

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 2

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОК С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ

Буштырева И.О.¹, Кузнецова Н.Б.¹, Каплина А.А.², Ковалева А.В.³,
Дмитриева М.П.³, Бордаева О.Ю.³, Купряева М.С.³

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия

³ ГБУ РО «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель – оценка гемостатических параметров у беременных с ретрохориальной гематомой (РХГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 153 беременных в 1-м триместре, в группу I вошли 90 женщин с РХГ, в группу II – 63 условно здоровых беременных. **Результаты.** Выявлено, что у беременных с РХГ показатели растворимого фибрин мономерного комплекса (РФМК) и Д-димера были повышены по отношению к таковым у беременных II группы ($p < 0,001$). **Заключение.** Повышенные значения РФМК и Д-димера с большой долей вероятности являются предикторами образования ретрохориальной гематомы и имеют значение для ее доклинической диагностики.

Ключевые слова

Ретрохориальная гематома, РХГ, РФМК, ранние сроки гестации, гемостаз.

Статья поступила: 26.02.2016 г.; в доработанном виде: 22.03.2016 г.; принята к печати: 17.06.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Каплина А.А., Ковалева А.В., Дмитриева М.П., Бордаева О.Ю., Купряева М.С. Гемостаз у пациенток с ретрохориальной гематомой. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 2: 16-22.

HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HEMATOMA RETROCHORIAL

Bushtyрева I.O.¹, Kuznetsova N.B.¹, Caplina A.A.², Kovaleva A.V.³, Dmitrieva M.P.³, Bordaeva O.Y.³, Kupryaeva M.S.³

¹ Rostov-on-Don State Medical University of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

² Rostov Regional Hospital "Rostov Regional Hospital", Rostov-on-Don

³ State Budget Establishment of Rostov Region "Perinatal Centre", Rostov-on-Don

Summary

The aim of this study is assessment of hemostatic parameters in pregnant women with retrochorial hematoma (RCH). **Materials and Methods.** The study involved 153 pregnant women during the first trimester. The first group comprised 90 patients with RCH, and the second group is the control group, comprised 63 pregnant women with normal pregnancy. **Results.** The research results show, that soluble fibrin monomer complex (SFMS) and D-dimer indicators of pregnant women with RCH were higher in comparison with data of the second group ($p < 0,001$). **Conclusion.** Higher values of SFMC and D-dimer tend to be high probability predictors of retrochorial hematoma and have a great meaning for preclinical diagnosis of retrochorial hematoma.

Key words

Retrochorial hematoma, RCH, SFMC, D-dimer, early pregnancy, hemostasis.

Received: 26.02.2016; **in the revised form:** 22.03.2016; **accepted:** 17.06.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B., Caplina A.A., Kovaleva A.V., Dmitrieva M.P., Bordaeva O.Y., Kupryaeva M.S. Hemostasis in patients with hematoma retrochorial. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 2: 16-22 (in Russian).

Corresponding author

Address: Nakhichevanskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

E-mail address: lauranb@inbox.ru (Кузнецова Н.Б.).

Введение

Беременность является особым состоянием организма, для которого активация свертывающей системы является не патологией, а адаптацией к нарастающим нагрузкам на все органы и системы, в т.ч. гемодинамическим и гемостазиологическим.

Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови [9].

При этом в ранние сроки гестации у здоровых женщин состояние системы гемостаза в сосудистотромбоцитарном звене характеризуется физиологическими гиперагрегационными изменениями, а показатели коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического звеньев не выходят за пределы референтных значений [3,18].

При любом стрессовом воздействии адекватно реагирующая система гемостаза отвечает точно сбалансированным взаимодействием тромбоцитов, сосудистой стенки, свертывающей и противосвертывающей систем, фибринолиза [6,8].

В связи с этим понятен интерес акушеров-гинекологов к гемостазиологическому гомеостазу в случаях развития гестационных осложнений, особенно если речь идет о геморрагических или тромбофилических осложнениях.

