 131, 132, 158, 169, 170]

*Комментарии.* В течение физиологической беременности определено увеличение уровня ТФ в плазме крови с 12-й недели. К 22-й неделе зарегистрировано увеличение

уровня ТФ в 2,30 раза ( $p < 0,001$ ), к моменту родов в 2,70 раза ( $p < 0,001$ ) от исходного уровня (вне беременности). Травма, связанная с родоразрешением, сочетается с наибольшей концентрацией этого ключевого инициатора свертывания крови, экспрессия которого на 2–3-и сутки послеродового периода увеличивается в 1,14 раза относительно показателя накануне родоразрешения.

Наряду с этим в течение физиологической беременности определено динамическое нарастание D-димера

при увеличении срока беременности. Ко времени родов уровень D-димера увеличивается по сравнению с прегравидарным периодом в 4,70 раза ( $p < 0,001$ ) с сохранением тенденции увеличения на 2–3-и сутки послеродового периода в 1,19 раза ( $p < 0,001$ ) относительно значений показателя накануне родов.

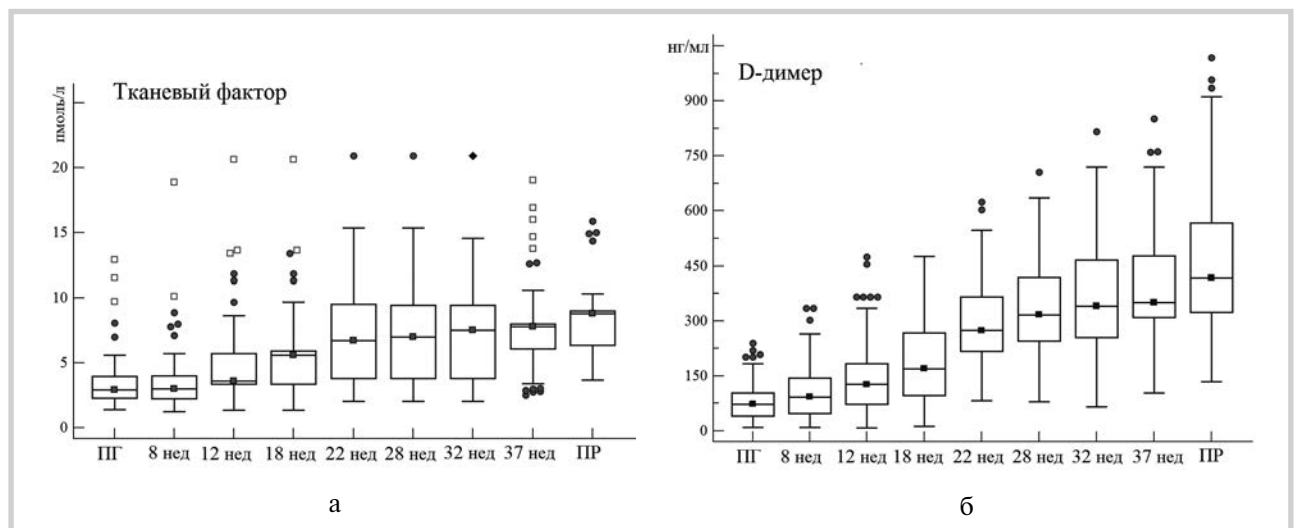
В табл. 19 представлены наиболее вероятные причины отклонения показателей маркеров активации свертывания крови и фибринолиза во время беременности.

**Таблица 18. Маркеры активации свертывания крови и фибринолиза**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
ТФ, пмоль/л	Медиана	2,9	3	3,6	5,6	6,7	7	7,5	7,8	8,9
	Нижний предел	1,45 (1,3–1,6)	1,27 (1,2–1,4)	1,45 (1,3–1,7)	1,5 (1,3–1,6)	2,1 (1,8–2,2)	2,1 (1,9–2,2)	2,2 (2,0–2,35)	2,6 (2,4–2,7)	3,76 (3,6–3,85)
	Верхний предел	7,9 (7,1–8,8)	9,1 (8,1–10,1)	11,8 (10,5–13,1)	13,2 (11,9–15,1)	18,6 (16,5–20,6)	18,4 (16,4–20,4)	21,1 (18,7–23,5)	22,6 (19,9–25,3)	43,2 (36,9–49,5)
D-димер, нг/мл	Медиана	73	92	127	169	275	317	340	350	417
	Нижний предел	10 (10–16)	10 (10–16)	27 (10–37)	24 (16–42)	87 (61–113)	89 (56–121)	70 (32–108)	106 (67–145)	93 (42–144)
	Верхний предел	206 (180–240)	294 (257–334)	327 (303–350)	411 (379–443)	491 (465–517)	584 (552–616)	665 (626–703)	663 (623–703)	820 (770–870)

**Таблица 19. Наиболее вероятные причины отклонения показателей маркеров активации свертывания крови и фибринолиза во время беременности**

Показатель	Вектор поиска	
		Увеличение показателей
ТФ, пмоль/л	ДВС-синдром [172,173]; маркер ПЭ [174–177]; предиктор преждевременных родов [178]	
D-димер, нг/мл	Маркер острого ВТЭО [179]; маркер ПЭ [180–182]; ДВС-синдром [183, 184]	
	Снижение показателей	
ТФ, пмоль/л	Диагностически не значимо	
D-димер, нг/мл	Диагностически не значимо	



**Рис. 7. Графическое изображение динамики маркеров активации свертывания и фибринолиза (по медиане) при физиологическом течении беременности.**

## Положение 8. Физиологические антикоагулянты

Для физиологического течения беременности характерно снижение антикоагулянтной активности крови (табл. 20, рис. 8).

**Уровень доказательности — 1А [110]**

**Комментарии.** На протяжении I и II триместров при физиологически протекающей беременности активность антитромбина III стабильна, однако с 28-й недели гестации отмечается статистически значимая тенденция к ее снижению ( $p < 0,001$ ) относительно срока 8 нед. В первые 3 сут послеродового периода активность антитромбина III возвращается к исходным показателям вне беременности.

Наряду с этим отмечается динамическое снижение в 1,24 раза нормализованного отношения (НО) при скрининге нарушений в системе протеина С ( $p < 0,001$ ) и в случае оценки резистентности Va фактора к активированному протеину С — в 1,36 раза ( $p < 0,001$ ) в аналогичные сроки беременности.

**В табл. 21** представлены наиболее вероятные причины отклонения показателей физиологических антикоагулянтов во время беременности.

**Таблица 20. Физиологические антикоагулянты**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
АТ III, активность, %	Медиана	102	104	106,5	106	106	102	101	98	103
	Нижний предел	83,7 (81,4—85,9)	84,2 (81,7—86,8)	88,8 (86,6—91,0)	88,3 (86,1—90,5)	92,0 (90,4—93,7)	82,5 (80,0—85,0)	82,5 (80,1—85,0)	81,8 (79,7—83,9)	84,8 (82,4—87,1)
	Верхний предел	120,8 (118,6—123,1)	125,9 (123,3—128,5)	123,7 (121,5—125,8)	123,8 (121,6—125,9)	120,4 (118,7—122,0)	123,5 (120,9—126,0)	121,3 (118,9—123,8)	114,4 (112,2—116,5)	122,3 (119,9—124,6)
Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	Медиана	1,01	1,00	0,97	0,93	0,87	0,85	0,83	0,81	0,85
	Нижний предел	0,68 (0,66—0,78)	0,82 (0,65—0,84)	0,66 (0,61—0,81)	0,76 (0,74—0,78)	0,70 (0,68—0,72)	0,68 (0,61—0,71)	0,67 (0,65—0,69)	0,67 (0,63—0,67)	0,65 (0,62—0,69)
	Верхний предел	1,30 (1,29—1,35)	1,30 (1,2—1,41)	1,20 (1,17—1,27)	1,10 (1,08—1,24)	1,04 (1,02—1,06)	1,00 (0,96—1,08)	0,99 (0,97—1,00)	0,99 (0,97—1,01)	1,10 (1,01—1,20)
АПС-R, НО	Медиана	1,00	1,00	0,95	0,90	0,88	0,87	0,86	0,88	0,89
	Нижний предел	0,85 (0,80—0,85)	0,75 (0,75—0,80)	0,69 (0,59—0,80)	0,65 (0,62—0,68)	0,74 (0,73—0,75)	0,73 (0,68—0,75)	0,73 (0,68—0,75)	0,62 (0,6—0,64)	0,72 (0,69—0,73)
	Верхний предел	1,40 (1,40—1,50)	1,20 (1,20—1,30)	1,23 (1,20—1,30)	1,18 (1,14—1,22)	1,00 (1,00—1,05)	1,00 (0,95—1,05)	1,00 (0,95—1,05)	1,15 (1,12—1,19)	1,00 (1,00—1,05)

**Таблица 21. Наиболее вероятные причины отклонения показателей физиологических антикоагулянтов во время беременности**

Показатель	Вектор поиска	
	Увеличение показателей	
АТ III, %	Диагностически не значимо	
Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	Диагностически не значимо	
АПС-R (НО)	Диагностически не значимо	
	Снижение показателей	
АТ III, активность, %	Врожденный дефицит [185]; дисфункция печени [186]; длительное или интенсивное лечение гепаринами [104]; острый лейкоз [161]; ДВС-синдром [172, 187, 188]; маркер ПЭ [164, 189, 190]	
Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	Мутация F5 Лейден ( <i>G1691A</i> ) [191, 192]; АФС [143]; АПС — резистентность, дефицит протеина С или S [140, 141, 193]; ДВС-синдром [194, 195]	
АПС-R, НО	Мутация F5 Лейден ( <i>G1691A</i> ) [191, 192, 196]; АФС [143]	

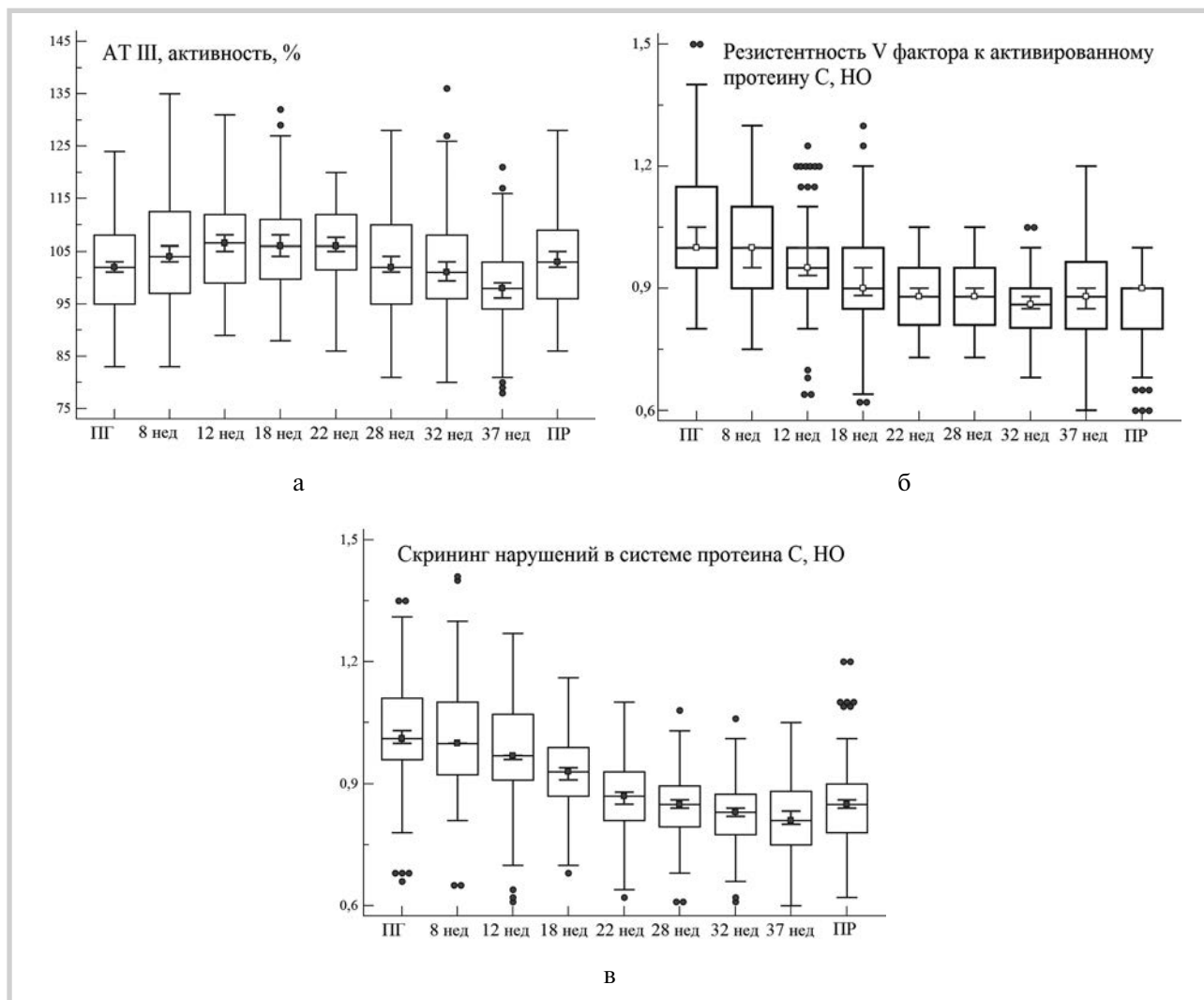


Рис. 8. Графическое изображение динамики показателей, касающихся физиологических антикоагулянтов (по медиане), при физиологическом течении беременности.

