АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • Tom 14 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 4

www.gynecology.su

Данная инт Информаци

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168

Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией

И.Г. Мустафин¹, Е.Ю. Юпатов², Т.Е. Курманбаев³, Р.М. Набиуллина¹, Ю.Л. Тимошкова³, А.А. Шмидт³, Н.В. Яковлев⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, Казань 420015, ул. Бутлерова, д. 49;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, Казань 420015, ул. Бутлерова, д. 36;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 6;

⁴АО «АВА-Казань»; Россия, 420111 Казань, ул. Профсоюзная, д. 19/15

Для контактов: Тимур Ерланович Курманбаев, e-mail: timka_rus@inbox.ru

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) является специфическим осложнением беременности, занимающим лидирующее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Развитие ПЭ в материнском организме сопровождается выраженной гиперкоагуляцией, дисфункцией противосвертывающей и фибринолитической систем. В результате наблюдается микротромбоз сосудов различных органов с развитием дисфункции эндотелия, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к неблагоприятным перинатальным исходам.

Цель исследования: изучить состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ, родоразрешенных оперативным путем, для оптимизации ведения послеоперационного периода.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 беременных с ПЭ: 16 беременных с умеренной и 34 с тяжелой ПЭ, родоразрешенных оперативным путем. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза исследовали путем оценки основных параметров коагулограммы (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, международное нормализованное отношение), а также теста для ранней диагностики нарушений системы свертывания крови для выявления рисков кровотечений и тромбообразования.

Результаты. У пациенток с тяжелой ПЭ до операции выявлено статистически значимое увеличение скорости роста сгустка (V) в 1,09 раза (p = 0,001), относительной плотности сгустка (D) в 1,15 раза (p = 0,001), время появления спонтанных сгустков (Tsp) было ускорено в 2 раза (p = 0,001) по сравнению с пациентками с умеренной ПЭ. Через 6 ч после оперативного родоразрешения у пациенток обеих групп наблюдали изменения, свидетельствовавшие об активации системы коагуляции: увеличение значений V, D, а также Tsp. При этом у пациенток с тяжелой ПЭ вышеперечисленные параметры были статистически значимо выше: V в 1,25 раза (p = 0,005), D выше в 1,1 раза (p = 0,02), Tsp ускорено в 2 раза (p = 0,03) по сравнению с показателями теста у пациенток с умеренной ПЭ. На 5-е сутки после оперативного родоразрешения показатели в обеих группах приблизились к значениям до операции; однако в группе пациенток с тяжелой ПЭ обнаружено статистически значимое увеличение значений V в 1,5 раза (p = 0,001), D – в 1,14 раза (p = 0,001), размер сгустка — в 1,14 раза (p = 0,001), Тsp было ускорено на 41 % (p = 0,001) по сравнению с пациентками с умеренной ПЭ.

Заключение. У беременных с умеренной и тяжелой ПЭ после родоразрешения путем операции кесарева сечения имеет место выраженная активация коагуляционного звена системы гемостаза. Выявленные изменения, по нашему мнению, могут послужить основанием для пролонгированного применения низкомолекулярных гепаринов в послеоперационном периоде, особенно у пациенток с тяжелой ПЭ.

Ключевые слова: гемостаз, преэклампсия, кесарево сечение, гипекроагуляция, тромбодинамика

Для цитирования: Мустафин И.Г., Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Набиуллина Р.М., Тимошкова Ю.Л., Шмидт А.А., Яковлев Н.В. Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(4):469—478. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168.

Hemostasis in pregnant, parturient and puerperal women with preeclampsia Mllshat G. Mustafin¹, Evgenii Yu. Yupatov², Timur E. Kurmanbaev³, Rosa M. Nibiullina¹, Yulia L. Timoshkova³, Andrey A. Shmidt³, Nikita V. Yakovlev⁴ ¹Kazan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia; Health Ministry of Russian Federation; 36 Butlerova Str., Kazan 420015, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation; 6 Klinicheskaya Str., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁴AVA-Kazan JSC; 19/15 Profsoyuznaya Str., Kazan 420111, Russia

Corresponding author: Tumur E. Kurmanbaev, e-mail: timka_rus@inbox.ru

Abstract

Introduction. Preeclampsia (PE) is a specific complication of pregnancy holding a lead place in maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. The development of PE in the maternal body is accompanied by severe hypercoagulation, disturbed anticoagulation and fibrinolytic systems. As a result, vascular microthrombosis in diverse organs with developing endothelial dysfunction, impaired utero-placental blood circulation emerge that leads to adverse perinatal outcomes.

Aim: to study status of coagulation arm in pregnant women with moderate and severe PE, after delivery by cesarean section, to optimize management of the postoperative period.

Materials and Methods. There were enrolled 50 pregnant women with PE: 16 with moderate and 34 with severe PE after surgical delivery. A status of coagulation arm was examined by evaluating major parameters in coagulogram (fibringeen, activated partial thromboplastin time, prothrombin, international normalized ratio) as well as assay for early diagnostics of blood clotting disorders to reveal bleeding and thrombosis risks.