Известно, что нарушения в системе гемостаза могут вызвать ряд гестационных осложнений, но также правомочно утверждение, что некоторые изменения гемостаза будут обусловлены именно развившимися осложнениями беременности [10,11,12].

Отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы является одним из ранних и частых

осложнений гестации, которое, по сути, является геморрагическим осложнением, а по патогенезу может быть результатом врожденной или приобретенной тромбофилии.

Как же рассматривать изменения параметров гемостаза, которые мы видим у беременных с отслойкой хориона – как проявление врожденных коагулопатий или как реакцию на стресс? Разобраться в простой в теории, но сложной на практике системе РАСК (регуляции агрегатного состояния крови) – сложная задача, требующая углубленных знаний врача акушера-гинеколога в системе гемостаза, особенно в контексте тех осложнений беременности, при которых тромбоцитические и геморрагические компоненты – важное звено в патогенезе их развития. Именно этим обусловлена актуальность изучения гемостазиологического гомеостаза во время беременности.

Цель исследования – оценить гемостатические параметры у беременных с ретрохориальной гематомой.

Критерием включения в исследование явилось наличие ретрохориальной гематомы, по данным УЗИ, в сроки беременности 6-12 нед. и наличие жизнеспособного эмбриона при первичном УЗ-исследовании.

Критерием исключения из исследования явилась беременность, наступившая после ВРТ, многоплодная беременность.

Материалы и методы

Исследование проведено в Государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Перинатальный центр» (ГБУ РО «ПЦ») за период с 1 января 2013 г. по 1 января 2015 г. В основную группу включено 90 беременных с ретрохориальной гематомой в сроке от 6 до 12 нед. (группа I). Группу контроля (II группа) составили 63 условно здоровых беременных (без ретрохориальной гематомы). Ультразвуковые исследования были выполнены в поликлиническом отделении

ГБУ РО «ПЦ» на аппарате Philips HD 11 (Philips, Нидерланды). При ультразвуковом исследовании оценивали копчико-теменной размер, частоту сердцебиений, желточный мешок, его средне-внутренний диаметр, локализацию хориона, его расположение, структуру, особенности строения стенок матки и придатков матки, прицельно оценивали размер, объем ретрохориальной гематомы, ее локализацию, стадию развития.

Гематологическое исследование выполнено в клинико-диагностической лаборатории ГБУ РО «ПЦ».

Все исследования параметров гемостаза выполняли на автоматическом анализаторе Sysmex-1500. Для определения параметров гемостаза использовали следующие реагенты: для постановки реакции на предмет выявления параметров ПВ (ПТИ), МНО, фибриногена факторов II, V, VII, X применялся Тромборель С – человеческий тромбопластин 10×10 мл/1000 тестов. Состав: человеческий плацентарный тромбопластин, хлорид кальция, стабилизаторы; консерванты: 5-хлор-2-метил-4-изотиазол-3-он и 2-метил-4-изотиазол-3-он (max. 20 мг/л). При определении АЧТВ применялся Патромтин SL 10×5,0 мл/1000 тестов. Состав: гранулы двуокиси кремния, растительные фосфолипиды, хлорид натрия (2,4 г/л), Нерес (14,3 г/л), рН 7,6; консервант: азид натрия (<1 г/л). Для определения параметров тромбинового времени, помимо Тромбореля использовали также Тест тромбин (Siemens, Германия) – реагент, содержащий 10×5 мл тромбина, 1×55 мл буфера 500 тестов. Для исследования уровня фибриногена применялся Мультифибрен "U" (бычий) 10×5,0 мл/400 тестов. Состав: телячий сывороточный тромбин (50 МЕ/мл), пептид, замедляющий агрегацию