## Положение 9. Модуляторы фибринолитических реакций

Для физиологического течения беременности характерны относительно стабильные показатели системы фибринолиза в течение I и II триместров беременности и разнонаправленные изменения со стороны фибринолитической системы, наиболее четко проявляющие себя к 28-й неделе гестации (табл. 22, рис. 9).

**Уровень доказательности — 2В** [159, 197—200]

**Комментарии.** В течение физиологической беременности с 8-й недели отмечается динамическое и статистически значимое повышение уровня t-РА в 1,65 раза к сроку родов, со снижением данного показателя на 2—3-и сутки послеродового периода в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ). При этом темпы увеличения уровня РАI-1 сравнительно более значимы и, начиная с 18-й недели, до времени родов уве-

личиваются в 4,03 раза ( $p < 0,001$ ). Сразу после родоразрешения уровень РАI-1 возвращается до исходных (у небеременных) данных.

В течение физиологической беременности отмечают стабильные показатели активности u-РА до 22-й недели беременности. К 28-й неделе гестации определяется рост активности u-РА в 1,20 раза ( $p < 0,001$ ), к сроку родов в 1,81 раза ( $p < 0,001$ ) относительно 8-й недели. Сразу после родоразрешения активность u-РА снижается до исходных (в прегравидарном периоде) значений. На фоне увеличения активности u-РА отмечается динамическое снижение активности  $\alpha_2$ -антиплазмина к 22-й неделе в 1,69 раза ( $p < 0,001$ ), к сроку родов в 1,85 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к исходным (до беременности) показателям.

Снижение потенциала  $\alpha_2$ -антиплазмина на фоне увеличения активности u-PA создает оптимальные условия для превращения плазминогена в плазмин в системном кровотоке в III триместре беременности.

В табл. 23 представлены наиболее вероятные причины отклонения модуляторов фибринолитических реакций во время беременности.

**Таблица 22. Модуляторы фибринолитических реакций**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
u-PA активность, %	Медиана	0,17	0,16	0,13	0,14	0,15	0,18	0,28	0,29	0,12
	Нижний предел	0,04 (0,03—0,07)	0,04 (0,02—0,07)	0,03 (0,02—0,05)	0,03 (0,02—0,05)	0,03 (0,01—0,06)	0,05 (0,02—0,07)	0,10 (0,08—0,14)	0,13 (0,10—0,17)	0,05 (0,03—0,06)
	Верхний предел	0,33 (0,30—0,36)	0,27 (0,24—0,29)	0,25 (0,23—0,28)	0,26 (0,23—0,28)	0,30 (0,28—0,33)	0,31 (0,29—0,34)	0,46 (0,42—0,51)	0,46 (0,45—0,52)	0,20 (0,18—0,22)
РАI-1 уровень, ед/мл	Медиана	3,67	3,10	3,47	4,36	5,34	9,93	11,73	15,80	3,02
	Нижний предел	1,84 (1,78—1,97)	1,29 (1,23—1,42)	1,74 (1,68—1,87)	2,22 (2,34)	2,70 (3,12)	4,28 (4,99)	6,60 (7,35)	4,08 (7,94)	1,19 (1,32)
	Верхний предел	7,0 (6,60—7,40)	6,08 (5,74—6,42)	7,01 (6,60—7,42)	8,09 (7,67—8,51)	11,1 (10,52—11,69)	15,99 (15,30—16,69)	18,73 (17,99—18,47)	46,79 (35,00—62,20)	6,38 (5,27—5,86)
t-PA, ед/мл	Медиана	5,67	6,00	7,17	7,40	8,19	8,70	9,32	9,94	7,95
	Нижний предел	1,08 (0,74—1,46)	1,43 (0,88—1,68)	1,25 (0,37—1,93)	1,46 (0,37—2,20)	2,17 (1,46—2,88)	2,51 (1,76—3,26)	2,53 (1,74—3,32)	2,26 (1,46—2,99)	1,89 (0,44—2,05)
	Верхний предел	11,27 (10,57—11,86)	10,27 (9,69—11,86)	14,32 (13,26—15,37)	14,62 (13,80—15,37)	14,11 (13,39—14,82)	15,24 (14,20—16,70)	15,74 (14,95—16,53)	17,11 (15,30—19,50)	15,17 (13,17—17,66)
$\alpha_2$ -Антиплазмин, %	Медиана	113	113	93	81	67	65	62	61	65
	Нижний предел	82,8 (77,3—88,3)	85,1 (80,2—90,1)	62,5 (56,3—68,7)	52,8 (46,2—59,3)	39,2 (37,4—44,2)	38,6 (37,2—43,7)	38,9 (37,2—43,6)	39,5 (37,4—44,6)	33,6 (31,9—41,3)
	Верхний предел	140,4 (134,9—145,9)	136,8 (131,9—141,8)	127,5 (121,4—133,7)	121,8 (115,2—128,4)	92,0 (87,0—97,1)	91,7 (86,7—96,8)	88,4 (83,7—93,1)	93,4 (88,3—98,6)	114,5 (106,8—122,2)

**Таблица 23. Наиболее вероятные причины отклонения модуляторов фибринолитических реакций во время беременности**

Показатель	Вектор поиска
Увеличение показателей	
u-PA активность, %	ВТЭО [201]; ДВС-синдром, индуцированный сепсисом [202]; маркер возможного внутриутробного инфицирования [203]
РАI-1 уровень, ед/мл	Носительство полиморфизма SERPINE1 (РАI-1-675 G4/G5), ожирение [204, 205], сахарный диабет [206, 207]; артериальная гипертензия [208]; хронические воспалительные заболевания [209]; сепсис [210]; ДВС-синдром, индуцированный сепсисом [211—213]; предиктор плацентопосредованных осложнений (ПЭ, ЗРП) [214—219]
t-PA, нг/мл	ДВС-синдром (фибринолитический фенотип) [213, 220—222]
$\alpha_2$ -Антиплазмин, %	ДВС-синдром, индуцированный сепсисом [223]
Снижение показателей	
u-PA активность, %	Повышение уровня ингибиторов u-PA — РАI-1, РАI-2 [224, 225]; сахарный диабет 2-го типа [226]; нарушение инвазии цитотрофобласта [227, 228]
РАI-1 уровень, ед/мл	ДВС-синдром (фибринолитический фенотип) [188, 229—231]
t-PA, нг/мл	Диагностически не значимо
$\alpha_2$ -Антиплазмин, %	Врожденный дефицит $\alpha_2$ -антиплазмина [232, 233]; ДВС-синдром (фибринолитический фенотип) [188, 234, 235]

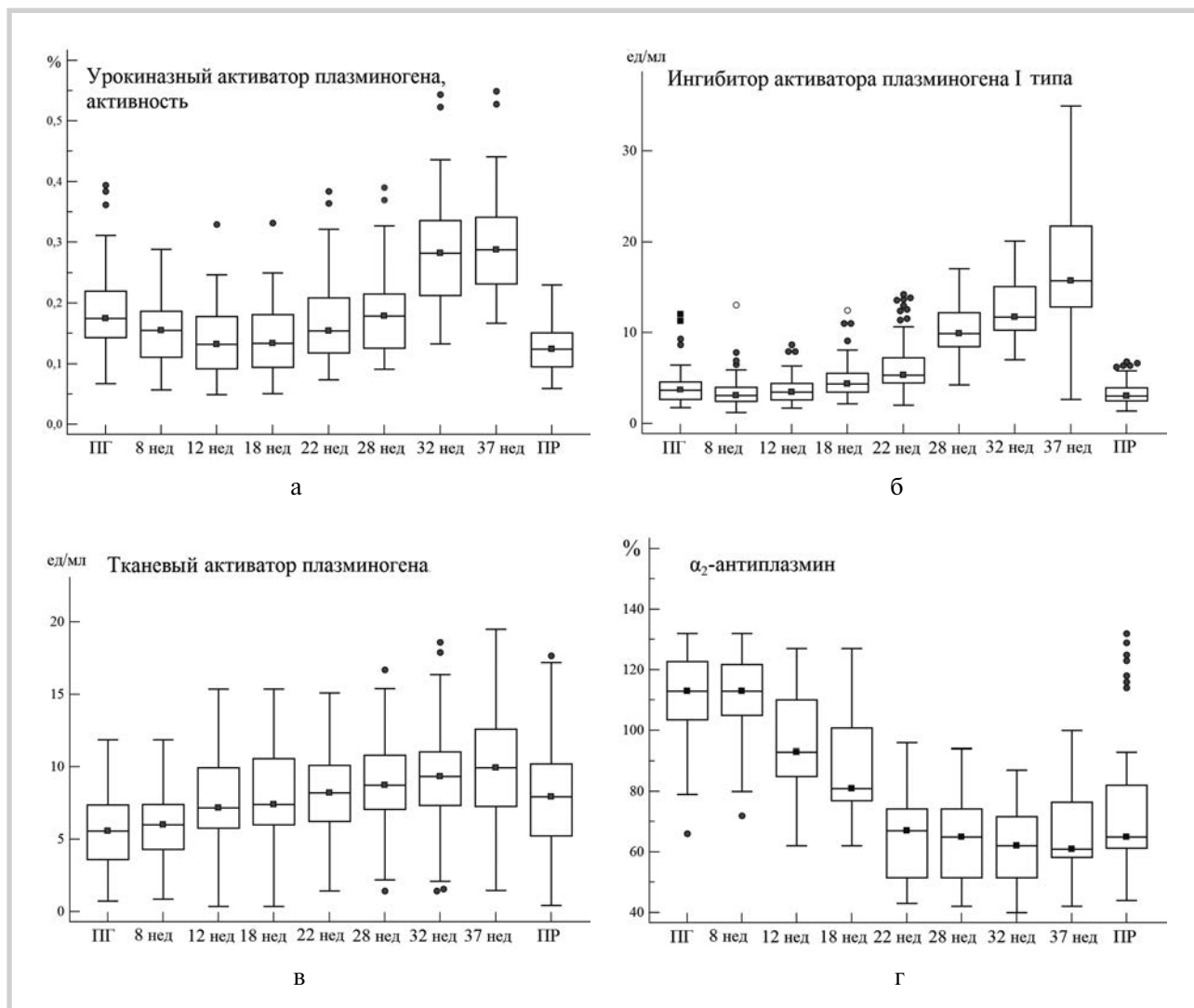


Рис. 9. Графическое изображение динамики модуляторов (по медиане) фибринолитических реакций при физиологическом течении беременности.

## Положение 10. Тест генерации тромбина (калиброванная тромбография)

Течение физиологически протекающей беременности по показателям интегрального теста генерации тромбина характеризуется динамически нарастающей гиперкоагуляцией, сохраняющейся в первые 3 сут послеродового периода (табл. 24, рис. 10).

### Уровень доказательности — 2С

**Комментарии.** Для физиологически протекающей беременности характерно изменение двух основных параметров, используемых для оценки генерации тромбина: пик тромбина (Peak thrombin) и эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР). В течение физиологической беременности отмечается статистически значимое усиление способности к образованию тромбина: по Peak throm-

bin — в 1,72 раза ( $p < 0,001$ ), по ЕТР — в 1,58 раза ( $p < 0,001$ ) от ранних сроков беременности к моменту родов. Характерным является наиболее выраженное усиление способности к образованию тромбина в I триместре беременности: по Peak thrombin — в 1,56 раза ( $p < 0,001$ ), по ЕТР — в 1,40 раза ( $p < 0,001$ ) относительно аналогичных показателей вне беременности. С 22-й до 37-й недели беременности обозначенные показатели остаются относительно стабильными, сохраняя свои значения в первые 3 сут послеродового периода.