Results. It was found that prior to surgery patients with severe PE had significantly increased clot growth rate (V) by 1.09-fold (p = 0.001), relative clot density (D) by 1.15-fold (p = 0.001), and time of spontaneous clot appearance (Tsp) was accelerated by 2-fold (p = 0.001) compared to moderate PE. After surgical delivery, patients from both groups had changes evidencing about activated coagulation system: increased V, D, as well as the Tsp. Upon that, all such parameters in patients with severe PE were significantly elevated: the V – by 1.25-fold (p = 0.005); the D – by 1.1-fold (p = 0.02); the Tsp was accelerated by 2-fold (p = 0.03) compared to patients with moderate PE. All parameters in both groups tended to normalize on day 5 after surgical delivery, but patients with severe PE were shown to have significantly increased the V - by 1.5-fold (p = 0.001); the D - by 1.14-fold (p = 0.001); the clot size – by 1.14-fold (p = 0.001); the Tsp – accelerated by 41 % (p = 0.001) compared to patients with moderate PE.

Conclusion. Thus, patients with moderate and severe PE after surgical delivery by cesarean section were featured with markedly activated coagulation hemostasis, which may justify a prolonged use of low-molecular-weight heparins in the postoperative period. especially in patients with PE.

Keywords: hemostasis, preeclampsia, cesarean section, hypecroagulation, thrombodynamics

For citation: Mustafin I.G., Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Nabiullina R.M., Timoshkova Yu.L., Shmidt A.A., Yakovlev N.V. Hemostasis in pregnant, parturient and puerperal women with preeclampsia. Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020;14(4):469–478. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168.

Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) - мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20 нед гестации) и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (> 0,3 г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной недостаточности [1]. ПЭ является специфическим для беременных заболеванием, осложняющим 3-5 % всех беременностей, и является одной из ведущих

причин материнской и перинатальной смертности во всем мире. ПЭ осложняет беременности, развившиеся на фоне аутоиммунных заболеваний, в 8-35 % случаев. особенно на фоне системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома. О связи ПЭ и тромбофилии у беременной имеются достаточно противоречивые данные [2, 3].

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц

Тел.: +7 (495) 649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции.

почта: info@irbis-1.ru

ЭД.

Система гемостаза претерпевает значимые изменения во время беременности: на фоне постепенного увеличения синтеза всех факторов свертывания крови,

Не предназначено для использования в коммерческих ц

почта: info@irbis-1.ru

ЭД.

649-54-95;

(495)

Тел.: +7

формацию о репринтах можно получить в редакции.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Преэклампсия (ПЭ) является специфическим для беременных заболеванием, осложняющим 3-5 % всех беременностей, и одной из ведущих причин материнской и перинатально смертности во всем мире.
- ▶ На фоне ПЭ в материнском организме развивается выраженная гиперкоагуляция, дисфункция противосвертывающей и фибринолитической систем. В результате наблюдается микротромбоз сосудов различных органов с развитием дисфункции, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к ухудшению состояния не только матери, но и плода.

Что нового дает статья?

- ▶ У пациенток с ПЭ, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, по данным теста для ранней диагностики нарушений системы свертывания крови наблюдается выраженная активация коагуляционного звена системы
- ▶ Выявленные изменения у пациенток с тяжелой ПЭ сохраняются к 5-му дню после оперативного родоразрешения, что может послужить основанием для пролонгированного применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в послеоперационном периоде.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Ранняя диагностика нарушений системы свертывания у пациенток с ПЭ позволит определить длительность применения НМГ после оперативного родоразрешения.
- ▶ Динамика таких показателей как скорость роста сгустка (V), относительная плотность сгустка (D), время появления спонтанных сгустков (Тsp), может быть использована в качестве дополнительного критерия в решении вопроса в пользу оперативного родоразрешения при умеренной и тяжелой ПЭ.

особенно фибриногена, факторов VIII, IX, X, наблюдается торможение активности системы фибринолиза за счет увеличения синтеза ингибиторов активатора плазминогена 1 и 2 типов. Все эти изменения характеризуют явления гиперкоагуляции, целью которых является минимизация объема кровопотери в родах [4].

На фоне ПЭ в материнском организме наблюдается выраженная гиперкоагуляция, дисфункция противосвертывающей и фибринолитической систем. В результате наблюдается микротромбоз сосудов различных органов с развитием дисфункции, нарушематочно-плацентарного кровообращения; в результате происходит ухудшение состояния не только матери, но и плода. Сходные изменения в функционировании системы гемостаза были обнаружены и у новорожденных детей, рожденных от матерей с ПЭ [4-7].

Считается, что ПЭ развивается в результате аномальной инвазии трофобласта плода в спиральные артериолы, которые в результате не претерпевают полноценного гравидарного морфоза. Вследствие этого развивается плацентарная ишемия, микротром-

Highlights

What is already known about this subject?