фибрина (гли-про-арг-про-ала-амид, 0,15 г/л), хлорид кальция (1,5 г/л), гексадиметрин бромид (15 мг/л), полиэтиленгликоль 6000 (0,8 г/л), хлорид натрия (6,4 г/л), Трис (50 ммоль/л), бычий альбумин (10 г/л); консервант – азид натрия (<1 г/л). АЧТВ дополнительно определяли с использованием реагента Берихром Анти тромбин-III (Siemens, Германия). В составе набора 6×5 мл тромбин бычий, 3×3 мл субстрат, 1×30 мл буфер. При определении РФМК применялся РФМК-тест, выполняющий выявление растворимых фибрин мономерных комплексов РФМК в плазме крови (фенантролиновый тест) в комплекте – контрольные плазмы, планшетный вариант №007. Для исследования уровня Д-димера пациенток использовали набор Иннованс Д-Димер (Innovance D-Dimer, Siemens, Германия), который предназначен для количественного определения продукта разложения фибрина (Д-димера) в плазме крови человека при помощи анализаторов коагуляции.

Для сравнения групп пациентов по количественным или порядковым показателям использовались U-критерий Манна-Уитни (далее M-U) и критерий χ^2 Пирсона. Межгрупповые различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Для определения параметров многофакторной модели строились парные регрессии. Качество статистически значимых моделей определялось на основе анализа ROC кривой.

Результаты

Средний возраст беременных основной группы составил $29,7 \pm 4,3$ лет, контрольной группы – $29,4 \pm 5,4$ лет, группы сопоставимы по возрасту (см. рис. 1, 2). Соматический статус у пациенток в I и II группе не

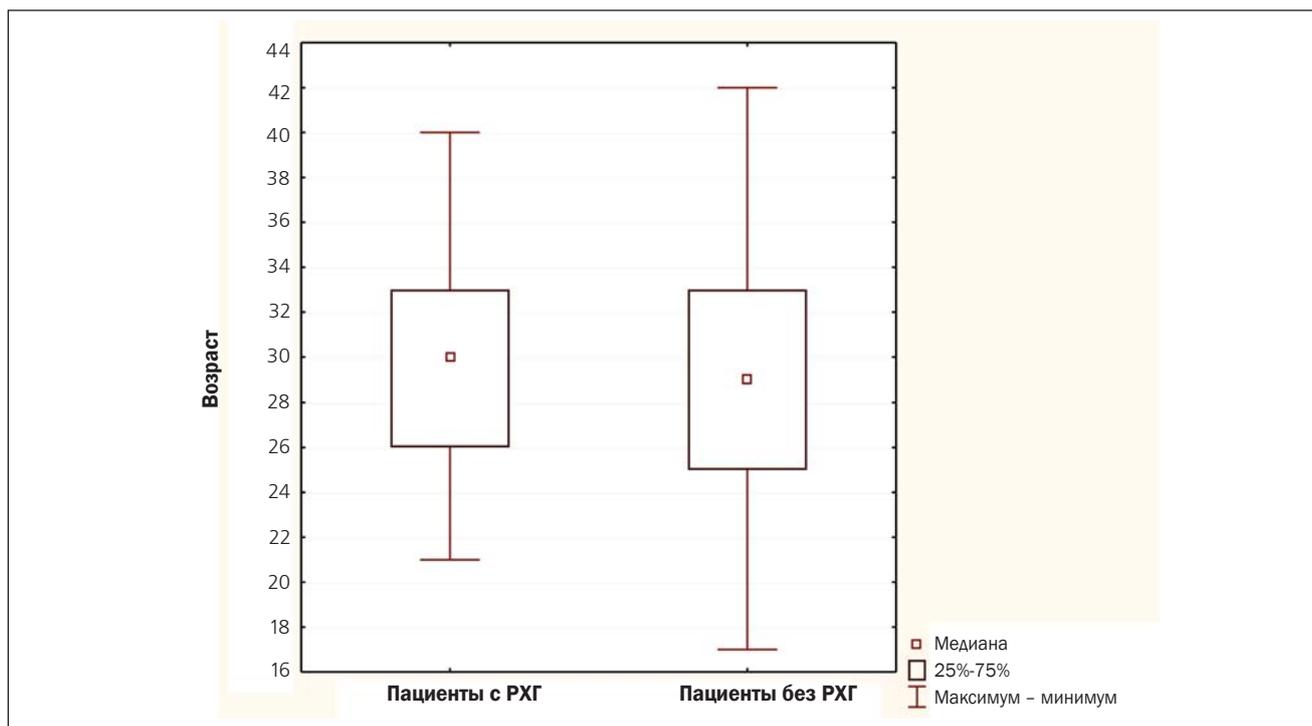


Рисунок 1. Диаграмма размаха для возраста у беременных с ретрохориальной гематомой и в контрольной группе.