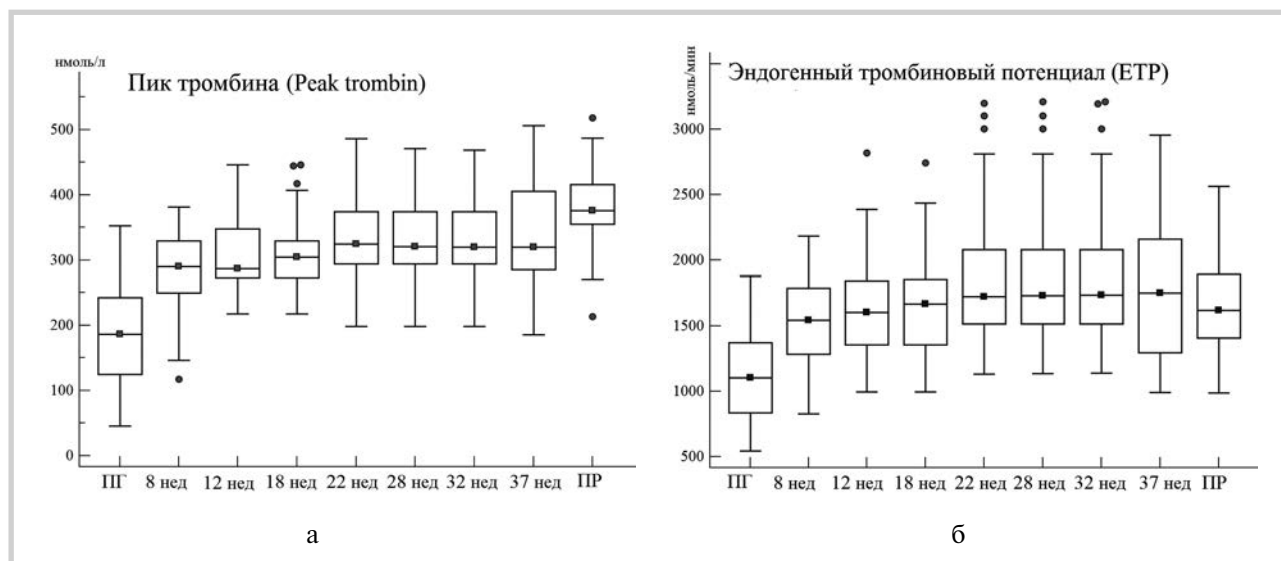
В табл. 25 представлены наиболее вероятные причины отклонения показателей теста генерации тромбина во время беременности.

**Таблица 24. Тест генерации тромбина (калиброванная тромбография)**

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	8 нед	12 нед	18 нед	22 нед	28 нед	32 нед	37 нед	ПР
Пик тромбина	Медиана	186	290	287	305	325	321	320	320	376
	Нижний предел	47,8 (42,8–64,1)	131,9 (128,5–135,9)	196,7 (175,8–217,7)	200,4 (179,9–221,0)	199,7 (173,6–225,8)	200,5 (174,8–226,3)	200,7 (175,0–226,4)	190,7 (163,1–218,2)	270,6 (249,8–291,5)
	Верхний предел	349,6 (319,6–379,7)	375,7 (364,5–392,4)	417,1 (396,1–438,0)	416,5 (395,7–437,0)	473,9 (447,8–499,9)	471,1 (445,3–496,8)	470,5 (444,8–496,1)	480,5 (452,9–496,4)	489,5 (473,4–502,7)
ЕТР	Медиана	1105	1542	1605	1668	1723	1730	1735	1750	1621
	Нижний предел	471,2 (347,0–595,4)	889,6 (762,5–1016,7)	936,8 (806,7–1066,8)	941,1 (806,8–1075,4)	912,3 (734,6–1090,0)	913,0 (735,2–1090,7)	907,6 (727,4–1086,8)	735,8 (535,9–935,6)	919,9 (773,2–1066,7)
	Верхний предел	1776,2 (1651,9–1900,4)	2225,1 (2098,0–2325,1)	2303,1 (2173,1–2433,1)	2352,4 (2217,9–2486,5)	2779,5 (2601,8–2957,2)	2780,9 (2603,2–2958,2)	2790,7 (2611,5–2969,9)	2836,1 (2636,2–3035,9)	2462,2 (2315,3–2608,8)

**Таблица 25. Наиболее вероятные причины отклонения показателей теста генерации тромбина во время беременности**

Показатель	Вектор поиска
	Увеличение показателей
Пик тромбина/ЕТР	Врожденные тромбофилии, включая носительство мутаций фактора V Лейден и гена протромбина [236–240]; сепсис [241, 242]; состояние тромботической готовности, предтромбоз [243–246] предиктор ПЭ и HELLP-синдрома [247, 248]
	Снижение показателей
Пик тромбина/ЕТР	Гемофилия [249–252]; геморрагический синдром [253]; антикоагулянтная терапия [254–257]



**Рис. 10. Графическое изображение динамики показателей (по медиане) теста генерации тромбина при физиологическом течении беременности.**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенных положений рабочая группа рекомендует исследовать показатели, характеризующие систему гемостаза, во время физиологически протекающей беременности в объеме, зависящем от отсутствия или наличия факторов риска развития гестационных и/или тромбоземболических осложнений (табл. 26 и 27).

Учитывая данные этих таблиц, авторы настоящих рекомендаций считают, что с целью стратификации пациенток в группы риска по возможным геморрагическим, тромботическим и гестационным осложнениям необходимо акцентировать внимание на своевременное исследование показателей системы гемостаза (на этапе планирования беременности или при первом обращении беременной в медицинскую организацию). Последующее по срокам обследование при физиологическом течении беременности должно быть обосновано.

У пациенток низкого риска развития гестационных и тромбоземболических осложнений при физиологическом течении беременности объем обследования минимизирован (в 27–28 нед), что позволяет исключить в эти сроки необоснованное инвазивное вмешательство и снизить затраты (см. табл. 26). С другой стороны, пациенткам группы риска развития гестационных и тромбоземболических осложнений необходимо расширить объем исследования с целью своевременной профилактики возможного клинического неблагоприятного исхода (см. табл. 27).

Принимая во внимание, что большинство геморрагических и тромботических событий наблюдаются после 36 нед беременности, в период родоразрешения, а также после родов, представляется целесообразным увеличить перечень анализируемых параметров системы гемостаза на дородовом этапе в группах риска по развитию тромбозов и/или послеродовых кровотечений.

**Таблица 26. Рекомендуемые сроки и объем исследования системы гемостаза при физиологически протекающей беременности при отсутствии факторов риска развития гестационных и/или тромбоземболических осложнений**

№ п/п	Метод исследования	Сроки исследования				
		ПГ	7–8 нед	18–19 нед	27–28 нед	36–37 нед
1	Количество тромбоцитов в крови	+	+	+	+	+
2	АПТВ/АЧТВ	+	+	—	—	+
3	Протромбиновое время	+	+	—	—	+
4	Фибриноген	+	+	—	—	+

**Таблица 27. Рекомендуемые сроки и объем исследования системы гемостаза при физиологически протекающей беременности у пациенток с наличием факторов риска развития гестационных и/или тромбоземболических осложнений**

№ п/п	Метод исследования	Сроки исследования				
		ПГ	7–8 нед	18–19 нед	27–28 нед	36–37 нед
1	Количество тромбоцитов в крови	+	+	+	+	+
2	Агрегация тромбоцитов с АДФ	+ <sup>a</sup>	+* <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>	—	—
3	Фактор Виллебранда (vWF:Ag)	[95, 107, 108]	[95, 107, 108]	[109]	—	+ <sup>a</sup>
4	Металлопротеиназа ADAMTS-13	[115]	[115]	—	+ <sup>c</sup>	+ <sup>c</sup>
5	АПТВ/АЧТВ	+	+	—	[81, 83, 114, 117, 118, 259, 260]	[81, 83, 114, 117, 118, 259, 260]
6	Протромбиновое время	+	+	—	—	+
7	Фибриноген	+	+	—	—	+
8	D-димер	—	+ <sup>d</sup>	—	+ <sup>b, d</sup>	+ <sup>b, d</sup>
9	Антитромбин III	+ <sup>e</sup>	+* <sup>e</sup>	—	[179, 180, 181, 182]	[179, 180, 181, 182]
		[185, 186]	[185, 186]	—	—	[164, 185, 186, 189, 190]
10	Скрининг нарушений в системе протеина С	+ <sup>e</sup>	+* <sup>e</sup>	—	—	+ <sup>e</sup>
		[140, 141, 143, 191, 192, 193]	[140, 141, 143, 191, 192, 193]	—	—	[140, 141, 143, 191, 192, 193]
11	Резистентность V фактора к активированному протеину С	+ <sup>e</sup>	+* <sup>e</sup>	—	—	+ <sup>e</sup>
		[143, 191, 192, 196]	[143, 191, 192, 196]	—	—	[143, 191, 192, 196]
12	Волчаночный антикоагулянт	+ <sup>f</sup>	+* <sup>f</sup>	—	—	+ <sup>f</sup>
		[261–271]	[261–271]	—	—	[261–271]
13	Антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотип	+ <sup>f</sup>	+* <sup>f</sup>	—	—	+ <sup>f</sup>
		[261–271]	[261–271]	—	—	[261–271]
14	Антитела к b2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип	+ <sup>f</sup>	+* <sup>f</sup>	—	—	+ <sup>f</sup>
		[261–271]	[261–271]	—	—	[261–271]

*Примечание.* <sup>a</sup> — Пациенткам с геморрагическими проявлениями в анамнезе; <sup>b</sup> — пациенткам группы риска развития преэклампсии [41]; <sup>c</sup> — пациенткам при тромбоцитопении неуточненного генеза; <sup>d</sup> — пациенткам группы риска развития ВТЭО [27]; <sup>e</sup> — пациенткам с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (ВТЭО у родственников первой линии родства до 50 лет) и личной историей ВТЭО [27]; <sup>f</sup> — пациенткам группы риска по антифосфолипидному синдрому (АФС) [27, 261, 262]; \* — при отсутствии данных обследования на этапе планирования беременности.



## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ НАСТОЯЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### 1. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза

При физиологическом течении беременности показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза не претерпевают значимых изменений.

Число тромбоцитов ниже показателя предела референсных норм предполагает диагностический поиск для исключения гестационных и негестационных причин тромбоцитопении. В нашем исследовании нижняя граница референсного интервала для числа тромбоцитов определена в III триместре беременности и составляет  $109\text{--}114 \cdot 10^9/\text{л}$ . При физиологическом течении беременности число тромбоцитов рекомендуется выполнять 4 раза: при первой явке беременной (7–8 нед), в 18–19, в 27–28 нед беременности и накануне родов (36–37 нед).

В рамках проведенного исследования установлено низкая, с позиций оценки активации тромбоцитов в течение беременности, информативность по стандартным агонистам агрегации тромбоцитов в дозах (АДФ 5 и 10 мкг; адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин), утвержденных Институтом клинической и лабораторной стандартизации (CLSI), США в 2008 г. [247]. Выраженность агрегации на низкую конечную дозу АДФ — 0,1 мкмоль/л более верхнего предела референсного интервала можно рассматривать как показатель повышения агрегационной функции тромбоцитов, в период интерстициальной и эндovasкулярной инвазии цитотрофобласта. Повышение агрегации тромбоцитов с АДФ в дозе 0,1 мкмоль/л, сопряженное с нарушением кровообращения, по данным доплерометрических показателей кровотока в маточно-плацентарной зоне, является посылкой для рассмотрения вопроса о назначении мини-доз ацетилсалициловой кислоты с 18-й недели беременности для профилактики возможных плацентаопосредованных осложнений у пациенток группы риска развития.

Таким образом, показаний для обязательного скринингового исследования функции тромбоцитов при физиологическом течении беременности у пациенток с отсутствием геморрагических проявлений в анамнезе нет. Пациенткам с кровоточивостью в анамнезе [95, 107, 108] и в группах риска по развитию преэклампсии [109] оценку активации тромбоцитов рекомендуется выполнять 2 раза: при первой явке беременной (7–8 нед) и при сроке беременности 18–19 нед.

Для физиологического течения беременности характерна стимуляция эндотелиальных клеток, проявляющая себя прежде всего увеличением экспрессии ФВ. С клинической точки зрения, необходимо рассматривать взаимозависимости показателей ФВ и ADAMTS-13, начиная с 22-й недели беременности. Принимая во внимание, что изменения ADAMTS-13 могут предшествовать клинической реализации осложнений гестации, при тромбоцитопении неустановленного генеза, в группе риска по развитию преэклампсии (1/100 беременных [258]) активность данной металлопротеиназы рекомендуется оценивать 2 раза: в 27–28 нед беременности и накануне родов в 36–37 нед. При этом дополнительные экономические затраты могут компенсировать затраты на проведение неотложных мероприятий матери и новорожденному в случае клинической реализации тромбоцитарных микроангиопатий [81, 83, 114, 117, 118, 259, 260].

Уровень гомоцистеина необходимо определять и при необходимости корректировать на прегравидарном этапе. Обследование по данному параметру во время гестации целесообразно только в группах риска по развитию гестационных осложнений [127–129].

### 2. Коагуляционный гемостаз и физиологические антикоагулянты

Для физиологического течения беременности характерна активация коагуляционного потенциала крови в течение всей беременности. Определение одного лишь фибриногена малоинформативно. Для более полной оценки клинической ситуации необходимо определение ряда дополнительных показателей, характеризующих активацию коагуляционных и фибринолитических реакций — тканевый фактор и D-димер.

При физиологическом течении беременности исследование уровня фибриногена рекомендуется выполнять 2 раза: при первой явке беременной (7–8 нед) и накануне родов (36–37 нед). Исследование уровня D-димера рекомендуется выполнять при стратификации пациенток в группу высокого риска по развитию ВТЭО и преэклампсии при первой явке беременной (7–8 нед), в 27–28 нед беременности и накануне родов (36–37 нед) [179–181].

