

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Садов Р.И., Панова И.А., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ И ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава РФ, 153045, г. Иваново, Россия

Данная работа посвящена изучению гемостаза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности. Обследовано 165 женщин в сроке 26–41 недель беременности. Из них 22 женщины с умеренной преэклампсией, 31 с тяжелой преэклампсией, 45 женщин с хронической артериальной гипертензией, 20 женщин с преэклампсией, развившейся на фоне хронической артериальной гипертензии, 47 женщин без гипертензивных расстройств (группа контроля). Оценка состояния системы гемостаза осуществлялась по результатам тромбоэластографии, индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином в дозе 1,25 и 2,5 мкг/мл и коллагеном в дозе 20 мг/мл, секреции тромбоцитами АТФ и средней концентрации компонентов тромбоцитов. Тромбоэластография выполнена на тромбоэластографе TEG® 5000 (Haemoscope Corporation, USA). Исследование агрегации тромбоцитов и секреции тромбоцитами АТФ выполнено на автоматическом агрегометре CHRONO-LOG® Model 700 (USA). Уровень средней концентрации компонентов тромбоцитов определялся на автоматическом гематологическом анализаторе SIEMENS ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Результаты исследования параметров тромбоэластограммы показали снижение активности плазменного звена гемостаза во всех группах женщин с гипертензивными расстройствами. У женщин с умеренной преэклампсией и хронической артериальной гипертензией функциональная активность тромбоцитов не изменялась по сравнению с контрольной группой. При тяжелой преэклампсии выявлено нарушение процесса дегрануляции плотных гранул тромбоцитов и снижение их агрегационной способности. У женщин с преэклампсией, возникшей на фоне хронической артериальной гипертензии, отмечено снижение индуцированной адреналином агрегации тромбоцитов. Изучение параметров тромбоэластографии (R, K, угол α , TMA, Cl, LY30) может быть полезно для дифференциальной диагностики тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии. Результаты исследования позволили сделать вывод о целесообразности использования низких доз АДФ и адреналина в качестве индукторов агрегации тромбоцитов с учетом их гранулоцитарности и способности к секреции АТФ.

Ключевые слова: беременность; преэклампсия; артериальная гипертензия; гемостаз; агрегация тромбоцитов; средняя концентрация компонентов тромбоцитов; секреция АТФ; тромбоэластография.

Для цитирования: Садов Р.И., Панова И.А., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М. Изменения показателей тромбоэластографии и функции тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (5): 281-288

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288>

Sadov R.I., Panova I.A., Nazarov S.B., Kuzmenko G. N., Klycheva M.M.

CHANGES IN THE INDICATORS OF THROMBOELASTOGRAPHY AND PLATELET FUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH VARIOUS FORMS OF HYPERTENSIVE DISORDERS IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov, 153045, Ivanovo, Russian Federation

The aim of this research is the study of haemostasis of pregnant women suffering from various forms of hypertensive disorders in their III trimester of pregnancy. 165 women at 26–41 weeks of pregnancy were examined: 22 women had moderate preeclampsia, 31 had severe preeclampsia, 45 women suffered from chronic hypertension, 20 women have developed preeclampsia on the background of chronic hypertension and 47 women had no hypertensive disorders (control group). The hemostasis system has been assessed using the results of the following investigations: thromboelastography, induced platelet aggregation with ADP and adrenaline at a dosage of 1.25 and 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively and collagen at a dosage of 20 mg/ml , platelet ATP secretion and the average concentration of platelet components. Thromboelastography has been performed using TEG® 5000 thromboelastograph (Haemoscope Corporation, USA). The study of platelet aggregation and platelet ATP secretion has been performed at automatic aggregometer CHRONO-LOG® Model 700 (USA). The mean platelet component concentration has been measured using SIEMENS ADVIA 2120i automated hematology analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Thromboelastogram analysis showed a decrease in the plasma hemostasis activity in all groups of women with hypertensive disorders. The functional activity of platelets of women with moderate preeclampsia and chronic arterial hypertension did not change in comparison with the control group. The disorder of dense platelet granules degranulation and decrease in their aggregation ability have been detected in a cohort with severe preeclampsia. The decrease in adrenaline induced platelet aggregation has been noted in the group of women suffering from preeclampsia on the background of chronic arterial hypertension. Thromboelastography analysis (R, K,

Для корреспонденции: Садов Руслан Игоревич, аспирант каф. акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии; e-mail: mail4Ruslan@mail.ru

angle α , TMA, CI, LY30) may be useful for the differential diagnosis of severe preeclampsia and chronic arterial hypertension. The results of the study led to the conclusion that it is advisable to use low doses of ADP and adrenaline as inducers of platelet aggregation, considering their granulocyticity and the ability to secrete ATP.