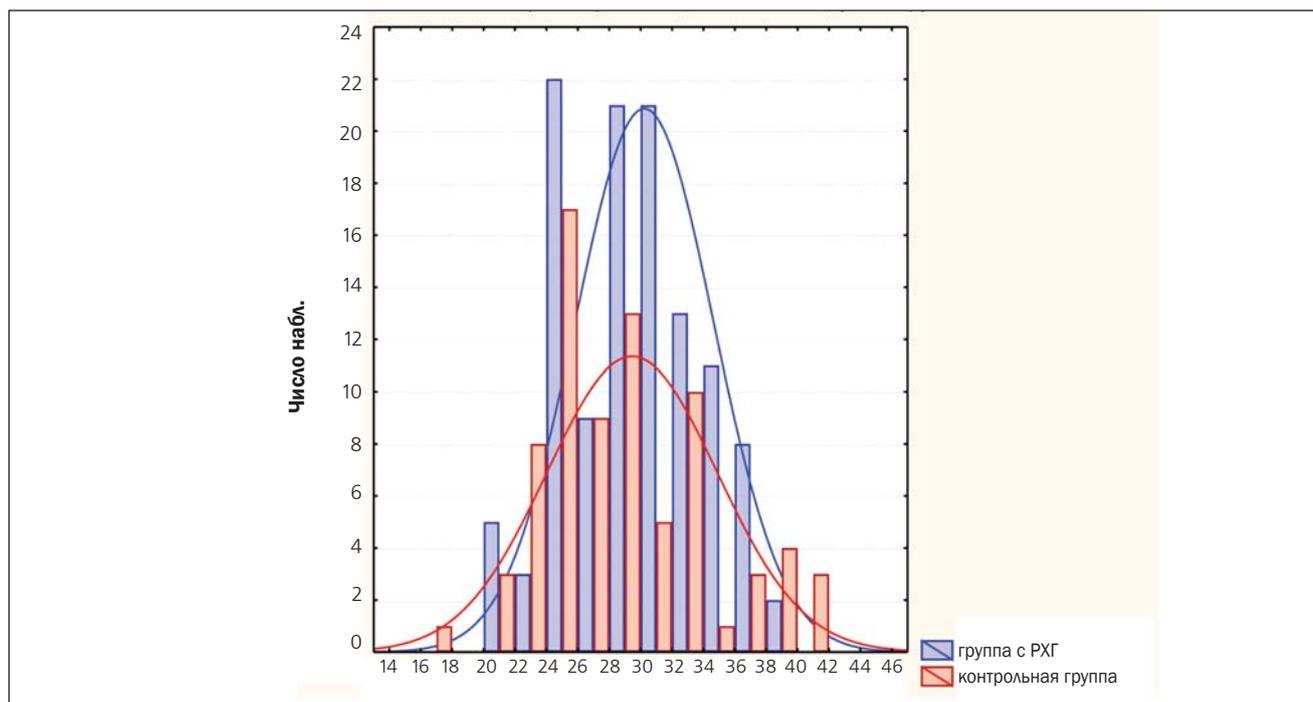


Рисунок 2. Диаграмма возраста у беременных с ретрохориальной гематомой и в контрольной группе.

различался, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, хронический панкреатит, артериальная гипертензия, хронический тонзиллит были отмечены в равном проценте случаев.