- ► Preeclampsia (PE) is a pregnancy-specific disease that complicates 3-5% of all pregnancies and is one of the lead causes of maternal and perinatal mortality worldwide.
- ► Marked hypercoagulation, dysfunction of the anticoagulant and fibrinolytic systems develops in maternal organism during PE. As a result, vascular microthrombosis in diverse organs is observed with developing dysfunction, impaired utero-placental circulation resulting in deterioration not only in mother, but also in fetus.

What are the new findings?

- ► Patients with PE after delivery by caesarean section, based on test for early detection of blood clotting disorders, reveal pronouncedly activated coagulation hemostasis.
- ► Changes in patients with severe PE persist up to day 5 after the operative delivery that may underlie prolonged use of low molecular weight heparins (LMWH) in postoperative period.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ► Early diagnostics of blood clotting disorders in patients with PE will allow to determine duration of LMWH use after surgical delivery.
- Dynamic changes in parameters such as the rate of clot growth (V), clot density (D), time of appearance of spontaneous clots (Tsp), can be used as an additional criterion favoring to operative delivery in moderate-to-severe PE.

боз сосудов ворсин хориона и высвобождение вазоактивных веществ в материнский кровоток. В итоге возникает генерализованная эндотелиальная дисфункция, клинические симптомы ПЭ, повреждение различных органов и систем за счет развития тромботической микроангиопатии [5, 6].

Обнаружено, что в результате аномальной инвазии трофобласта децидуальные клетки, а также клетки синцитиотрофобласта презентуют на своей поверхности увеличенное количество тканевого фактора, который в результате местных реакций активирует тромбин. Последний через PAR1 и PAR3 рецепторы увеличивает экспрессию растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). При развитии генерализованной воспалительной реакции моноциты периферической крови также способны продуцировать небольшие количества sFlt-1. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – антиангиогенный фактор, способный ингибировать основные проангиогенные факторы: плацентарный фактор роста (англ. placental growth factor, PIGF), эндотелиальный фактор роста сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF). В экспе2020 • Tom 14 • Nº

Гинекология и Репродукция

Акушерство,

рименте у животных со сверхэкспрессией sFlt-1 развивались ПЭ, гипертония, протеинурия и гломерулярный эндотелиоз [8–10]. В последнее время отношение sFlt-1 к PIGF используется как прогностическое для предсказания развития ПЭ, а также для окончательной постановки диагноза [8, 11].

Развившаяся эндотелиальная дисфункция сохраняется длительно после родоразрешения, кроме того, значительно возрастает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы в будущем [12, 13].

Цель исследования: изучить состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ, родоразрешенных оперативным путем, для оптимизации ведения послеоперационного периода.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено одномоментное когортное исследование, включающее в себя 50 беременных с ПЭ: 16 беременных с умеренной ПЭ и 34 с тяжелой ПЭ, родоразрешенных путем операции кесарева сечения на сроке гестации 32—36 нед.

Протокол исследования представлен в **таблице 1**. На этапе I всем беременным был выполнен необхо-

димый объем обследования, регламентируемый имеющимися клиническими рекомендациями [1]: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня белка в суточной моче, кардиотокография (КТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, доплерометрия маточного и пуповинного кровотоков.

В случае решения об оперативном родоразрешении (этап II исследования) проводилось исследование параметров коагулограммы и тест для ранней диагностики нарушений системы свертывания крови для выявления рисков кровотечений и тромбообразования в контрольных точках отбора проб крови (табл. 1).

Отбор проб крови для исследования параметров коагулограммы и тестирования осуществляли без использования компрессии локтевой области, первая порция крови (5 мл) утилизировалась, кровь для исследования отбирали в объеме 5 мл в пробирки с цитратом натрия 3,2 % (BD Vacutainer).

Критерии включения и исключения/ Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: пациентки с ПЭ различной степени тяжести; родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Критерии исключения: наличие в анамнезе травм,

Таблица 1. Протокол исследования.

Table 1. Study protocol.

- 1. Отбор пациенток для исследования согласно имеющимся критериям включения и исключения, получение письменного информированного согласие на участие в исследовании.
- 2. Обследование согласно имеющимся клиническим рекомендациям [1]: общеклинический анализ крови, общеклинический анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня белка в суточной моче.
- 3. Проведение КТГ, УЗИ плода, доплерометрии с оценкой кровотока в сосудах пуповины и матки.

Этап I Stage I

Проводимая терапия

В зависимости от клинической ситуации пациенткам до оперативного родоразрешения проведена терапия в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями [1]:

- сульфат магния 25 % внутривенно со скоростью 1,0-2,0 г/ч в зависимости от степени тяжести ПЭ;
- гипотензивная терапия (метилдопа 0,25 г, 1,0–1,5 г/сут перорально);
- антианемическая терапия (железа сульфат + аскорбиновая кислота 0,2 г/сут перорально);
- | профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг внутримышечно) на сроке гестации до 34 нед.

В случае решения об оперативном родоразрешении проводилось исследование параметров коагулограммы и тестирование на предмет ранней диагностики нарушений системы свертывания крови в контрольных точках отбора проб крови:

- 1) за 1–2 ч до операции кесарева сечения;
- 2) через 6 ч после операции, но до первой инъекции антикоагулянта в случае его назначения;
- 3) на 5-е сутки после родов и не ранее чем через 24 ч после инъекции антикоагулянта.