Key words: pregnancy; preeclampsia; arterial hypertension; hemostasis; platelet aggregation; mean platelet component concentration; ATP secretion; thromboelastography.

For citation: Sadov R.I., Panova I.A., Nazarov S.B., Kuzmenko G. N., Klycheva M.M. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (5): 281-288. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288>

For correspondence: Sadov R.I., postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology, neonatology, anesthesiology and resuscitation; e-mail: mail4Ruslan@mail.ru

Information about authors:

Sadov R.I., orcid.org/0000-0002-8776-7743

Panova I.A., orcid.org/0000-0002-0828-6547

Nazarov S.B., orcid.org/0000-0003-1545-7655

Kuzmenko G.N., orcid.org/0000-0001-5772-9271

Klycheva M.M., orcid.org/0000-0002-1725-8505

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 31.01.2020
Accepted 20.02.2020

Актуальность. Несмотря на положительную динамику в вопросах снижения показателей материнской и детской смертности за последние годы по данным Всемирной организации здравоохранения частота предотвратимых материнских потерь во время беременности, родов и послеродового периода по наиболее распространенным причинам – кровотечениям, сепсису и артериальной гипертензии в 2015 году составила 52%. [1]. Огромный вклад этих патологических состояний в структуру материнских потерь определяет основные направления для детального изучения этиопатогенеза этих состояний и совершенствования профилактических мер и лечения беременных женщин.

В развитых странах частота встречаемости повышенного артериального давления во время беременности составляет от 8 до 22% [2, 3], в России, по данным разных авторов, от 6,9 до 29% [4, 5]. Преэклампсия (ПЭ) осложняет от 2 до 8% всех беременностей [6], хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) около 5% [7]. У 16-78% женщин с ХАГ происходит присоединение ПЭ [8, 9].

Преэклампсия – одна из “загадок беременности”. На сегодняшний день нет единого мнения в отношении этиопатогенетических механизмов развития этого грозного состояния, что осложняет выбор превентивной, патогенетической и симптоматической терапии. Однако, благодаря многочисленным исследованиям в этой области, все же удалось выявить некоторые “обязательные” звенья патогенеза ПЭ. По результатам большого количества научных работ доказано, что центральным звеном патогенеза ПЭ является эндотелиальная дисфункция [10–12]. При хронической артериальной гипертензии так же отмечается вовлечение эндотелия в патологический процесс, о чем свидетельствует повышенный интерес к проблеме врачей и ученых кардиологического профиля [13, 14]. При гипертензивных нарушениях во время бе-

ременности отмечается не только повреждение внутренней выстилки сосудов, но и мембран форменных элементов крови, в частности тромбоцитов – клеток, играющих большую роль в процессах гемокоагуляции [15, 16]. Нарушения в процессах свертывания крови способны приводить к тяжелым осложнениям: ДВС – синдрому, кровотечениям, тромбозам [17–19]. Вопросам гемостаза при нормально протекающей беременности и осложненной гипертензивным расстройством уделяется пристальное внимание. На сегодняшний день немало исследований посвящено изучению параметров системы гемостаза у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств, однако, полученные результаты были нередко противоречивы [20–22]. Изменения параметров гемостаза при ПЭ, развившейся на фоне уже имеющейся гипертонической болезни и референсные диапазоны значений некоторых параметров гемостаза в III триместре при нормально протекающей беременности до сих пор не определены.

В настоящее время доступность различных методов оценки нарушений свертывания крови и разнообразие современных приборов позволяет дополнить имеющиеся представления об изменениях в системе гемостаза у женщин с физиологической и осложненной беременностью, при этом предпочтение отдается менее трудоемким и доступным методам.