КТР у пациенток с РХГ, по данным ультразвукового исследования, составил $14,1 \pm 10,2$ мм, в группе контроля – $11,1 \pm 5,9$ мм (NS). Отставание КТР от срока беременности более 7 дней у пациенток с РХГ отмечено у 26 (29%) беременных, в то время как в контрольной группе этот признак не встречался ($p < 0,001$). Средне-внутренний диаметр желточного мешка у женщин в группе с РХГ составил $4,1 \pm 0,96$, а в группе контроля – $4,6 \pm 0,78$ ($p < 0,05$). Объем гематомы, являющийся одним из ключевых характеристик, с которым большинство авторов связывают прогноз беременности, в нашем исследовании составил $0,027$ – $3,68$ см³, медиана (Me) – $0,605$ см³, интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) – от $0,225$ до $1,254$ см³ у пациенток I группы. Время образования РХГ оценивали по эхографическим признакам организации гематомы, у 19 (21%) отмечены не организованные гематомы, у 30 (33%) – с признаками организации, у 46% – организованные гематомы.

Для полноценного анализа клинической ситуации мы изучили и сравнили показатели гемостазиограммы беременных с ретрохориальной гематомой (I группа) и условно здоровых (II группа), выполненные в первом триместре. Тромбиновое время, МНО, АЧТВ и фибриноген не имели достоверно значимых различий у пациенток исследуемых групп. Однако обращает на себя внимание достоверно значимая разница между уровнями РФМК и Д-димера у беременных I и II групп (см. табл. 1).

Концентрация фибриногена плазмы в норме начинает повышаться с 12-й недели гестации и увеличивается к родам на 80% с его постепенным снижением к 5-му дню [4]. Параллельно повышению концентрации фибриногена и активности внешнего пути коагуляции во II и III триместрах беременности повышается и активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в укорочении параметров активированного времени рекальцификации и активированного парциального тромбопластинового времени, что, возможно, связано с ростом активности XII, XI, IX, VIII и X факторов, участвующих в образовании фактора Ха по внутреннему пути [1,4,16,15]. Результаты нашего исследования, выявившие отсутствие достоверной разницы в показателях фибриногена у беременных с ретрохориальной гематомой и без гематомы, могут свидетельствовать о сохранившейся компенсации для I фактора свертывания в случаях развития геморрагического осложнения в виде отслойки хориона в I триместре (см. табл. 1).

Информативным критерием процесса фибринолиза является концентрация Д-димера. Клиническое значение определения Д-димера достаточно велико. Вместе с тем, несмотря на все более частое использование, нередко анализ назначается «вслепую», а его результаты трактуются не совсем адекватно. Таким образом, вопросы использования Д-димера в клинической практике, особенностей интерпретации результатов теста и его клинического применения остаются актуальными [5,7,14].

Доказано, что значительное (в 5-10 раз) повышение уровня Д-димера наблюдается у женщин с патологически протекающими беременностью и родами

| Показатель | Основная группа N=90 | Контрольная группа N=63 | p-value (Mann-Whitney) |
|--|------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | I | II | |
| Фибриноген, г/л | 3,24±0,74 (1,6-5,7) | 3,14±0,8 (2,1-5,2) | >0,05 |
| Тромбиновое время (ТВ), с | 19,05±1,58 (14,5-22,8) | 18,86±1,3 (14,0-22,4) | >0,05 |
| Международное нормализованное отношение (МНО), % | 1,0±0,098 (0,81-1,39) | 0,99±0,06 (0,88-1,24) | >0,05 |
| Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с | 31,2±4,1 (22,6-51,9) | 31,2±3,7 (25,0-43,0) | >0,05 |
| Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг % | 4,1±1,39 (3,0-11,0) | 3,3±0,59 (2,0-4,5) | 0,000003 |
| Д-димер, нг/мл | 533,0±226,6 (195,0-960,0) | 360,5±179,0 (92,0-753,0) | 0,000038 |

Таблица 1. Показатели гемостаза у пациенток клинических групп.

(привычное невынашивание, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты), в основе которых могут лежать механизмы повышенного фибринообразования [3,10,15,17].