Дополнительное исследование активности тканевого фактора как возможного предиктора гестационного или тромботического неблагоприятного исхода можно рассматривать как ближайшую перспективу при стратификации пациенток в группы риска по развитию ВТЭО, преэклампсии и преждевременных родов [174–177].

При физиологическом течении беременности не отмечено достоверно выраженной динамики АПТВ/АЧТВ и ПВ. Скрининговые коагуляционные тесты рекомендуется выполнять 2 раза: при первой явке беременной (7–8 нед) и накануне родов (36–37 нед). С позиций клинициста наиболее информативно удлинение АПТВ/АЧТВ и ПВ, что предполагает диагностический поиск для исключения причин возможной гипокоагуляции.

Активность АТ III при физиологически протекающей беременности меняется незначительно, однако, учитывая его роль в регуляции гемостатических реакций [164, 185, 186, 189, 190], целесообразно пациенткам с отягощенным семейным тромботическим анамнезом и личной историей ВТЭО оценивать данный параметр на этапе планирования беременности или при первом обращении беременной в медицинскую организацию.

Для физиологического течения беременности характерны изменения в системе протеина С, связанные со снижением уровня свободного протеина S или вторичной АПС-резистентностью. Принимая во внимание, что патологическое изменение этих параметров обусловлено, как правило, генетическими причинами или АФС [140, 141, 143, 191–193], пациенткам с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (ВТЭО у родственников первой линии родства до 50 лет) и личной историей ВТЭО показан скрининг нарушений в системе протеина С при первой явке беременной (7–8 нед) и накануне родов (36–37 нед).

Пациентки с АФС, как известно, находятся в группе высокого риска по развитию тромбозов и гестационных осложнений [261–270]. Это обусловлено наличием у них

личной истории артериальных и/или венозных тромбозов, эпизодов внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели гестации и/или случаями преждевременных родов до 34-й недели гестации из-за тяжелой преэклампсии/эклампсии. Пациенткам, с описанным симптомокомплексом в личном анамнезе при физиологическом течении настоящей беременности необходимо исследовать серологические маркеры АФС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину) [261, 262] при первой явке беременной (7–8 нед) и накануне родов (36–37 нед).

### **3. Система фибринолиза**

Физиологическому течению беременности присущи разнонаправленные изменения со стороны фибринолитической системы, наиболее четко проявляющие себя к 28-й неделе гестации. Именно с этого срока начинается прогрессирующее снижение активности пристеночного фибринолиза (за счет преобладания потенциала PAI-1 над t-PA) и активация фибринолитических реакций в системном кровотоке (связанной со снижением активности  $\alpha_2$ -антиплазмина на фоне увеличения u-PA). Данный дисбаланс приложения векторов фибринолитических реакций способствует соответственно минимизации кровопотери в родах или препятствует тромбообразованию в сосудистом русле. Принимая во внимание, что значимое снижение/повышение модуляторов фибринолитических реакций характерно больше для неотложных состояний (ВТЭО, ДВС-синдром, сепсис, ПЭ), показаний для скринингового исследования в течение физиологической беременности нет.

### **4. Интегральная характеристика гемостатических реакций**

Течение физиологической беременности характеризуется нарастанием способности к образованию тромбина (состояние тромботической готовности), начиная с 7–8-й недели беременности, что подтверждается динамикой изменений оцениваемых параметров в тесте генерации тромбина (пик тромбина, ЭТП). Являясь интегральным, данный тест отражает взаимодействие различных участников гемостатических реакций до этапа образования тромбина и дает клиницисту представление об имеющейся гипер- или гипокоагуляции.

Тест генерации тромбина можно использовать для общей оценки системы гемостаза на смену выполнению ПВ и АПТВ/АЧТВ, а также при рассмотрении вопроса об инициации лечения низкомолекулярными гепаринами [271, 272].

**ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ** — анализ системы гемостаза при ведении беременности с целью предупреждения гестационных и тромбоэмболических осложнений.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ** — нет

#### **Мониторинг протокола**

Организация, ответственная за мониторинг протокола Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

#### **Правила мониторинга:**

1. Первый этап — внедрение протокола (первый год после его утверждения); задачей этого этапа является оценка приемлемости протокола, при необходимости — его актуализация, разработка плана мероприятий в медицинских организациях по обеспечению соблюдения требований протокола.

2. Второй этап — текущее мониторирование [второй и последующие годы после утверждения (введения в действие)]; его задачами являются поддержание протокола в актуальном состоянии, мониторинг качества оказания медицинской помощи с использованием ключевых индикаторов.

Индикаторы качества медицинской помощи при использовании данного протокола:

- снижение числа тромбоэмболических осложнений во время беременности;
- снижение числа акушерских осложнений, обусловленных нарушением в системе гемостаза;
- обеспечение персонифицированного подхода к оказанию специализированной медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология».

Актуализация протокола — 1 раз в 3 года.

Вопросы, предложения и комментарии направлять по адресу: e-mail: nikolmg@yandex.ru

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 01.11.12.
2. ГОСТ Р 53022.1 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований.
3. ГОСТ Р 53022.2 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Оценка аналитической надежности методов исследования.
4. ГОСТ Р 53022.3 — 2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов.
5. ГОСТ Р 53022.4 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 4. Правила разработки требований к своевременности предоставления лабораторной информации.
6. ГОСТ Р 53079.1 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 1. Описание методов исследования.
7. ГОСТ Р 53079.2 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Руководство по качеству исследований в клинико-диагностической лаборатории. Типовая модель.
8. ГОСТ Р 53079.3 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований.
9. ГОСТ Р 53079.4 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 4. Правила ведения преаналитического этапа.
10. ГОСТ Р 53133.1 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Ч. 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях.
11. ГОСТ Р 53133.2 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Ч. 2. Правила проведения внутри лабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов.
12. ГОСТ Р 53133.3 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований.
13. ГОСТ Р 53133.4 — 2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований.
14. ГОСТ Р ИСО 6710 — 2009. Контейнеры одноразовые для сбора образцов венозной крови.
15. ГОСТ Р ИСО 22870 — 2009. Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности.
16. ГОСТ Р ИСО 15189 — 2009. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
17. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
18. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. *Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности*. Москва: Триада-Х; 2004. [Sidel'nikova VM, Shmakov RG. *Mekhanizmy adaptatsii i dizadaptatsii gemostaza pri beremennosti*. Moscow: Triada-Kh; 2004. (In Russ.)].
19. Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM. Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(2):152-157. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.01.004>
20. Drury-Stewart DN, Lannert KW, Chung DW, Teramura GT, Zimring JC, Konkle BA, Gammill HS, Johnsen JM. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy. *PLoS ONE*. 2014; 9(11):e112935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112935>
21. Ewodo S, Nguefack CT, Adiogo D, Etong EM, Beyiha G, Belsey PE. Changes of Von Willebrand factor concentration during pregnancy. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72(3):292-296. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.0956>
22. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy Danish women. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:3561675. <https://doi.org/10.1155/2016/3561675>
23. Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза. *Акушерство и гинекология*. Санкт-Петербург. 2017;2:44-52. [Momot AP. Physiological Pregnancy as a Model of Incomplete Thrombosis. *Akusherstvo i ginekologiya. Sankt-Petersburg*. 2017;2:44-52. (In Russ.)].
24. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012;5(60):22-29. Доступно по: <http://en.pmarchive.ru/trombofilija-kak-vazhnejshee-zveno-patogeneza-oslozhnenij-beremennosti/> Ссылка активна на 01.03.2018. [Bitsadze VO, Makatsariya AD, Khizroeva DKh, Makatsariya NA, Yasheniina EV. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5(60):22-29. (In Russ.)]. Accessed 01.03.2018
25. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica*. 2010;95(2):270-275. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.008417>
26. Heit J. *Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management*. In: Kithens CS, Kessler CM, Konkle BA. (eds.). Consultative hemostasis and thrombosis. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013;205-239.
27. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения) письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации №15-4/10/2-3792 от 27.05.14.
28. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное акушерство. *Акушерство и гинекология*. 2007;5:12-17. Доступно по: <http://naturalbirth.ru/public/radz2.php> Ссылка активна на 01.03.2018. [Radzinskii VE, Kostin IN. Bezopasnoe akusherstvo. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007;5:12-17. (In Russ.)]. Accessed 01.03.2018
29. Баркаган З.С., Морозова Л.И., Мамаев А.Н., Цывкина Л.П., Мамаева И.В. Органосберегающая технология в терапии массивных маточных кровотечений. *Акушерство и гинекология*. 2007;1:11-13. [Barkagan ZS, Morozova LI, Mamaev AN,

- Tsyvkina LP, Mamaeva IV. Organ-preserving technology in therapy for profuse uterine hemorrhage. *Akusherstvo i ginekologiya*. (In Russ.).
30. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Гемостатическая терапия при кровотечениях во время беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;4:6-11. [Tetruashvili NK, Agadzhanova AA, Ionanidze TB. Gemostaticeskaya terapiya pri krovotoccheniyakh vo vremya beremennosti. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;4:6-11. (In Russ.).]
  31. Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология*. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Serov VN, Sukhikh GT. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya*. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).]
  32. Momot A, Molchanova I, Tskhai V, Mamaev A. *Pharmacotherapy of Massive Obstetric bleedings as Alternative to hysterectomy*. In: Al-Hendy A., Sabry M. (eds.). *Hysterectomy*. Croatia: Intech; 2012; 197-222.
  33. Cunningham FG. Laboratory Values in Normal Pregnancy. Appendix B. In: John T. Queenan, John C. Hobbins, Catherine Y. Spong (eds.). *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach*. Fifth Ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 2010:587-595. <https://doi.org/10.1002/9781444323870.app2>
  34. Szecei PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718-727. <https://doi.org/10.1160/th09-10-0704>
  35. Castaman G. Changes of von Willebrand factor during pregnancy in women with and without von Willebrand disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013052. <https://doi.org/10.4084/mjihid.2013.052>
  36. Kouides PA. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(10):987-995. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1216312>
  37. Govorov I, Löfgren S, Chairreti R, Holmström M, Bremme K, Mints M. Postpartum hemorrhage in women with Von Willebrand disease — a retrospective observational study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164683> eCollection 2016
  38. Hawke L, Grabell J, Sim W, Thibeault L, Muir E, Hopman W, Smith G, James P. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia*. 2016;22(6):906-911. <https://doi.org/10.1111/hae.13067>
  39. Federici AB, Königs C, James AH. Contemporary issues in the management of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2016;116(1):S18-25. <https://doi.org/10.1160/TH16-01-0050>
  40. Ragni MV, Machin N, James AH, Seaman CD, Malec LM, Kessler CM, Konkle BA, Kouides PA, Neff AT, Philipp CS, Brooks MM. Feasibility of the Von Willebrand disease PREVENT trial. *Thromb Res*. 2017;156:8-13. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.022>
  41. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения) письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации №15-4/10/2-3483 от 07.06.16.
  42. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра (МКБ-10) (ВОЗ, 1994). Доступно по: <http://lectmania.ru/1x103c9.html>. Ссылка активна на 01.03.2018 г. [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei, travm i sostoyanii, vliyayushchikh na zdorov'e 10-go peresmotra (МКБ-10) (Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya, 1994). (In Russ.).] <http://lectmania.ru/1x103c9.html>. Accessed 01.03.2018
  43. Халфорд-Князева И.П., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Яровая Е.Б. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии. *Доктор.ру*. 2013;7-1(85):58-66. [Khalford-Knyazeva IP, Radzinskii VE, Samokhodskaya LM, Yarovaia EB. Genetic prognostic markers for pre-eclampsia. *Doktor.ru*. 2013;7-1(85):58-66. (In Russ.).]
  44. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynec*. 2011;204(3):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
  45. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(8):633-635. <https://doi.org/10.1080/14767050902866804>
  46. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980;1(1):3-19.
  47. Степанов С.А., Исакова М.И., Миронов В.А., Перетьяко Л.П., Милованов А.П., Забозлаев Ф.Г. *Введение в клиническую морфологию плаценты человека*. Саратов: Издательство Саратовского университета; 1991. [Stepanov SA, Isakova MI, Mironov VA, Peretyatko LP, Milovanov AP, Zabozaev FG. *Ivedenie v klinicheskuyu morfologiyu platsenty cheloveka*. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta; 1991. (In Russ.).]
  48. Милованов А.П. *Патология системы мать—плацента—плод: руководство для врачей*. Москва: Медицина; 1999. [Milovanov AP. *Patologiya sistemy mat'—platsenta—plod: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina; 1999. (In Russ.).]
  49. Милованов А.П., Кирыушенков П.А., Шмаков Р.Г., Оразмурадов А.А., Хубецева М.Т. Плацента — регулятор гемостаза матери. *Акушерство и гинекология*. 2001;3:3-6. [Milovanov AP, Kiryushchenkov PA, Shmakov RG, Orazmuradov AA, Khubetseva MT. Platsenta — regulator gemostaza materi. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2001;3:3-6. (In Russ.).]
  50. Сухарев А.Е., Вайчулис Ю.В., Асфандияров Р.И., Панченко Л.Ф., Терентьев А.А., Беда Н.А., Москаленко Н.П. *Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в клинико-лабораторной оценке факторов повышенного тромбогеморрагического риска в акушерстве: монография*. Москва—Астрахань; 2006. [Sukharev AE, Vaichulis YuV, Asfandiyarov RI, Panchenko LF, Terent'ev AA, Beda NA, Moskalenko NP. *Platsentarnaya shchelochnaya fosfataza i ostrofazovye belki v kliniko-laboratornoi otsenke faktorov povyshennogo trombogemorragicheskogo riska v akusherstve: monografiya*. Moskva—Astrakhan'; 2006. (In Russ.).]
  51. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):137-144. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi043>
  52. Оразмурадов А.А., Радзинский В.Е., Гагаев Ч.Г., Горгидзе А.О. *Экстраэмбриональные образования. Диагностика, лечение болезней хориона, плаценты, околоплодной среды и пуповины: учебное пособие*. Москва: РУДН; 2008. [Orazmuradov AA, Radzinskii VE, Gagaev ChG, Gorgidze AO. *Ekstraembrional'nye obrazovaniya. Diagnostika, lechenie boleznei khoria-na, platsenty, okoloplodnoi sredy i pupoviny: uchebnoe posobie*. Moscow: RUDN; 2008. (In Russ.).]
  53. Гунин А.Г. *Гистология в схемах и таблицах. Практическая медицина*; 2017. [Gunin AG. *Gistologiya v skhemakh i tablitsakh. Prakticheskaya meditsina*; 2017. (In Russ.).]
  54. Момот А.П., Мамаев А.Н., Вавилова Т.В., Гильманов А.Ж. Преаналитический этап исследования системы гемостаза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011;4:35-38. [Momot AP, Mamaev AN, Vavilova TV, Gil'manov AZH. The preanalytical stage of studying the hemostatic system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011;4:35-38. (In Russ.).]