Этап II Stage II

Профилактику венозных тромбоэмболических осложнений проводили в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями.

Проводимая терапия

В зависимости от клинической ситуации пациентки получали:

- сульфат магния 25 % внутривенно со скоростью 1,0–2,0 г/ч в зависимости от степени тяжести ПЭ;
- гипотензивную терапию (метилдопа 0,25 г, 1,0-1,5 г/сут перорально);
- антианемическую терапия (железа сульфат + аскорбиновая кислота 0,2 г/сут перорально).

Этап III Stage III

Статистическая обработка и анализ полученных данных.

почта: info@irbis-1.ru.

ЭД.

649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495)

нная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих ц<mark>е</mark>лях

ожогов II—III ст., операций в течение 90 дней до госпитализации; носительство мутаций Лейден и гена протромбина (G20210A); опухоли различной локализации; ожирение — индекс массы тела > 30; возраст старше 35 лет; курение; хронические заболевания вен (класс C3—C6 по классификации CEAP).

Методы исследования / Study methods

Для оценки коагуляционного звена системы гемостаза использованы основные параметры коагулограммы: фибриноген по Клаусу (г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику (%), международное нормализованное отношение (МНО); использовали реактивы компании «Технология-Стандарт» (Россия), прибор «Hospitex Diagnostic CLOT» (Hospitex Diagnostic, Италия), а также тест «Тромбодинамика» (ГемаКор, Россия).

Методика ранней диагностики нарушений системы свертывания крови / Early diagnostics of blood coagulation disorders

Образцы плазмы помещали в каналы прозрачной кюветы, куда затем вводили вставку с нанесенным на нее тканевым фактором-активатором свертывания. Процесс свертывания регистрируется фотофиксацией [13].

Диагностические параметры теста:

V (мкм/мин) — скорость роста сгустка, характеризует центральную фазу формирования сгустка (распространение свертывания);

V₁ (мкм/мин) – начальная скорость роста сгустка;

Tlag (мин) — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка;

D (усл. ед.) – плотность и размеры сгустка характеризуют структуру фибринового сгустка;

CS (мкм) – размер сгустка на 30-й минуте;

Тѕр (мин) — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы; определяется как время, за которое площадь спонтанных сгустков в расчетной области достигает 10 % от общей площади; характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Подготовка к оперативному родоразрешению / Preparation to surgical delivery

Показанием к оперативному родоразрешению служило прогрессирование симптомов ПЭ. Всем пациенткам до оперативного родоразрешения проведена терапия в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями [1]: сульфат магния 25 % внутривенно со скоростью 1,0–2,0 г/ч в зависимости от степени тяжести ПЭ, гипотензивная терапия (метилдопа 0,25 г, 1,0–1,5 г/сут перорально), препараты железа (железа сульфат + аскорбиновая кислота 0,2 г перорально), а также профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг внутри-

мышечно) на сроке гестации до 34 нед. Препараты, влияющие на систему гемостаза, до оперативного родоразрешения пациентки не получали.

Назначения в послеоперационном периоде / Management of postoperative period

В послеоперационном периоде с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) назначали низкомолекулярный гепарин (НМГ) – далтепарин натрия 2500 ЕД подкожно 1 раз в сутки через 12 ч после оперативного родоразрешения, а также эластическую компрессию нижних конечностей согласно имеющимся клиническим рекомендациям профилактики ВТЭО в акушерстве и гинекологии [14]. Также всем пациенткам была продолжена гипотензивная, магнезиальная терапия, антианемическая терапия, начатая до оперативного родоразрешения.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все беременные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 6 от 28.06.2016).

Статистический анализ/ Statistical analysis

Качественные данные представлены в виде долей (%) и абсолютных значений.

Обработка полученных качественных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики для параметрических данных. Нормальность распределения количественных данных оценивалась с учетом критерия Шапиро—Уилка. Вычисляли значение средних показателей (М), ошибку среднеквадратичного отклонения (m), проводили расчет t-критерия Стьюдента. Различия в показателях признавались статистически значимыми при р < 0,05. Расчеты проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Общая характеристика обследованных / General characteristics of patients

Средний возраст пациенток составил $28,2\pm3,62$ лет в группе с тяжелой ПЭ и $28,4\pm2,28$ лет в группе с умеренной ПЭ. Первородящих с тяжелой ПЭ было 75 % (25 из 34), с умеренной ПЭ — также 75 % (12 из 16). Из сопутствующей соматической патологии выявлены: инфекция мочевыводящих путей — 88 % (у 30 из 34) в группе тяжелой ПЭ и 75 % (у 12 из 16) в группе умеренной ПЭ; заболевания щитовидной железы — 47 % (у 16 из 34) в группе тяжелой ПЭ и 37 % (у 6 из 16) в группе умеренной ПЭ; миопия легкой и средней

Акушерство, Гинекология и Репродукция

степени тяжести — 35 % (у 12 из 30) в группе тяжелой ПЭ и 37 % (у 6 из 16) в группе умеренной ПЭ; синдром вегетативной дисфункции — 59 % (у 20 из 34) в группе тяжелой ПЭ и 50 % (у 8 из 16) в группе умеренной ПЭ; анемия I ст. — 29 % (у 10 из 34) в группе тяжелой ПЭ и 31% (у 5 из 16) в группе умеренной ПЭ.