Результаты нашего исследования показывают, что такое осложнение ранних сроков, как отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы, сопровождается повышением Д-димера (см. табл.1), 533,0±226,6 (195,0-960,0) нг/мл у беременных с ретрохориальной гематомой и 360,5±179,0 (92,0-753,0) нг/мл у беременных в контрольной группе (p=0,000038). Это может свидетельствовать об активации фибринолиза в ответ на активацию фибринообразования.

Маркером тромбинемии, наряду с Д-димером, является РФМК. Повышенный уровень тромбообразования нарушает процесс формирования и дальнейшего функционирования плаценты, что клинически проявляется невынашиванием беременности, преэклампсией,

преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, синдромом задержки развития и гипоксией плода [2,3,13]. Средний уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов у беременных с ретрохориальной гематомой составил 4,1(3,0-11,0) мг%, что больше допустимого предела и превышает аналогичные значения в контрольной группе – 3,3 (2,0-4,5) мг% в 1,2 раза (p=0,000003) (см. табл. 1).

С помощью регрессионного анализа было обнаружено наличие связи между повышенными значениями РФМК и Д-димера и образованием ретрохориальной гематомы (p=0,000084 и p=0,003948 соответственно), при этом полученная регрессионная модель (см. рис. 3, 4) достаточно адекватно описывает эту взаимосвязь (показатели AUC ROC-кривой для РФМК и Д-димера соответственно равны 0,7435 и 0,6254 – хорошее и среднее качество модели). Полученные результаты позволяют нам говорить о том, что повы-

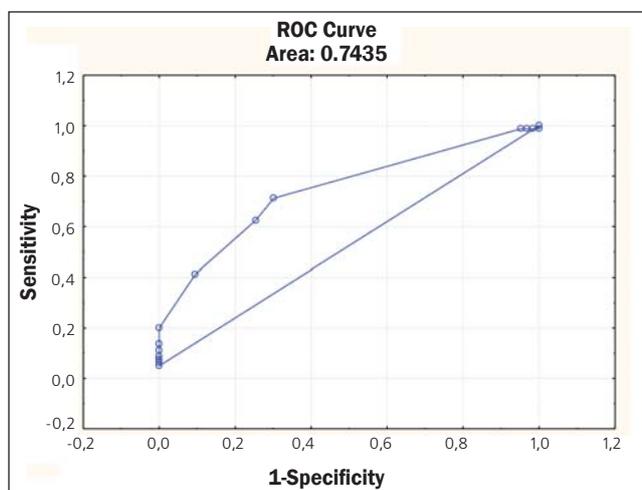


Рисунок 3. ROC-кривая регрессионной модели взаимосвязи значений РФМК и образования ретрохориальной гематомы (показатель AUC=0,7435 – хорошее качество модели).

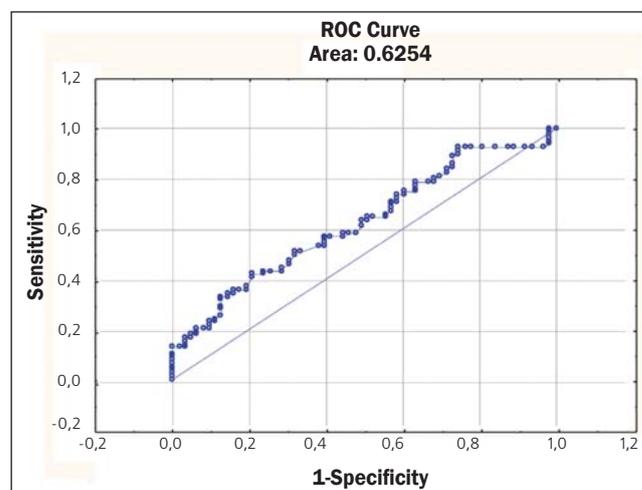


Рисунок 4. ROC-кривая регрессионной модели взаимосвязи значений Д-димера и образования ретрохориальной гематомы (показатель AUC=0,6254 – среднее качество модели).

шенные значения РФМК и Д-димера с большой долей вероятности являются предикторами образования ретрохориальной гематомы и имеют большое значение для доклинической диагностики ретрохориальной гематомы.