55. Момот А.П., Кириушенков П.А., Трухина Д.А., Тараненко И.А., Томлина О.П., Пыхтеева М.В., Фадеева Н.И., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В., Белозеров Д.Е., Романов В.В. Референсные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;2:46-52. [Momot AP, Kiryushchenkov PA, Trukhina DA, Taranenko IA, Tomilina OP, Pykhteeva MV, Fadeeva NI, Tsyvkina LP, Serdyuk GV, Belozеров DE, Romanov VV. Reference ranges for von Willebrand factor and ADAMTS-13 metalloproteinase levels and activity and platelet activity in physiological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;2:46-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/d-2016-060>
56. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П., Фадеева Н.И., Сердюк Г.В., Кудинова И.Ю., Медведева М.В. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2014;2:20-25. [Momot AP, Taranenko IA, Tsyvkina LP, Fadeeva NI, Serdyuk GV, Kudinova IYu, Medvedeva MV. Blood fibrinolytic activity at different stages of physiological pregnancy. *Meditsinskii alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2014;2:20-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/d-2016-063>
57. Момот А.П., Трухина Д.А., Белозеров Д.Е., Тараненко И.А., Кудинова И.Ю., Томлина О.П., Фадеева Н.И., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и уровень гомоцистеина на разных сроках физиологической беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014;3(59):53-66. [Momot AP, Trukhina DA, Belozеров DE, Taranenko IA, Kudinova IYu, Tomilina OP, Fadeeva NI, Tsyvkina LP, Serdyuk GV, Romanov VV. Peculiarities of vascular-platelet hemostasis and homocysteine level at various periods of physiological pregnancy. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2014;3(59):53-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/d-2016-067>
58. Момот А.П., Тараненко И.А., Белозёров Д.Е., Цывкина Л.П., Фадеева Н.И., Медведева М.В. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014;5(34):58-66. [Momot AP, Taranenko IA, Belozеров DE, Tsyvkina LP, Fadeeva NI, Medvedeva MV. Initiation of blood coagulation in different stages of normal pregnancy. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2014;5(34):58-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/d-2016-064>
59. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Кудинова И.Ю., Максимова Н.В., Фадеева Н.И., Сердюк Г.В., Романов В.В. Референсные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции*. 2015;1(21):89-97. [Momot AP, Molchanova IV, Batrak TA, Belozеров DE, Trukhina DA, Kudinova IYu, Maksimova NV, Fadeeva NI, Serdyuk GV, Romanov VV. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problemy reproduktivii*. 2015;1(21):89-97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20152189-97>
60. Момот А.П., Молчанова И.В., Семенова Н.А., Белозеров Д.Е., Томлина О.П., Елыкомов В.А., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В. Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015;2(62):21-30. [Momot AP, Molchanova IV, Semenova NA, Belozеров DE, Tomilina OP, Elykomov VA, Tsyvkina LP, Serdyuk GV. Blood plasma ability to generate thrombin at physiological pregnancy and after delivery. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015;2(62):21-30. (In Russ.)].
61. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замятин М.Н., Золотухин И.А., Кобалава Ж.Д., Кательницкий И.И., Копёнкин С.С., Кузнецов М.Р., Леонтьев С.Г., Лобастов К.В., Лубнин А.Ю., Макацария А.Д., Моисеев В.С., Момот А.П., Острякова Е.В., Панченко Е.П., Переходов С.Н., Пирадов М.А., Поддубная И.В., Покровский А.В., Проценко Д.Н., Прудков М.И., Прядко С.И., Пырегов А.В., Решетняк Т.М., Рябинкина Ю.В., Сапелкин С.В., Семёнова М.Н., Смирнов С.В., Соколов В.А., Стаховская Л.В., Стойко Ю.М., Сулимов В.А., Сухих Г.Т., Терещенко С.Н., Фокин А.А., Хруслев М.В., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шулуто А.М., Явелов И.С., Яхонтов Д.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2015;9(4-2):2-52. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, Andriyashkin AV, Andriyashkin VV, Arutyunov GP, Barinov VE, Bitsadze VO, Bodykhov MK, Britov AN, Butenko AV, Vavilova TV, Vorob'eva NA, Voskanyan YuE, Gavrilenko AV, Galstyan GM, Gel'fand BR, Gilyarov MYu, Golubev GSh, Zamyatin MN, Zolotukhin IA, Kobalava ZhD, Katel'nitskii II, Kopenkin SS, Kuznetsov MR, Leont'ev SG, Lobastov KV, Lubnin AYu, Makatsariya AD, Moiseev VS, Momot AP, Ostryakova EV, Panchenko EP, Perekhodov SN, Piradov MA, Poddubnaya IV, Pokrovskii AV, Protsenko DN, Prudkov MI, Pryadko SI, Pyregov AV, Reshetnyak TM, Ryabinkina YuV, Sapelkin SV, Semenova MN, Smirnov SV, Sokolov VA, Stakhovskaya LV, Stoiko YuM, Sulimov VA, Sukhikh GT, Tereshchenko SN, Fokin AA, Khruslov MV, Shevela AI, Shimanko AI, Shulutko AM, Yavelov IS, Yakhontov DI. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Flebologiya*. 2015;9(4-2):2-52. (In Russ.)].
62. Момот А.П., Молчанова И.В., Семенова Н.А., Романов В.В., Сердюк Г.В., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Кудинова И.Ю., Максимова Н.В. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов. *Лабораторная служба*. 2015;2(4):3-11. [Momot AP, Molchanova IV, Semenova NA, Romanov VV, Serdyuk GV, Belozеров DE, Trukhina DA, Kudinova IYu, Maksimova NV. Dynamics of hemostatic parameters on pregnant women and after delivery. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;2(4):3-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/labs2015423-11>
63. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Елыкомов В.А., Семенова Н.А., Молчанова И.В., Фадеева Н.И., Медведева Н.В. Особенности фибринолитических реакций крови в разные сроки физиологически протекающей беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015;3(63):35-40. [Momot AP, Kudinova IYu, Elykomov VA, Semenova NA, Molchanova IV, Fadeeva NI, Medvedeva NV. Peculiarities of fibrinolytic blood reactions at different terms of physiological pregnancy. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015;3(63):35-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/d-2016-068>
64. Momot AP, Semenova NA, Belozеров DE, Trukhina DA, Kudinova IYu. The Dynamics of the Hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery. *J Hematol Blood Transfus Disord*. 2016;3:005. <https://doi.org/10.18411/d-2016-058>
65. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Елыкомов В.А., Семенова Н.А., Момот Д.А. Гипотеза о происхождении D-димеров в поздние сроки физиологически протекающей беременности. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2016;3(1):28-30. [Momot AP, Kudinova IYu, Elykomov VA, Semenova NA, Momot DA. Hypothesis of high level of D-dimers origin in late stages of physiologically unfolding pregnancy. *Meditsinskii alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2016;3(1):28-30. (In Russ.)].
66. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Елыкомов В.А., Семенова Н.А., Момот Д.А., Белозеров Д.Е. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при

- физиологической беременности. *Доктор.ру. Гематология*. 2016;5(122):21-28. [Momot AP, Kudinova Yu, Elykomov VA, Semenova NA, Momot DA, Belozherov DE. Role of blood fibrinolytic activity in preventing thrombosis in normal pregnancy. *Doktor.ru. Gematologiya*. 2016;5(122):21-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18411/d-2016-059>
67. Момот А.П., Фадеева Н.И. Гемостатический баланс в разные сроки физиологической протекающей беременности и опасности его срыва. *Бюллетень медицинской науки*. 2017; 1(5):54-60. [Momot AP, Fadeeva NI. Hemostatic balance at different stages of physiological pregnancy and risks of its disorder. *Byulleten' meditsinskoi nauki*. 2017;1(5):54-60. (In Russ.)].
  68. Akinbami AA, Ajibola SO, Rabiou KA, Adewunmi AA, Dosunmu AO, Adediran A, Osunkalu VO, Osikomaiya BI, Ismail KA. Hematological profile of normal pregnant women in Lagos, Nigeria. *Int J Womens Health*. 2013;5:227-232. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S42110>
  69. Nelson-Piercy C. *Manual CTO de Medicina Obstétrica. Complicaciones en el embarazo*. Madrid: Tercera Edición;2009.
  70. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121:38-47. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944>
  71. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168-186. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-2265>
  72. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
  73. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа*. Москва: Нью Мун; 2014. [Kovaleva LG, Pustovaya EI, Safonova TI. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) in adults. Primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Verlgof's Disease*. Moscow: Nye Mun; 2014. (In Russ.)].
  74. Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and metaanalysis. *Blood*. 2017;129(8):934-939. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-728006>
  75. Appleby N, Angelov D. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(10): 558-564. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.10.558>
  76. Rose SR, Petersen NJ, Gardner TJ, Hamill RJ, Trautner BW. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. *J Clin Med Res*. 2012;4(6):415-423. <https://doi.org/10.4021/jocmr1125w>
  77. Larkin CM, Breen EP, Tomaszewski KA, Eisele S, Radomski MW, Ryan TA, Santos-Martinez MJ. Platelet microaggregation in sepsis examined by quartz crystal microbalance with dissipation technology. *Platelets*. 2017;1-4. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1371686>
  78. Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбоэмболические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2009;1:30-43. Доступно по: [http://umedp.ru/articles/tromboembolicheskie\\_oslozhneniya\\_vo\\_vremya\\_beremennosti\\_i\\_nizkomolekulyarnyy\\_geparin.html](http://umedp.ru/articles/tromboembolicheskie_oslozhneniya_vo_vremya_beremennosti_i_nizkomolekulyarnyy_geparin.html) Ссылка активна на 01.03.2018. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akin'shina SV. Tromboembolicheskie oslozhneniya vo vremya beremennosti i nizkomolekulyarnyi heparin. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2009;1:30-43. (In Russ.)]. Dostpno po: [http://umedp.ru/articles/tromboembolicheskie\\_oslozhneniya\\_vo\\_vremya\\_beremennosti\\_i\\_nizkomolekulyarnyy\\_geparin.html](http://umedp.ru/articles/tromboembolicheskie_oslozhneniya_vo_vremya_beremennosti_i_nizkomolekulyarnyy_geparin.html). Accessed 01.03.2018
  79. Bailey AL, Scantlebury DC, Smyth SS. Thrombosis and Antithrombotic Therapy in Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):284-288. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179788>
  80. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;3(61):116-122. [Vorob'ev AI, Vasil'ev SA, Gorodetskii VM, Shevelev AA, Gorgidze LA, Kremenetskaya OS, Shklovskii-Kordi NE. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;3(61):116-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122>
  81. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(6):674-683. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1353394>
  82. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier H; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237-e245. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30018-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30018-7)
  83. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, O'Brien P; collaborators of the UK TTP Registry. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2): 211-219. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553131>
  84. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:233-239. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.233>
  85. Lood C, Tydén H, Gullstrand B, Nielsen CT, Heegaard NH, Linge P, Jönsen A, Hesselstrand R, Kahn R, Bengtsson AA. Decreased platelet size is associated with platelet activation and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):408-416. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew437>
  86. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Coblyn JS, Weinblatt ME, Massarotti EM, Remold-O'Donnell E, Farndale RW, Ware J, Lee DM. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010; 327(5965):580-583. <https://doi.org/10.1126/science.1181928>
  87. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Зabolotsких Т.В. *Геморрагический синдром в клинической практике*. Благовещенск: АГМА; 2014. [Voitsekhovskii VV, Landyshev YuS, Tseluiko SS, Zabolotskikh TV. *Gemorragicheskii sindrom v klinicheskoi praktike*. Blagoveshchensk: AGMA; 2014. (In Russ.)].
  88. Lam FW, Vijayan KV, Rumbaut RE. Platelets and their interactions with other immune cells. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1265-1280. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140074>
  89. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. *Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы)*. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2007. [Bokeriya LA, Chicherin IN. *Geparinindutsirovannaya trombotitsopeniya (sovremennoe sostoyanie problemy)*. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN; 2007. (In Russ.)].

90. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Вестник гематологии*. 2005;2(1):5-14. [Barkagan ZS, Momot AP. Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and therapy of dic syndrome. *Vestnik gematologii*. 2005;2(1):5-14. (In Russ.)].
91. Goksever Celik H, Celik E, Ozdemir I, Ozge Savkli A, Sanli K, Gorgen H. Is blood transfusion necessary in all patients with disseminated intravascular coagulation associated postpartum hemorrhage? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;1-5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1397125>
92. Hancox SH, Smith BC. Liver disease as a cause of thrombocytopenia. *QJM*. 2013;106(5):425-431. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs239>
93. Ranger A, Manning RA, Lyall H, Laffan MA, Millar CM. Pregnancy in type 2B VWD: a case series. *Haemophilia*. 2012;18(3):406-412. <https://doi.org/10.1111/j.1365-516.2011.02691.x>
94. Boehlen F, Hohfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):29-33.
95. Palta A, Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):146-152. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1041893>
96. Al Sheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:477-480. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S120944>
97. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, Huang W, Yu L, Zheng Y, Li L. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One*. 2014;9(12):e114488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114488> eCollection 2014
98. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:107-111. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.036>
99. Chen Y, Lin L. Potential Value of Coagulation Parameters for Suggesting Preeclampsia During the Third Trimester of Pregnancy. *Am J Med Sci*. 2017;354(1):39-43. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.03.012>
100. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol*. 1990;76(5 Pt 1):737-741.
101. Rinehart BK, Terrone DA, May WL, Magann EF, Isler CM, Martin JN Jr. Change in platelet count predicts eventual maternal outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(1):28-34.
102. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res*. 2009;123(Suppl 2):S93-S99. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70020-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70020-9)
103. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(9):744-749.
104. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
105. Kohli S, Isermann B. Placental hemostasis and sterile inflammation: New insights into gestational vascular disease. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl 1):S30-S33. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30063-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30063-4)
106. Зайнулина М.С., Бикмуллина Д.Р., Корнюшина Е.А. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010;59(1):18-30. [Zainulina MS, Bikmullina DR, Korniyushina EA. Trombofiliya: etiologicheskii faktor ili patogeneticheskii aspekt oslozhnennogo techeniya beremennosti? *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010;59(1):18-30. (In Russ.)].
107. Shahbazi S, Moghaddam-Banaem L, Ekhtesari A, Ala FA. Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(7):603-607.
108. Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastré B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets*. 2010;21(8):587-595. <https://doi.org/10.3109/09537104.2010.509828>
109. Müllers SM, Burke N, Flood K, Cowman J, O'connor H, Cotter B, Kearney M, Dempsey M, Dicker P, Tully E, Geary MP, Kenny D, Malone FD. Altered platelet function in intrauterine growth restriction: a cause or a consequence of uteroplacental disease? *Am J Perinatol*. 2016;33(8):791-799. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572428>
110. Wickström K, Edelstam 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.
111. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, Salviú MJ, Woods AI, Meschengieser SS, Lazzari MA. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1320-1326.
112. Prochazka M, Procházková J, Lubušky M, Pilka R, Úlehlová J, Michalec I, Polák P, Kacerovský M, Slavik L. Markers of endothelial activation in preeclampsia. *Clin Lab*. 2015;61(1-2):39-46.
113. Szpera-Goździewicz A, Majcherek M, Boruczowski M, Goździewicz T, Dworacki G, Wicherek L, Bręborowicz GH. Circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells, and von Willebrand factor in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(3). <https://doi.org/10.1111/aji.12625>
114. Aref S, Goda H. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia. *Hematology*. 2013;18(4):237-241. <https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000070>
115. Goodeve A, James P. von Willebrand Disease. In: Adam MP, Ardingier HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2009 Jun 4 [updated 2017 Oct 5]
116. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006;107:528-534.
117. Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br J Haematol*. 2013;163(3):409-410. <https://doi.org/10.1111/bjh.12494>
118. Franchini M, Montagnana M, Targher G, Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):787-797. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000365>
119. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180 (3 Pt 1):660-664.
120. Ramsay M. *Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium*. In: *The Obstetric Hematology Manual*. Section 1 (Chapter 1). New York: Cambridge University Press; 2010:3-12.
121. Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain. *Nutrition*. 2011; 27(9):925-930. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.10.017>

122. Озолина Л.А., Лапина И.А. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с верифицированной гипергомоцистеинемией перед использованием ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2015;21(1):59-65. [Ozoliny LA, Lapina IA. Pre-pregnancy treatment of women with hyperhomocysteinemia planning ART. *Problemy reprodukcii*. 2015;21(1):59-65. (In Russ.)].
123. Озолина Л.А., Кашежева А.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией. *Гинекология*. 2013;15(2):67-70. [Ozoliny LA, Kashezheva AZ. Pregravidal preparation for women with hyperhomocysteinemia. *Ginekologiya*. 2013;15(2):67-70. (In Russ.)].
124. Barjaktarovic M, Steegers EAP, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Visser TJ, Korevaar TIM, Peeters RP. The association of thyroid function with maternal and neonatal homocysteine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(12):4548-4556. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01362>
125. Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, Tsouris Z, Siokas V, Mentis AA, Michalopoulou A, Andravizou A, Dastamani M, Paterakis K, Bogdanos D, Brotis A. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: a metaanalysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:190-197. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.004>
126. Gong T, Wang J, Yang M, Shao Y, Liu J, Wu Q, Xu Q, Wang H, He X, Chen Y, Xu R, Wang Y. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: a metaanalysis. *J Diabetes Investig*. 2016;7(4):622-628. <https://doi.org/10.1111/jdi.12460>
127. Maru L, Verma M, Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension — a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):167-171. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0832-4>
128. Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, De Maat MP, Steegers EA, Visser W. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;194:199-205. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.021>
129. Озолина Л.А., Шайкова Д.А., Лапина И.А. Влияние гипергомоцистеинемии на течение второй половины беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009;4:62-66. [Ozoliny LA, Shaikova DA, Lapina IA. Influence of hyperhomocysteinemia on second half of pregnancy. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2009;4:62-66. (In Russ.)].
130. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, Barfoed A, Naahr K, Stender S. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):237-248. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.033>
131. Gong JM, Shen Y, He YX. Reference intervals of routine coagulation assays during the pregnancy and puerperium period. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):912-917. <https://doi.org/10.1002/jcla.21956>
132. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, Zhang Y, Qiao R. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res*. 2017;156:82-86. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>
133. Мамаев А.Н. *Коагулопатии: руководство для врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Мамаев АН. *Koagulopatii: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)].
134. Папаян Л.П., Кобылянская В.А., Смирнова О.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. Приобретенные ингибиторы факторов свертывания крови. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015;4(64):82-87. [Papayan LP, Kobilyanskaya VA, Smirnova OA, Golovina OG, Morozova TV. Acquired inhibitors of blood coagulation factors. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015;4(64):82-87. (In Russ.)].
135. Khaskheli MN, Baloch S, Sheeba A, Baloch S. Hepatitis E. A preventable health issue — endangering pregnant women's life and foetal outcomes. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(6):655-659.
136. Loukidi B, Merzouk H, Merzouk SA, Malti N, Taouli K, Belarbi B, Narce M. Thrombosis factors and oxidant/antioxidant markers in obese and hypertensive women during pregnancy. *Blood Press*. 2015;24(4):242-249. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1032517>
137. Meng J, Wang S, Gu Y, Lv H, Jiang J, Wang X. Prenatal predictors in postpartum recovery for acute fatty liver of pregnancy: experiences at a tertiary referral center. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(6):1185-1191. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3941-5>
138. Момот А.П. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*. Санкт-Петербург: Форма Т; 2006. [Momot AP. *Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki*. Sankt-Petersburg: Forma T; 2006. (In Russ.)].
139. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):807-818. <https://doi.org/10.1160/TH08-01-0032>
140. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови — патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. *Гематология и трансфузиология*. 2012;2(57):7-21. [Galstyan GM. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012;2(57):7-21. (In Russ.)].
141. Diniz RD, Souza RM, Salvatori R, Franca A, Gomes-Santos E, Ferrão TO, Oliveira CR, Santana JA, Pereira FA, Barbosa RA, Souza AH, Pereira RM, Oliveira-Santos AA, Silva AM, Santana-Júnior FJ, Valença EH, Campos VC, Aguiar-Oliveira MH. Liver status in congenital, untreated, isolated GH deficiency. *Endocr Connect*. 2014;3(3):132-137. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0078>
142. Cao W, Zhao C, Shen C, Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092> eCollection 2013
143. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Kriklis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
144. Джабиева А.А., Джабиев А.В., Ордыянц И.М. Исходы беременности и родов у женщин с угрозой прерывания в I триместре. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;6:66-77. [Dzhabieva AA, Dzhabiev AV, Ordyanants IM. Outcomes of pregnancy and delivery in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2012;6:66-77. (In Russ.)].
145. Ali A, Mohan P, Kareem H, Muhammed MK. Elevated Factor VIII levels and shortened APTT in recurrent abortions. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1):EC04-EC06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17841.7080>
146. Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, Smith C, Peyvandi E, Kadir RA. Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemophilia*. 2014;20:e144-e148.
147. Момот А.П., Сидор Н.В. О возможном участии фактора XIII в формировании склонности к тромбозам у больных с различными видами тромбофилий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;2:45-47. [Momot AP, Sidor NV. A possible involvement of factor XIII in forming a trend to thrombosis in patients with different type thrombophilias. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004;2:45-47. (In Russ.)].
148. Franz R, Meintjes CJ, Joubert JEH, Briedenhann S, Becker P. The effect of factor XIII and platelets on SK-induced fibrinolysis: a thrombelastographic study. Paper presented at the XVIII Con-



- gress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Paris. 6-12 July 2001; Abstract: CD 3203 (ISSN 0340-6245).
149. Hethershaw EL, Cilia La Corte AL, Duval C, Ali M, Grant PJ, Ariens RA, Philippou H. The effect of blood coagulation factor XIII on fibrin clot structure and fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(2):197-205. <https://doi.org/10.1111/jth.12455>
  150. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism. *Etiology Blood.* 2009;114(14):2878-2883. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-219915>
  151. Fadoo Z, Merchant Q, Rehman KA. New developments in the management of congenital Factor XIII deficiency. *J Blood Med.* 2013;4:65-73. <https://doi.org/10.2147/JBM.S32693>
  152. Mikkola H, Palotie A. Gene defects in congenital factor XIII deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 1996;22(5):393-398. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999037>
  153. Mikkola H, Yee V, Syrjälä M, Seitz R, Egbring R, Petrini P, Ljung R, Ingerslev J, Teller DC, Peltonen L, Palotie A. Four novel mutations in deficiency of coagulation factor XIII: consequences to expression and structure of the A-subunit. *Blood.* 1996;87(1): 141-151.
  154. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, Sibilía J, Coumaros G, Wittersheim C, Baumann R, Cazenave JP. Significance of diminished factor XIII in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(4):610-614. [https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.174\\_b.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.174_b.x)
  155. Burrows RF, Ray JG, Burrows EA. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55(2):103-108.
  156. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L; Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1404-1406. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04315.x>
  157. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, Pollard D, Peyvandi F, Garagiola I, Pabinger I, Federici AB. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013;19(Suppl. 4):1-10. <https://doi.org/10.1111/hae.12269>
  158. Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia.* 2013;19(6):e349-e357. <https://doi.org/10.1111/hae.12259>
  159. Choi JW, Pai SH. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol.* 2002;81(11):611-615. <https://doi.org/10.1007/s00277-002-0549-1149>
  160. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *J Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326-1331. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S42110>
  161. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, Lafon I, Cornillon J, Maakaroun A, Tizon A, Padrazzi B, Ifrah N, Gruel Y; GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang). Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica.* 2008;93(10):1488-1494. <https://doi.org/10.3324/haematol.12948>
  162. Ludlam CA, Bennett B, Fox KA, Lowe GD, Reid AW. Guidelines for the use of thrombolytic therapy. Haemostasis and thrombosis task force of the British Committee for standards in haematology. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995;6(3):273-285.
  163. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34:341-347.
  164. Donnelly JC, Cooley SM, Walsh TA, Smith OP, Gillan J, McMahon C, Geary MP. Circulating pro- and anticoagulant levels in normal and complicated primigravid pregnancies and their relationship to placental pathology. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(3):264-268. <https://doi.org/10.3109/01443615.2012.758694>
  165. Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, Gong YH, Zhou R. Acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis of 56 cases. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(10):1208-1214. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.181963>
  166. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):266-273. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x>
  167. Carson SD, Ramsey CA. Tissue factor (coagulation factor III) is present in placental microvilli and cofractionates with microvilli membrane proteins. *Placenta.* 1985;6(1):5-12.
  168. Mastrolia SA, 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. <https://doi.org/10.7717/peerj.653>
  169. Giavarina D, Mezzena G, Dorizzi RM, Soffiati G. Reference interval of D-dimer in pregnant women. *Clin Biochem.* 2001; 34(4):331-333.
  170. Ercan Ş, Özkan S, Yücel N, Orçun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):983-987. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.940891>
  171. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: across-sectional study. *BJOG.* 2015;122(3):395-400. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12855>
  172. Момот А.П., Мамаев А.Н. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2008;1(1):63-71. [Momot AP, Mamaev AN. Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i terapii DVS-sindroma. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2008;1(1):63-71. (In Russ.)].
  173. Lertthammakiat S, Anantasit N, Anurathapan U, Sirachainan N, Kadegasem P, Chuansumrit A. Low plasma FVII:C and activated FVII as predictive markers for overt disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2017;117(8):1471-1477. <https://doi.org/10.1160/TH16-11-0880>
  174. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002;87(1):7-12.
  175. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003; 290(8):1071-1074. <https://doi.org/10.1001/jama.290.8.1071>
  176. Teng Y, Jiang R, Lin Q, Ding C, Ye Z. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe PE patients. *Thromb Res.* 2010;126:e41-e45. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.012>
  177. Rousseau A, Favier R, Van DP. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for PE? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146:46-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.06.001>
  178. Erez O, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Chaiworapongsa T, Gotsch F, Fareed J, Hoppensteadt D, Than NG, Yoon BH, Edwin S, Dong Z, Espinoza J, Mazor M, Hassan SS. High tissue factor activity and low tissue factor path-