Оперативное родоразрешение проводили на сроках гестации 32–38 нед. Объем кровопотери во время оперативного родоразрешения составил $740,0\pm5,8$ мл.

В результате оперативного родоразрешения от матерей с тяжелой ПЭ родились 35 детей (1 дихориальная диамниотическая двойня), от матерей с умеренной ПЭ — 17 (1 дихориальная диамниотическая двойня). У 85 % (у 30 из 35) новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ и у 64 % (у 11 из 17) от матерей с умеренной ПЭ диагностированы морфофункциональная незрелость, ишемическо-гипоксическое поражение центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств; 80 % (28 из 35) новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ и 23,5 % (4 из 17) новорожденных от матерей с умеренной ПЭ переведены на второй этап лечения.

Динамика исследованных показателей / Dynamic changes in examined parameters

Показатели ранней диагностики нарушений системы свертывания крови у пациенток с умеренной

и тяжелой ПЭ представлены в **таблице 2**, параметры стандартной коагулограммы – в **таблице 3**.

У пациенток с тяжелой ПЭ до операции выявлено статистически значимое увеличение значений V в 1,09 раза (p=0,001), D- в 1,15 раза (p=0,001), Тѕр было ускорено в 2 раза (p=0,001) по сравнению с группой пациенток с умеренной ПЭ, что свидетельствует о большей активации коагуляционного звена системы гемостаза с изменением физических свойств образовавшегося сгустка и увеличении собственного прокоагулянтного потенциала.

После оперативного родоразрешения у пациенток обеих групп наблюдались изменения, свидетельствовавшие об активации системы коагуляции: увеличение значений V, D, а также Tsp. По сравнению с пациентками с умеренной ПЭ, у родильниц с тяжелой ПЭ показатель V был увеличен в 1,25 раза (p=0,005), показатель D в -1,1 раза (p=0,02), показатель Tsp - в 2 раза (p=0,03). Наблюдаемые изменения параметров теста по сравнению с предоперационными, на наш взгляд, напрямую связаны с оперативным родоразрешением.

На 5-е сутки после оперативного родоразрешения показатели в обеих группах приблизились к значениям до операции; при этом в группе пациенток с тяжелой ПЭ обнаружено статистически значимое увеличение показателя V в 1,5 раза (p = 0,001), показателя D — в 1,14 раза (p = 0,001), показателя p Тѕр — на 41 %

Таблица 2. Показатели теста ранней диагностики нарушений системы свертывания крови у обследованных пациенток (М ± m).

Table 2. Assessing early diagnostics for blood coagulation disorders in examined patients $(M \pm m)$.

Показатель	До операции Before surgery			Через 6-12 ч после операции 6-12 hours after surgery			Ha 5-е сутки после операции On the 5 th day after surgery		
Parameter	Умеренная ПЗ Moderate PE (n = 16)	Тяжелая ПЭ Severe PE (n = 34)	р	Умеренная ПЗ Moderate PE (n = 16)	Тяжелая ПЗ Severe PE (n = 34)	р	Умеренная ПЗ Moderate PE (n = 16)	Тяжелая ПЭ Severe PE (n = 34)	р
V _i , мкм/мин	51,45 ± 1,18	51,58 ± 0,71	0,50	55,94 ± 0,90	54,90 ± 0,78	0,48	51,26 ± 1,01	55,80 ± 1,82	0,03
V, мкм/мин	32,8 ± 0,47	35,97 ± 0,61	0,001	44,73 ± 2,76	56,26 ± 1,80	0,005	35,74 ± 1,52	54,15 ± 1,70	0,001
T _{lag} , мин	1,20 ± 0,04	1,18 ± 0,03	0,50	1,42 ± 0,11	1,48 ± 0,06	0,50	1,400 ± 0,062	1,470 ± 0,036	0,50
D, усл. ед.	28582,0 ± 519,7	32742,79 ± 988,20	0,001	28652,00 ± 607,96	31734,00 ± 931,36	0,02	31306,00 ± 370,34	35648,45 ± 512,26	0,001
CS, мкм	1223,8 ± 17,7	1270,80 ± 3,14	0,05	1303,8 ± 15,6	1311,2 ± 19,6	0,50	1229,60 ± 11,15	1389,80 ± 12,43	0,001
Тѕр, мин	34,600 ± 1,098	14,46 ± 0,56	0,001	25,19 ± 3,01	11,47 ± 1,48	0,03	36,05 ± 1,49	21,30 ± 1,95	0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией (ПЭ).

Note: p - significant differences between groups of patients with moderate and severe preeclampsia (PE).

эл. почта: info@irbis-1.ru

Тел.: +7 (495) 649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции.