Полученные в проведенном нами исследовании данные свидетельствуют об аномальной активации системы гемостаза (в частности, этапа фибринолиза) у женщин с РХГ с повышением риска внутрисосудистого тромбообразования. Основываясь на анализе полученных данных, можно сделать вывод о нарушении плазменно-коагуляционного гемостаза как о следствии, а не о причине гестационной патологии. Несмотря на малый срок гестации, и, казалось бы, минимальные локальные изменения – участок отслойки хориона с формированием ретрохориальной гематомы объемом 0,027-3,68 см³, это геморрагическое осложнение отражается на системном гемостазе повышением коагуляционного потенциала. В свою очередь, нарастающие изменения гемостаза приводят к прогрессированию гестационной патоло-

гии (в данном случае РХГ). Таким образом, возникает «патологическое кольцо»: аномальная активация фибринолиза – формирование РХГ – активация плазменного гемостаза – дальнейшее усиление фибринолиза – прогрессивное увеличение РХГ.

Заключение

Беременность является особым состоянием организма, для которого активация свертывающей системы является не патологией, а адаптацией к нарастающим нагрузкам на все органы и системы. Аномальная активация фибринолиза может являться как причиной, так и следствием образования РХГ за счет вторичной активации плазменно-коагуляционного звена гемостаза. Плазменно-коагуляционный гемостаз на начальных этапах формирования РХГ не страдает. Повышенные значения РФМК и Д-димера с большой долей вероятности являются предикторами образования ретрохориальной гематомы и имеют большое значение для доклинической диагностики ретрохориальной гематомы.

Литература:

1. Баркаган З.С. Уроки ДВС-синдрома: основные закономерности патогенеза, развития ведущих субсиндромов и обоснование однонаправленной контролируемой терапии. Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: Труды проблемной комиссии при межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. Барнаул. 2000: 143-147.
2. 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; 3 (58):22-29.
3. 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; 3 (58): 22-29.
4. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Цатурян Е.О. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(3): 720-723.
5. Герасименко В.А., Оганесян Н.А. Оценка концентрации Д-димера в клинико-

- лабораторной практике. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2011: 75-77.
6. Епимахов Н.Г. Состояние системы гемостаза у женщин в условиях операционного стресса. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Архангельск. 2003. 16 с.
7. Ефремов А.П. Самсонова Е.Н., Пустоветова М.Г., Сафронов И.Д. Патология системы гемостаза. Новосибирск. 2011; 6-7.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М. 2006. 442 с.
9. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. К вопросу о ДВС-синдроме: новое о старом. Практическая медицина. 2010; 4 (43): 25-37.
10. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. М. 2011; 1056 с.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Андреева М.Д. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (6): 63-73.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Мищенко А.Л. Нарушения гемостаза

- и массивные послеродовые кровотечения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (2): 17-26.
13. Chunilal S.D., Bates S.M. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101: 428-438.
14. Klajnbard A., Szecsi P.B., Colov N.P., et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *ClinChem Lab Med*. 2010; 48: 237-248.
15. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. *Hemostasis and Thrombosis. Clinical Chemistry*. 2005; 51 (5): 825-829.
16. Liu X.H., Jiang Y.M., Shi H., Yue X.A., Wang Y.F., Yang H. Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2009 Jun; 105 (3): 240-243.
17. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2: 1202-4.
18. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 103.4: 718-727.

References:

1. Barkagan Z.S. Lessons DIC: the basic laws of the pathogenesis, development and justification of the leading subsyndromov unidirectional controlled therapy. *Problems of physiology and pathology of hemostasis:*

Proceedings of the Problem Commission at Interdepartmental Scientific Council on Hematology and Blood Transfusion Medical Sciences. [Uroki DVS-sindroma: osnovnye zakonomernosti patogeneza, razvitiya vedushchikh subsindromov i obosnovanie odnonapravlenno i kontroliruemoi terapii.