Целью исследования явилось изучение состояния плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза у женщин в III триместре беременности с различными формами гипертензивных расстройств на основании показателей тромбоэластографии, агрегации тромбоцитов, секреции тромбоцитами АТФ и тромбоцитограмм.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава РФ в лаборатории клинической

биохимии и генетики. В исследование вошло 165 женщин при беременности 26-41 недель. 1-ю группу составили 22 женщины с умеренной ПЭ (код по МКБ-Х О14.0), 2-ю – 31 женщина с тяжелой ПЭ (код по МКБ-Х О14.1), в 3-ю вошли 45 женщин с ХАГ (код по МКБ-Х О10.0), 4-я группа состояла из 20 женщин с ХАГ, осложнившейся присоединением ПЭ (код по МКБ-Х О10.0). Группу контроля составили 47 женщин без гипертензивных расстройств. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Локальный этический комитет одобрил проведение данного исследования (протокол заседания № 3 от 27.11.2017 г.). Критерии исключения: прием нестероидных противовоспалительных препаратов, дезагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов фибринолиза в последние 2 нед до забора крови; вторичная артериальная гипертензия (код по МКБ-Х О10.1, О10.2, О10.3, О10.4, О10.9); острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; врожденные и приобретенные пороки сердца и магистральных сосудов. Диагностика различных нозологических форм гипертензивных расстройств при беременности проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016).

Исследование показателей гемостаза осуществлялось методом тромбоэластографии на автоматическом тромбоэластографе TEG® 5000 (Haemoscore Corporation, USA) и автоматическом агрегометре CHRONO-LOG® Model 700 (USA). Материалом для исследования послужила периферическая венозная кровь. Взятие крови для всех исследований производили из локтевой вены утром натощак до начала терапии. Для тромбоэластографии взятие крови осуществляли в пробирки с 3,2 % раствором цитратом натрия AQUISEL 9NC / CITRATE 3Na в объеме 1 мл, рекальцификация цельной крови производилась путем добавления 20 мкл 0,2 М раствора хлорида кальция к 340 мкл цитратной крови, далее исследование проводилось согласно инструкции к прибору.

Тромбоэластограмма (ТЭГ) оценивалась по параметрам, характеризующим процесс образования и лизиса сгустка. Параметр R (мин) отражает время от момента начала пробы до образования первых нитей фибрина и характеризует фазу инициации свертывания крови, соответствует прямой от начала записи до расширения ветвей ТЭГ на 1 мм. К (мин) – время достижения фиксированного уровня прочности сгустка, соответствует отрезку от момента расширения в 1 мм до амплитуды в 20 мм. α (°) – угол, построенный по касательной к ветвям расширения из точки начала образования сгустка, характеризует скорость роста фибриновой сети и фазу распространения коагуляции. Показатель характеризует динамику процесса фибринообразования и уровень фибриногена. МА (мм) – максимальная амплитуда, отражает максимальную прочность сгустка, обусловлена количеством и функциональными свойствами тромбоцитов и количеством фибриногена; соответствует макси-

альному расхождению ветвей тромбоэластограммы. ТМА (мин) – время достижения максимальной амплитуды. G (d/sc) и E (d/sc) характеризуют соответственно максимальную прочность и эластичность сгустка. СI – коагуляционный индекс, синтетический показатель, отражающий коагуляционный потенциал крови в целом, зависящий от показателей R, K, MA и угла α . LY30 (%) – процент, на который происходит уменьшение площади между ветвями ТЭГ в течение 30 минут после достижения МА.

Оценка функциональной активности тромбоцитов выполнялась при помощи метода исследования агрегации тромбоцитов, оценки уровня секреции аденозинтрифосфата (АТФ) и уровня гранулоцитарности тромбоцитов по показателю MPC (mean platelet component concentration). Для исследования агрегации тромбоцитов взятие крови производили в вакуумные пробирки VACUETTE с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении крови и раствора цитрата – 9:1. Исследование индуцированной агрегации тромбоцитов проводилось с АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл, коллагеном в концентрации 20 мг/мл и адреналином в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл (производитель “Технология стандарт”, Россия). Подготовку анализируемых образцов и приготовление индукторов агрегации проводили согласно инструкции по применению адаптированных наборов реагентов для определения индуцированной агрегации тромбоцитов.

Определение уровня секреции АТФ тромбоцитами производилось в богатой тромбоцитами плазме после добавления индуктора агрегации 5 мкмоль АДФ (набор “CHRONO-LUME”, производитель CHRONO-LOG CORPORATION, USA). Принцип метода состоит в регистрации квантов света, образующихся в результате связывания внеклеточного АТФ с реагентом CHRONO-LUME. Подготовка исследуемых образцов проводилась в соответствии с инструкцией к реагентам.

Для оценки агрегатограмм и секреции тромбоцитами АТФ использовались параметры: максимальная степень агрегации (%) и максимальный уровень высвобождения АТФ (нмоль).