Таблица 3. Показатели коагулограммы у обследованных пациенток (M ± m).

Table 3. Coagulogram parameters in examined patients (M \pm m).

	До операции Before surgery			Через 6-12 ч после операции 6-12 hours after surgery			Ha 5-е сутки после операции On the 5th day after surgery		
Показатель Parameter	Умеренная ПЭ Moderate PE (n = 16)	Тяжелая ПЭ Severe PE (n = 34)	р	Умеренная ПЗ Moderate PE (n = 16)	Тяжелая ПЭ Severe PE (n = 34)	р	Умеренная ПЗ Moderate PE (n = 16)	Тяжелая ПЭ Severe PE (n = 34)	p
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,90 ± 0,11	3,80 ± 0,07	0,08	4,30 ± 0,12	4,30 ± 0,08	0,09	4,70 ± 0,12	4,55 ± 0,10	0,07
AYTB, c APTT, s	26,81 ± 0,85	27,16 ± 0,59	0,70	26,36 ± 0,02	27,86 ± 0,07	0,85	28,81 ± 1,06	29,93 ± 0,86	0,59
MHO INR	1,07 ± 0,02	1,07 ± 0,03	0,05	0,99 ± 0,14	0,99 ± 0,01	0,05	1,03 ± 0,01	1,05 ± 0,01	0,05
Протромбин по Квику, % Quick's test, %	97,79 ± 1,28	95,90 ± 0,75	0,87	101,9 ± 2,09	99,35 ± 0,87	0,08	95,50 ± 2,12	94,29 ± 1,63	0,70

Примечание: p — статистическая значимость различий между группами пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией (ПЭ): АЧТВ активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

Note: p - significant differences between groups of patients with moderate and severe preeclampsia (PE); APTT - activated partial thromboplastin time; INR – international normalized ratio.

(р = 0,001) по сравнению с пациентками с умеренной ПЭ. Также в группе пациенток с тяжелой ПЭ выявлено увеличение показателя CS в 1,14 раза (p = 0,001). Описываемые изменения свидетельствуют о том, что в группе пациенток с тяжелой ПЭ наблюдалась выраженная активация коагуляционного звена системы гемостаза с увеличением скорости роста сгустка, его физических характеристик - относительной плотности (D) и размера (CS), а также увеличение собственного прокоагулянтного потенциала крови. Выявленные изменения в коагуляционном звене системы гемостаза у пациенток с тяжелой ПЭ к 5-му дню послеоперационного периода свидетельствуют о необходимости увеличения длительности профилактического курса НМГ у данной группы пациенток.

В доступной для анализа литературе имеются публикации об оценке системы гемостаза при ПЭ посредством «глобальных» методов – теста генерации тромбина и низкочастотной пьезотромбоэластографии, по результатам которых также обнаружена выраженная гиперкоагуляция. Полученные нами данные соответствуют полностью данным литературы.

Следует отметить, что в имеющихся исследованиях не было проведено разделения пациенток на группы с умеренной и тяжелой ПЭ [16-18].

Статистически значимой разницы между показателями стандартной коагулограммы у пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ получено не было.

На основании полученных данных мы рекомендуем использовать основные показатели теста тромбодинамики (V, D, Tsp) в качестве дополнительного критерия, который помогает определить тактику родоразрешения и ведения послеоперационного периода при ПЭ.

Заключение / Conclusion

У беременных с умеренной и тяжелой ПЭ после родоразрешения путем операции кесарева сечения ранняя диагностика нарушений системы свертывания крови позволяет обнаружить выраженную активацию коагуляционного звена системы гемостаза. Выявленные изменения, по нашему мнению, могут послужить основанием для пролонгированного применения НМГ в послеоперационном периоде, особенно у пациенток с тяжелой ПЭ.

информация о статье	ARTICLE INFORMATION			
Поступила: 16.07.2020. В доработанном виде: 04.08.2020.	Received: 16.07.2020. Revision received: 04.08.2020.			
Принята к печати: 07.09.2020. Опубликована: 20.09.2020.	Accepted:. 07.09.2020. Published: 20.09.2020.			
Вклад авторов	Author's contribution			
Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Набиуллина Р.М. — концепция и дизайн исследования; Курманбаев Т.Е., Набиуллина Р.М. — сбор и обработка материала; Курманбаев Т.Е., Набиуллина Р.М., Юпатов Е.Ю. — статистическая обработка данных; Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. — написание текста; Мустафин И.Г., Юпатов Е.Ю., Шмидт А.А. — редактирование текста. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	Mustafin I.G., Kurmanbaev T.E., Nabiullina R.M. – concept and study design; Kurmanbaev T.E., Nabiullina R.M. – material collection and processing; Kurmanbaev T.E., Nabiullina R.M., Yupatov E.Yu. – statistical data processing; Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. – text writing; Mustafin I.G., Yupatov E.Yu., Schmidt A.A. – text editing. All authors have read and approved the final version of the manuscript.			
Конфликт интересов	Conflict of interests			
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.			
Финансирование	Funding			
Статья подготовлена без спонсорской поддержки.	This article was prepared without sponsorship.			
Согласие пациентов	Patient consent			
Получено.	Obtained.			
Одобрение этического комитета	Ethics approval			
Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, протокол № 6 от 28.06.2016.	The study protocol was approved by the local ethical committee of Kazan State Medical University, protocol Ne 6 dated 28.06.2016.			
Политика раскрытия данных клинических исследований	Clinical Trials Disclosure Policy			
Протокол исследования, план статистического анализа, данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение, спустя 9 мес и до 3 лет после публи-	Study protocol, statistical analysis plan, individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures) will be available beginning 9 months and ending 36 months following article publication to researchers who provide a methodologically sound proposal. Proposals should be directed to timka_rus@inbox.ru. To			
кации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик timka_rus@inbox.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.			
кации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик timka_rus@inbox.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие	gain access, data requestors will need to sign a data access agreement. Provenance and peer review			