Problemy fiziologii i patologii sistemy gemostaza: Trudy problemnoi komissii pri mezhdovomstvennom nauchnom sovete po gematologii i itransfuziologii RAMN. Barnaul. 2000: 143-147.

2. Bitsadze V.O. Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A.,

- Yashenina E.V. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 3 (58): 22-29.
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 3 (58): 22-29.
 - Bondar' T.P., Muratova A.Yu., Tsaturyan E.O. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2012; 8 (3): 720-723.
 - Gerasimenko V.A., Oganesyana N.A. *Spravochnik zaveduyushchego kliniko-dagnosticheskoi laboratorii*. 2011: 75-77.
 - Epimakhov N.G. The hemostatic system in women in operational stress. Phd. Diss. [Sostoyaniyesistemygemostaza u zhenshchin v usloviyakhoperatsionnogostressa. Avtoref.dis. ... kand.med. nauk]. Arkhangel'sk. 2003. 16 s.
 - Efremov A.P., Samsonova E.N., Pustovetova M.G., Safronov I.D. Pathology of hemostasis [Patologiya sistemy gemostaza]. Novosibirsk. 2011; 6-7.
 - Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Systemic inflammatory response syndrome in obstetrics [Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve]. Moscow. 2006. 442 s.
 - Makatsariya A.D., Panfilova O.Yu. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 4 (43): 25-37.
 - Makatsariya A.D. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei]. Moscow. 2011; 1056 s.
 - Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Andreeva M.D. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12 (6): 63-73.
 - Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Mishchenko A.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 8 (2): 17-26.
 - Chunilal S.D., Bates S.M. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101: 428-438.
 - Klajnbar A., Szecsi P.B., Colov N.P., et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48: 237-248.
 - Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. Hemostasis and Thrombosis. *Clinical Chemistry*. 2005; 51 (5): 825-829.
 - Liu X.H., Jiang Y.M., Shi H., Yue X.A., Wang Y.F., Yang H. Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2009 Jun; 105 (3): 240-243.
 - Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2: 1202-4.
 - Szecs P.B., Jørgensen M., Klajnbar A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 103.4: 718-727.

Сведения об авторах:

Буштырева Ирина Олеговна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии №4. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: kio4@mail.ru

Кузнецова Наталья Борисовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии №4. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия. E-mail: lauranb@inbox.ru

Каплина Анна Анатольевна, врач гематолог. ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Адрес: ул. Благодатная, 170, Ростов-на-Дону, 344085, Россия. E-mail: kaplina.a@gmail.com

Ковалева Анна Владимировна – врач акушер-гинеколог. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: kovaleva-kav11@yandex.ru

Дмитриева Мария Петровна, врач акушер-гинеколог. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: dr.dmitriev@inbox.ru

Бордаева Оксана Юрьевна, заведующая лабораторией. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: bordaeva@mail.ru

Купряева Мария Сергеевна, врач клинической лаборатории. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Перинатальный центр». Адрес: ул. Бодрая, 90, Ростов-на-Дону 344068, Россия. E-mail: mganaga@yandex.ru

About the authors:

Bushtyryeva Irina Olegovna – MD, Professor, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction №4 of Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: Nakhichevanskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kio4@mail.ru.

Kuznetsova Natalia Borisovna – PhD, the associate professor of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction №4, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: Nakhichevanskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lauranb@inbox.ru

Kaplina Anna Anatolievna, the hematologist. State Budget Establishment of Rostov Region «Rostov Regional Hospital». Address: Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia. E-mail: kaplina.a@gmail.com

Kovaleva Anna Vladimirovna – the obstetrician-gynecologist. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kovaleva-kav11@yandex.ru

Dmitrieva Mariya Petrovna – the obstetrician-gynecologist. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr.dmitriev@inbox.ru

Bordaeva Oksana Yurevna – the Head of the Laboratory. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: bordaeva@mail.ru

Kupryaeva Mariya Sergeevna – the physician clinical laboratory. State Budget Establishment of Rostov Region «Perinatal Centre». Address: Bodraya str., 90, 344068, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mganaga@yandex.ru