- way inhibitor concentrations in patients with preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(1):23-33. <https://doi.org/10.3109/14767050902994770>
179. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость D-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов. *Кардиологический вестник.* 2011;6(2):18-10-15. [Vorob'eva NM, Dobrovolskii AB, Titaeva EV, Panchenko EP. Tromboembolicheskie oslozhneniya i diagnosticheskaya znachimost' D-dimera pri serdechno-sosudistyx zabolevaniyakh: retrospektivnoe issledovanie 1000 patsientov. *Kardiologicheskii vestnik.* 2011;6(2):18:10-15. (In Russ.)].
  180. Bozkurt M, Yumru AE, Sahin L, Salman S. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia: prospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(1):26-31.
  181. Rahman R, Begum K, Khondker L, Majumder NI, Nahar K, Sultana R, Siddika A. Role of D-dimer in determining coagulability status in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Mymensingh Med J.* 2015;24(1):115-120.
  182. Pinheiro Mde B, Junqueira DR, Coelho FF, Freitas LG, Carvalho MG, Gomes KB, Dusse LM. D-dimer in preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Clin Chim Acta.* 2012;414:166-170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.08.003>
  183. Макасария А.Д. *Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей.* Москва: ООО «МИА»; 2011. [Makatsariya A.D. *Trombogemorragicheskie oslozhneniya akushersko-ginekologicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: ООО «МИА»; 2011. (In Russ.)].
  184. Li WJ, Sha M, Ma W, Zhang ZP, Wu YJ, Shi DM. Efficacy evaluation of D-dimer and modified criteria in overt and nonovert disseminated intravascular coagulation diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(2):151-159. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12467>
  185. Hao X, Jin Y, Cheng X, Yang L, Zhu L, Wang M. Phenotypic and genetic analysis of two pedigrees affected with hereditary antithrombin deficiency. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2016; 33(2):145-149. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.004>
  186. Morikawa M, Kawabata K, Kato-Hirayama E, Oda Y, Ueda H, Kataoka S, Yamada T, Okuyama K, Sengoku K, Minakami HJ. Liver dysfunction in women with pregnancy-induced antithrombin deficiency. *Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(2):257-264. <https://doi.org/10.1111/jog.13210>
  187. Kobayashi A, Matsuda Y, Mitani M, Makino Y, Ohta H. Assessment of the usefulness of antithrombin-III in the management of disseminated intravascular coagulation in obstetrically III patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(6):688-693. <https://doi.org/10.1177/1076029609344085>
  188. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2016;14:42. eCollection 2016. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0117-x>
  189. Weiner CP, Herrig JE, Pelzer GD, Heilskov J. Elimination of antithrombin III concentrate in healthy pregnant and preeclamptic women with an acquired antithrombin III deficiency. *Thromb Res.* 1990;58(4):395-401.
  190. Paternoster DM, De Fusco D, Tambuscio B. Treatment with antithrombin III (AT III) concentrate in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(2):175-176.
  191. Dahlbäck B. APC resistance: What have we learned since 1993? / APC-Resistenz: Was haben wir seit 1993 hinzugelemt? *Laboratoriums Medizin.* 2004;28(1):21-27. <https://doi.org/10.1515/LabMed.2004.007>
  192. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Момот К.П., Ясафова Н.Н., Момот А.П. Эффективность гепаринпрофилактики у носительниц мутации V фактора, генотип 1691GA во время беременности. *Журнал акушерства и женских болезней (специальный выпуск).* 2017;66:52-53. [Nikolaeva MG, Serdyuk GV, Momot KP, Yasafova NN, Momot AP. Effektivnost' geparinoprofilaktiki u nositel'nits mutatsii V faktora, genotip 1691GA vo vremya beremennosti. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei (spetsvyppusk).* 2017;66:52-53. (In Russ.)].
  193. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Цывкина Л.П. К методике распознавания и частоте резистентности фактора Va к активированному протеину С. *Омский научный вестник.* 2005;1(30):80-85. [Barkagan ZS, Mamaev AN, Tsyvkina LP. K metodike raspoznavaniya i chastote rezistentnosti faktora Va k aktivirovannomu proteinu S. *Omskii nauchnyi vestnik.* 2005;1(30):80-85. (In Russ.)].
  194. Choi Q, Hong KH, Kim JE, Kim HK. Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: high prognostic value of antithrombin and protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. *Ann Lab Med.* 2014;34(2):85-91. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.2.85>
  195. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Yoshikawa Y, Ogura H, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese association for acute medicine criteria. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(2):153-160. <https://doi.org/10.1177/1076029615591169>
  196. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н., Цеймах И.Я. Распространенность, диагностика и клиническое значение тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора Va к активированному протеину С. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 1997;2:39-41. [Barkagan ZS, Tsyvkina LP, Mamaev AN, Tseimakh IYa. Rasprostranennost', diagnostika i klinicheskoe znachenie trombofilii, obuslovennoi rezistentnost'yu faktora Va k aktivirovannomu proteinu S. *Vestnik Rossiisko Akademii meditsinskikh nauk.* 1997;2:39-41. (In Russ.)].
  197. Nakashima A, Kobayashi T, Terao T. Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;42(2):95-101. <https://doi.org/10.1159/000291899>
  198. Bellart J, Gilbert R, Fontcuberta J, Borrell M, Miralles RM, Cabero L. Fibrinolysis changes in normal pregnancy. *J Perinat Med.* 1997;25(4):368-372.
  199. de Moerloose P, Mermillod N, Amiral J, Reber G. Thrombomodulin levels during normal pregnancy, at delivery and in the postpartum: comparison with tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1. *Thromb Haemost.* 1998;79(3): 554-556.
  200. Ataulakhanov FI, Koltsova EM, Balandina AN, Serebriyskiy II, Vuimo TA, Pantelev MA. Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):696-716. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592303>
  201. Egström G, Zöller B, Svensson PJ, Melander O, Persson M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):657-662. <https://doi.org/10.1160/TH15-06-0511>
  202. Panigada M, Zacchetti L, L'Acqua C, Cressoni M, Anzoletti MB, Bader R, Protti A, Consonni D, D'Angelo A, Gattinoni L. Assessment of fibrinolysis in sepsis patients with urokinase modified thromboelastography. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136463> eCollection 2015
  203. Cekmez Y, Cekmez F, Ozkaya E, Pirgon O, Yilmaz Z, Yilmaz EA, Kaya G, Süer N, Küçüközkan T. uPAR, IL-33, and ST2 values as a predictor of subclinical chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(12):778-782. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0151>

204. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-1476. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432007>
205. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M; SPRING Trial Group. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension*. 2016;68(4):974-981. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910>
206. Baker NL, Hunt KJ, Stevens DR, Jarai G, Rosen GD, Klein RL, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Research Group. Association between inflammatory markers and progression to kidney dysfunction: examining different assessment windows in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):128-135. <https://doi.org/10.2337/dc17-0867>
207. Avogaro A. Re: «Plasminogen activator inhibitor-1 and pericardial fat in individuals with type 2 diabetes mellitus» by Bayomi et al. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15:269-275. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(6):266-268. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0070>
208. Peng H, Yeh F, de Simone G, Best LG, Lee ET, Howard BV, Zhao J. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 and hypertension in American Indians: findings from the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2017;35(9):1787-1793. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001375>
209. Kaminski TW, Pawlak K, Karbowska M, Mysliwiec M, Grzegorzewski W, Kuna J, Pawlak D. Association between uremic toxin-anthranilic acid and fibrinolytic system activity in predialysis patients at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(1):127-135. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1729-1>
210. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. 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. *Crit Care*. 2014;18(1):R13. <https://doi.org/10.1186/cc13190>
211. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):35-42. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398379>
212. Yanagida Y, Gando S, Sawamura A, Hayakawa M, Uegaki S, Kubota N, Homma T, Ono Y, Honma Y, Wada T, Jesmin S. Normal prothrombinase activity, increased systemic thrombin activity, and lower antithrombin levels in patients with disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. *Surgery*. 2013;154(1):48-57. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.02.004>
213. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *J Intensive Care*. 2017;5:14. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0200-1> eCollection 2017
214. Зайнулина М.С. *Тромбофилии в акушерской практике*. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л; 2005. [Zainullina MS. *Trombofilii v akusherskoi praktike*. Sankt-Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2005. (In Russ.)].
215. Кирюшечков П.А., Ходжаева З.С., Тетруашвили Н.К., Донников А.Е., Белоусов Д.М., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;5:34-37. [Kiryushchenkov PA, Khodzhaeva ZS, Tetrushvili NK, Donnikov AE, Belousov DM, Andamova EV, Tambovtseva MA. Significance of plasminogen activator inhibitor type I gene (serpine1: 5G>4G) polymorphism in chorionic detachment and placental abruption in early pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;5:34-37. (In Russ.)].
216. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Горбачева Т.И., Яворская С.Д., Момот А.П. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена SERPINE1 (PAI-1-675 G4/G5). Систематический обзор. Метаанализ. *Проблемы репродукции*. 2016;4(22):115-122. [Nikolaeva MG, Serdyuk GV, Gorbacheva TI, Yavorskaya SD, Momot AP. Relationship between pre-eclampsia and SERPINE1 (PAI-1-675 G4/G5) gene polymorphism. Systematic review. A metaanalysis. *Problemy reprodukcii*. 2016;4(22):115-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro2016224115-122>
217. Hunt BJ, Missfelder-Lobos H, Parra-Cordero M, Fletcher O, Parra K, Lefkou E, Lees CC. Pregnancy outcome and fibrinolytic, endothelial and coagulation markers in women undergoing uterine artery Doppler screening at 23 weeks. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):955-961. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03344.x>
218. Elzein HO, Muddathir AR, Rida M, Rayis DA, Elhassan EM, Adam I. Fibrinolysis parameters in Sudanese women with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(4):559-564. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1211676>
219. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):pii:E1651. <https://doi.org/10.3390/ijms18081651>
220. Palmer L, Martin L. Traumatic coagulopathy-part 1: pathophysiology and diagnosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2014;24(1):63-74. <https://doi.org/10.1111/vec.12130>
221. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Müller SM, Mariotti S, Spahn DR. Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between on-scene and arrival in the emergency department. *Anesth Analg*. 2015;120(3):627-635. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000561>
222. Gando S, Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy and management of critical bleeding requiring massive transfusion. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(2):155-165. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564831>
223. Favaloro EJ. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(4):458-467. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254055>
224. Kjølner L, Kanse SM, Kirkegaard T, Rodenburg KW, Rønne E, Goodman SL, Preissner KT, Ossowski L, Andreasen PA. Plasminogen activator inhibitor-1 represses integrin- and vitronectin-mediated cell migration independently of its function as an inhibitor of plasminogen activation. *Exp Cell Res*. 1997;232(2):420-429. <https://doi.org/10.1006/excr.1997.3540>
225. Renckens R, Roelofs JJ, Bonta PI, Florquin S, de Vries CJ, Levi M, Carmeliet P, van't Veer C, van der Poll T. Plasminogen activator inhibitor type 1 is protective during severe Gram — negative pneumonia. *Blood*. 2007;109(4):1593-1601. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-025197>
226. Жалылов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., Шривастава А., Шибек А.М. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017;1(16):69-82. [Zhalyalov AS, Balandina AN, Kuprash AD, Shrivastava A, Shibeko AM. The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017;1(16):69-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>
227. Semina EV, Rubina KA, Syssoeva VYu. Participation of urokinase in vascular cell migration and in regulation of growth and branching of capillaries. *Cell Tissue Biology*. 2016;10(1):37-46.
228. Martínez-Hernández MG, Baiza-Gutman LA, Castillo-Trápala A, Armant DR. Regulation of proteinases during mouse peri-implantation development: urokinase-type plasminogen activator