Литература:

- Гипертензионные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. 73 с. Режим доступа: http://www.uzo.kurgan-med.ru/files/downloads/3483.pdf. [Дата доступа: 15.07.2020].
- Mayer-Pickel K., Kolovetsiou-Kreiner V., Stern C. et al. Effect of low-dose aspirin on soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sflt-1/plgf ratio) in pregnancies at high risk for the development of preeclampsia. J Clin Med. 2019;8(9):1429. https://doi.org/10.3390/jcm8091429.
- Николаева Н.Г., Момот А.П., Сердюк Г.В. и др. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактор V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. Тромбоз, гемостаз и реология. 2018;(1):47-54. https://doi.org/10.25555/THR.2018.1.0823.
- Oladosu-olayiwola O., Olawumi H., Babatunde A. et al. Fibrinolytic proteins of normal pregnancy and pre-eclamptic patients in North West Nigeria. African Health Sciences. 2018;18(3):576-83. https://doi.org/10.4314/ahs.v18i3.15.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. и др. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. М.: МИА, 2011. 1056 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Андреева М.Д. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией. Вопросы гинекологии. акушерства и перинатологии. 2013;12(6):63-73.
- Бышевский А.Ш., Полякова В.А., Рудзевич А.Ю. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной

- гипертензией и преэклампсией. Тромбоз, гемостаз и реология. 2010;(4):13-30.
- Zhu J., Zhang J., Jack N. M. et al. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2019;9(11):e032237. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032237.
- 9. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli J., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. Hum Reprod Update. 2016;22(4):497-515. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004.
- 10. Leaños-Miranda A., Méndez-Aguilar F., Ramírez-Valenzuela K.L. et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. Medicine. 2017;96(4):e6005. https://doi.org/10.1097/MD.000000000006005.
- 11. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С. и др. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(8):14-7.
- 12. Tannetta D.S., Hunt K., Jones C.I. et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from preeclampsia placentas differentially affect platelet function. PLoS One. 2015;10(11):e0142538. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142538.
- 13. Prochazkova J., Slavik L., Ulehlova J., Prochazka M. The role of tissue factor in normal pregnancy and in the development of preeclampsia: A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015;159(2):192-6. https://doi.org/10.5507/bp.2014.061.
- 14. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений.

почта: info@irbis-1.ru

ЭП.

эл. почта: info@irbis-1.ru.

Тел.: +7 (495) 649-54-95;

формацию о репринтах можно получить в редакции.

- Клинические рекомендации (Протокол). М., 2014. 34 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014. pdf. [Дата доступа: 15.07.2020].
- 15. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И. и др. Практическая коагулология. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2012. 192 с.
- 16. Erez O., Romero R., Vaisbuch E. et al. The pattern and magnitude of "in vivo thrombin generation" differ in women with preeclampsia and in those with
- SGA fetuses without preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(13):1671-80. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323327.
- 17. Lattova V., Prochazka M., Prochazková J. et al. Preeclampsia and thrombin generation test. Ceska Gynekol. 2013;78(5):466-72.
- 18. Запорожан В.Н., Тютрин И.И., Удут В.В. и др. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2014;(1):5-14.

References:

- 1. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (Treatment protocol). [Gipertenzionnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya)]. Moskva, 2016. 73 s. (In Russ.). Available at: http://www.uzo.kurgan-med.ru/files/downloads/3483.pdf. [Accessed: 15.07.2020].
- 2. Mayer-Pickel K., Kolovetsiou-Kreiner V., Stern C. et al. Effect of low-dose aspirin on soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sflt-1/plgf ratio) in pregnancies at high risk for the development of preeclampsia. J Clin Med. 2019;8(9):1429. https://doi.org/10.3390/jcm8091429.
- Nikolaeva N.G., Momot A.P., Serdyuk G.V. et al. APC-resistance associated with factor V Leiden gene mutation (genotype GA): clinical occurrence in pregnancy. [APS-rezistentnost', svyazannaya s mutaciej gena faktor V Lejden (genotip GA): klinicheskaya realizaciya pri beremennosti. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2018;(1):47-54. (In Russ.). https://doi.org/10.25555/THR.2018.1.0823.
- 4. Oladosu-olayiwola O., Olawumi H., Babatunde A. et al. Fibrinolytic proteins of normal pregnancy and pre-eclamptic patients in North West Nigeria. African Health Sciences. 2018;18(3):576-83. https://doi.org/10.4314/ahs.v18i3.15.
- 5. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Smirnova L.M. et al. Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: a guide for doctors. [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoj praktike: rukovodstvo dlya vrachej]. Moskva: MIA, 2011. 1056 s. (In Russ.).
- 6. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Andreeva M.D. The pathogenesis and prevention of complications of pregnancy conditioned by thrombotic microangiopathy. [Patogenez i profilaktika oslozhnenij beremennosti, obuslovlennyh tromboticheskoj mikroangiopatiej]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013;12(6):63-73. (In Russ.).
- 7. Byshevsky A.Sh., Polyakova V.A., Rudzevich A.Yu. Hemostasis in physiological pregnancy, pregnancy with arterial hypertension and preeclampsia. [Gemostaz pri fiziologicheskoi beremennosti. beremennosti s arterial'noj gipertenziej i preeklampsiej. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2010;(4):13-30. (In Russ.).
- 8. Zhu J., Zhang J., Jack N. M. et al. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2019;9(11):e032237. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032237.
- 9. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli J., Arlier S. et al. The role of decidual cells

- in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. Hum Reprod Update. 2016;22(4):497-515. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004.
- 10. Leaños-Miranda A., Méndez-Aguilar F., Ramírez-Valenzuela K.L. et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. Medicine. 2017;96(4):e6005. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006005.
- 11. Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Loginova N.S. et al. The placental growth factor and fms-similar tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia in dynamics of pregnancy. [Placentarny] faktor rosta i fms-podobnaya tirozinkinaza-1 kak markery preeklampsii v dinamike beremennosti]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013;(8):14-7. (In Russ.).
- 12. Tannetta D.S., Hunt K., Jones C.I. et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from preeclampsia placentas differentially affect platelet function. PLoS One. 2015;10(11):e0142538. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142538.
- 13. Prochazkova J., Slavik L., Ulehlova J., Prochazka M. The role of tissue factor in normal pregnancy and in the development of preeclampsia: A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015;159(2):192-6. https://doi.org/10.5507/bp.2014.061.
- 14. Prevention of venous thromboembolic complications. Clinical guidelines (Protocol). [Profilaktika venoznyh tromboembolicheskih oslozhnenij. Klinicheskie rekomendacii (Protokol)]. Moskva, 2014. 34 s. (In Russ.). Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf. [Accessed: 15.07.2020].
- 15. Panteleev M.A., Vasiliev S.A., Sinauridze E.I. et al. Practical coagulology. Ed. A.I. Vorobyov. [Prakticheskaya koagulologiya. Pod red. A.I. Vorob'eva]. Moskva: Prakticheskaya medicina, 2012. 192 s.
- 16. Erez O., Romero R., Vaisbuch E. et al. The pattern and magnitude of "in vivo thrombin generation" differ in women with preeclampsia and in those with SGA fetuses without preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(13):1671-80. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323327.
- 17. Lattova V., Prochazka M., Prochazková J. et al. Preeclampsia and thrombin generation test. Ceska Gynekol. 2013;78(5):466-72.
- 18. Zaporozhan V.N., Tyutrin I.I., Udut V.V. et al. RASC system in pregnant women with preeclampsia according to the "global test" of low-frequency piezothromboelastography. [Sostoyanie sistemy RASK u beremennyh s preeklampsiej po dannym «global'nogo testa» nizkochastotnoj p'ezotromboelastografii]. Klinichna anesteziologiya ta intensivna terapiya. 2014;(1):5–14.

Сведения об авторах:

Мустафин Ильшат Ганиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9683-3012.

Юпатов Евгений Юрьевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8945-8912. Scopus Author ID: 57201192778.

Курманбаев Тимур Ерланович – к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: timka_rus@ inbox.ru. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0644-5767.

Набиуллина Роза Муллаяновна - к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5942-5335. Тимошкова Юлия Леонидовна – к.м.н., старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6618-3482.

Акушерство, Гинекология и Репродукция

Шмидт Андрей Александрович – к.м.н., доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9848-4714.

Яковлев Никита Владимирович - к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог, АО «АВА-Казань», Казань, Россия. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6540-2970.

About the authors:

Ilshat G. Mustafin – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9683-3012.

Evgenii Yu. Yupatov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8945-8912. Scopus Author ID: 57201192778.

Timur E. Kurmanbaev – MD, PhD, Faculty Member, Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: timka_rus@ inbox.ru. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0644-5767.

Rosa M. Nabiullina – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5942-5335.

Yulia L. Timoshkova – MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6618-3482.

Andrey A. Smidt – MD, PhD, Associate Professor, Colonel of Medical Service, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. Colonel of the medical service. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9848-4714.

Nikita V. Yakovlev – MD, PhD, Associate Professor, Obstetrician-Gynecologist, AVA-Kazan JSC, Kazan, Russia. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6540-2970.