- expression and cross talk with matrix metalloproteinase 9. *Reproduction*. 2011;141(2):227-239. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0334>
229. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackerse RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*. 2007;245(5):812-818. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000256862.79374.31>
  230. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackerse RC, Pittet JF. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*. 2008;64(5):1211-1217;discussion 1217. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318169cd3>
  231. Davenport R, Manson J, De'ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2652-2658. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281af5>
  232. Carpenter SL, Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia*. 2008;14(6):1250-1254. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01766.x>
  233. Favier R, Aoki N, de Moerloose P. Congenital alpha (2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *Br J Haematol*. 2001;114(1):4-10.
  234. Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y. Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J Neurotrauma*. 2003;20(4):357-363. <https://doi.org/10.1089/089771503765172318>
  235. Hayakawa M, Gando S, Ieko M, Honma Y, Homma T, Yanagida Y, Kubota N, Uegaki S, Sawamura A, Asakura H. Massive amounts of tissue factor induce fibrinogenolysis without tissue hypoperfusion in rats. *Shock*. 2013;39(6):514-519. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318293980d>
  236. Couturaud F, Duchemin J, Leroyer C, Delahousse B, Abgrall JF, Mottier D; Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale (G.E.T.B.O). Thrombin generation in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. A pilot study. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):223-228. <https://doi.org/10.1160/TH07-08-0515>
  237. Baglin T. Using the laboratory to predict recurrent venous thrombosis. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(4):333-342. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01345.x>
  238. Sonnevli K, Tchaikovski SN, Holmström M, Rosing J, Bremme K, Lärfars G. Thrombin generation and activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden correlates with the risk of recurrent venous thromboembolism in women aged 18-65 years. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):901-907. <https://doi.org/10.1160/TH11-04-0254>
  239. Segers O, Simioni P, Tormene D, Castoldi E. Influence of single nucleotide polymorphisms on thrombin generation in factor V Leiden heterozygotes. *Thromb Haemost*. 2014;111(3):438-446. <https://doi.org/10.1160/TH13-05-0360>
  240. Kojima T, Takagi A, Murata M, Takagi Y. Antithrombin resistance: a new mechanism of inherited thrombophilia. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56(6):632-638. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.56.632>
  241. Гамзатов Х.А., Гуржий Д.В., Лазарев С.М., Наместников Ю.А., Гуржий А.А., Папаян Л.П., Головина О.Г., Хаит Е.А., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю. Оценка эндогенного тромбинового потенциала и влияние на него разных режимов гепаринотерапии у больных с абдоминальным сепсисом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012;5(171):31-36. [Gamzatov KhA, Gurzhii DV, Lazarev SM, Namestnikov YuA, Gurzhii AA, Papayan LP, Golovina OG, Khait EA, Smirnova OA, Matvienko OYu. Assessment of endogenous thrombin potential and influence on it of different regimens of heparin therapy in patients with abdominal sepsis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2012;5(171):31-36. (In Russ.)].
  242. Гамзатов Х.А., Гуржий Д.В., Лазарев С.М., Наместников Ю.А., Лернер А.А., Папаян Л.П., Головина О.Г., Хаит Е.А., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю. Использование теста генерации тромбина для оценки коагуляционной и антикоагулянтной активности системы гемостаза у больных с абдоминальным сепсисом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013;5(172):66-70. [Gamzatov KhA, Gurzhii DV, Lazarev SM, Namestnikov YuA, Lerner AA, Papayan LP, Golovina OG, Khait EA, Smirnova OA, Matvienko OYu. Use of thrombin generation assay for the evaluation of coagulation and anticoagulant activity of hemostasis system in patients with abdominal sepsis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2013;5(172):66-70. (In Russ.)].
  243. Castoldi E, Simioni P, Tormene D, Thomassen MC, Spiezia L, Gavasso S, Rosing J. Differential effects of high prothrombin levels on thrombin generation depending on the cause of the hyperprothrombinemia. *J Thromb Haemost*. 2007;5(5):971-979. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02448.x>
  244. Haas FJ, Kluff C, Biesma DH, Schutgens RE. Patients with deep venous thrombosis and thrombophilia risk factors have a specific prolongation of the lag time in a chromogenic thrombin generation assay. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(6):506-511. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328347404d>
  245. Mejia JC, Espinosa G, Tássies D, Reverter JC, Cervera R. Endogenous thrombin potential in Behçet's disease: relationship with thrombosis and anticoagulant therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S67-S71.
  246. Espitia O, Fouassier M. [Thrombin generation test]. *Rev Med Interne*. 2015;36(10):690-693. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.013>
  247. Macey MG, Bevan S, Alam L, Verghese L, Agrawal S, Beski S, Thuraisingham R, MacCallum PK. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb Res*. 2010;125(3):e76-81. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.09.013>
  248. Lattová V, Procházka M, Procházková J, Ulehlová J, Slavík L, Lubušký M, Brychtová P. Preeclampsia and thrombin generation test. *Ceska Gynekol*. 2013;78(5):466-472.
  249. Lewis SJ, Stephens E, Florou G, Macartney NJ, Hathaway LS, Knipping J, Collins PW. Measurement of global haemostasis in severe haemophilia: a following factor VIII infusion. *Br J Haematol*. 2007;138(6):775-782. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06722.x>
  250. Ten Cate H. Thrombin generation in clinical conditions. *Thromb Res*. 2012;129(3):367-370. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.017>
  251. Chitlur M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders. *Thromb Res*. 2012;130(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.011>
  252. Kamphuisen PW, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood*. 2014;123(9):1297-1301. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-453159>
  253. Holm E, Zetterberg E, Lövdahl S, Berntorp E. Patients referred for bleeding symptoms of unknown cause: does evaluation of thrombin generation contribute to diagnosis? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016014. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.04eCollection 2016>
  254. Al Dieri R, Alban S, Béguin S, Hemker HC. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1395-1401. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00798.x>
  255. Luna-Záizar H, González-Moncada AI, Padilla-López EL, Ramírez-Anguiano AC, Pacheco-Moisés FP, Velasco-Ramírez SF, Padilla-Romo MG, Borjas-Gutiérrez C, Jaloma-Cruz AR. Thrombin generation and international normalized ratio in inherited thrombophilia patients receiving thromboprophylactic therapy. *Thromb Res*. 2015;136(6):1291-1298. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.026>
  256. Папаян Л.П., Головина О.Г., Четкин А.В., Бесмельцев С.С., Капустин С.И., Каргин В.Д., Шмелева В.М., Мат-

- виенко О.Ю., Смирнова О.А., Наместников Ю.А. *Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг антитромботической терапии*. Санкт-Петербург: Агентство ВиТ-принт; 2016. [Parayan LP, Golovina OG, Chechetkin AV, Bessmel'tsev SS, Kapustin SI, Kargin VD, Shmeleva VM, Matvienko OYu, Smirnova OA, Namestnikov YuA. *Algoritm diagnostiki gemostaza i monitoring antitromboticheskoi terapii*. Sankt-Petersburg: Agentstvo ViT-print; 2016. (In Russ.)].
257. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011;155(1):30-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x>
258. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1299-1306.
259. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Пырегов А.В., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Шифман Е.М., Куликов А.В., Проценко Д.Н., Артымук Н.В. Информационное письмо МЗ РФ «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве», утверждено МЗ РФ №15-4/1560-07. 5 мая 2017 г. Москва. 2017. [Baibarina EN, Fillipov OS, Guseva EV, Sukhikh GT, Adamyan LV, Pyregov AV, Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Belokrinitckaya TE, Shapovalov KG, Shifman EM, Kulikov AV, Protsenko DN, Armymuk NB. Informatsionnoe pi'smo MZ RF «Tromboticheskaya mikroangiopatiya v akusherstve», etverzdeno MZ RF №15-4/1560-07. 5maya 2017 g. Moscow 2017 (In Russ.)].
260. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644-648. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.644>
261. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
262. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. In: Erkan D, Pierangeli SS. (eds). New York: Springer Science+ Business Media, 2012.
263. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., Акинъшина С.В. *Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии*. Москва: Триада-Х; 2007. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baimuradova SM, Dolgushina NV, Yudaeva LS, Khizroeva DKH, Akin'shina SV. *Antifosfolipidnyi sindrom — immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii*. Moscow: Triada-X; 2007. (In Russ.)].
264. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза. *Медицинский академический журнал*. 2013;13:10:73-82. [Zainulina MS. The way of reducing maternal and perinatal mortality in women with hemostatic system disturbances. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2013;13:10:73-82. (In Russ.)].
265. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>
266. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, Ruffatti A, Rozman B, Kveder T, de Moerloose P, Boehlen F, Rand J, Ulcova-Gallova Z, Mertens K, de Groot PG. The association between circulating antibodies against domain I of beta<sub>2</sub>-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1767-1773. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x>
267. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and metaanalysis. *Thromb Res*. 2011;128(1):77-85. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.02.006>
268. Lefkou E, Mamopoulos A, Vakalopoulou S, Pleki S, Pleki A, Adamidou D, Daglis T, Papaioannou G. Prevalence of antiphospholipid antibodies in women with stillbirths and normal embryo karyotypes. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl. 1):99. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(13\)70133-6](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(13)70133-6)
269. Решетняк Т.М. Принципы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(28):2003-2011. [Reshetnyak TM. Printsipy diagnostiki i terapii antifosfolipidnogo sindroma. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(28):2003-2011. (In Russ.)].
270. Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, Bortolati M, Bison E, Salvan E, Facchinetti M, Pengo V. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *Thromb Haemost*. 2008;6(10):1693-1696. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03121.x>
271. Pengo V. Classification criteria of thrombotic APS. 9th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Medycyna praktyczna. Krakow. Final program and lectures. 2013;16-17.
272. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):242-244. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200614>

# ТЕХНОЛОГИЯ СТАНДАРТ

**В течение последних 30-ти лет миссия данного отечественного производителя предусматривает** обеспечение лечебно-профилактических учреждений здравоохранения **высокотехнологичными** диагностическими наборами и реагентами для оценки системы гемостаза.

В настоящее время фирмой осуществляется выпуск импортозамещающей продукции по разделам, охватывающим оценку функции тромбоцитов, коагулограммы, измерения потенциала физиологических антикоагулянтов и фибринолитической активности, с использованием соответствующих контрольных материалов, рекомендуемых МЗ РФ для применения в клинической практике.

Наборы фирмы адаптированы к работе на полуавтоматических и автоматических коагулометрах, включая приборы ведущих мировых производителей: *STAGO (Start 4, STA Compact)*, *Sysmex (CA 500, 1500, 2100, 5000)*, *Instrumetation Laboratory (ACL TOP, Elite Pro)*, *Helena (AC4, C4, CoaData)*, *Tcoag (Destiny Plus, KC4 Delta)*, *Human (HumacLOT)*, *Cormey (KG500)*.

С 2012 года система менеджмента качества фирмы сертифицирована на соответствие требованиям ISO 9001:2015, ГОСТ Р ИСО 9001-2015 и EN ISO 13485:2012, что гарантирует высокое качество производственного процесса.

В 2015 году фирма подтвердила свое соответствие требованиям Европейской Директивы 98/79/ЕС по медицинским изделиям и была зарегистрирована на территории ЕС, что дает возможность реализовывать выпускаемую продукцию в странах Евросоюза.

Фирма включена в систему международного контроля качества **RIQAS** (Великобритания) и ежемесячно проходит тестирование своей продукции в рамках внешнего контроля качества, что обеспечивает получение объективных данных в любой технологически развитой лаборатории.

**ООО Фирма «Технология – Стандарт»  
656037, г. Барнаул, пр. Калинина, 116/95, а/я 1351**

Тел./Факс: **(3852) 271-300, 229-937, 229-938, 229-939**  
e-mail: **mail@tehnologia-standart.ru**  
**www.tehnologia-standart.ru**

Офис в Москве: 109548, г. Москва, ул. Шоссейная, д.1, корп. 1.  
Тел./факс: **(495) 730-18-09, 730-41-69, (499) 176-85-96**  
e-mail: **tech-standart@yandex.ru**