Исследование гранулоцитарности тромбоцитов (mean platelet component concentration, MPC) проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе SIEMENS ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA). Взятие крови для данного исследования проводили в вакуумные пробирки VACUETTE K3EDTA, анализ выполнялся через 20 мин после венопункции.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета лицензионных программ “Microsoft Office 2013”, “Statistica for Windows 12.0, StatSoftInc.”. Нормальность выборки определялась по критерию Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При сравнении лабораторных данных между группами использовался U-критерий Манна-Уитни (значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$). В таблицах данные представлены в формате Me – медиана с указанием 5% и 95% перцентиля.

Результаты. Анализ ТЭГ позволил установить особенности изменений показателей гемостаза у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности. Показатели ТЭГ в изучаемых группах представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что время реакции (R) и время достижения фиксированного уровня прочности сгустка (K) было замедлено в группах женщин с гипертензивными расстройствами независимо от нозологической формы по сравнению с контролем ($p < 0,05$ при всех сравнениях). Причем у женщин с тяжелой ПЭ показатели R и K были достоверно увеличены при сравнении с группой умеренной ПЭ ($p_2 = 0,024$ для R и $p_2 = 0,024$ для K) и ХАГ ($p_3 = 0,000$ для R и $p_3 = 0,000$ для K). В группе с ПЭ, развившейся на фоне ХАГ показатели R и K (по медиане) были близки к значениям тех же параметров, наблюдаемым при тяжелой ПЭ, однако, достоверно отличались лишь от группы контроля. Значения угла α были достоверно ниже в группах с ПЭ при сравнении с контролем ($p < 0,05$ при всех сравнениях). При тяжелой ПЭ данный показатель был ниже, чем при умеренной ПЭ ($p_2 = 0,024$) и ХАГ ($p_3 = 0,000$). Время достижения максимальной амплитуды (ТМА) было удлинено в группах с гипертензивными расстройствами при сравнении с контролем ($p < 0,05$ при всех сравнениях) за исключением группы умеренной ПЭ. У женщин с тяжелой ПЭ показатель ТМА был статистически значимо выше в отличие от группы с умеренной ПЭ ($p_2 = 0,025$) и с ХАГ ($p_3 = 0,034$). Суммарный показатель коагуляции (СI) был ниже в группе с тяжелой ПЭ при сравнении с контролем ($p_1 = 0,0032$) и группой ХАГ ($p_3 = 0,038$). При оценке параметра, отражающего активность фибринолиза, сред-

ние значения были наибольшими в группе с тяжелой ПЭ, однако, достоверно отличались лишь от группы женщин с ХАГ ($p_3 = 0,015$).

Для изучения функциональной активности тромбоцитов в исследуемых группах проведено исследование гранулоцитарности тромбоцитов, агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме с различными концентрациями индукторов агрегации (АДФ, адреналином и коллагеном) и изучение секреции тромбоцитами АТФ в ответ на добавление 5 мкмоль АДФ. Полученные данные представлены в табл. 2.

При анализе полученных результатов агрегатограмм было отмечено снижение агрегационной способности тромбоцитов при добавлении АДФ в дозе 1,25 и 2,5 мкг/мл в группе женщин с тяжелой ПЭ при сравнении с контролем ($p_1 = 0,048$ и $p_1 = 0,007$ соответственно). У женщин с различными формами гипертензивных расстройств степень агрегации тромбоцитов с коллагеном достоверно не отличалась от контроля ($p > 0,05$). Выявлено снижение агрегационной способности тромбоцитов при добавлении адреналина в концентрации 2,5 мкг/мл в группе женщин с тяжелой ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, при сравнении с контрольной группой ($p_1 = 0,005$ и $p_1 = 0,011$ соответственно). Индуцированная адреналином агрегация в концентрации 1,25 мкг/мл была ниже при тяжелой ПЭ по сравнению с контролем ($p_1 = 0,004$). При умеренной преэклампсии степень агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином, варьировала в большом диапазоне. При индукции агрегации адреналином в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл у 9 женщин наблюдалось выраженное снижение агрегационной способности тромбоцитов (менее 10%), а высокие показатели агрегации (выше 80%) – у 4 женщин. Несмотря на низкие значения медианы максимальной

Таблица 1

Показатели тромбозластографии у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности.

Показатели	Контроль $n = 47$	Умеренная ПЭ $n = 22$	Тяжелая ПЭ $n = 31$	ХАГ $n = 45$	ПЭ на фоне ХАГ $n = 20$
R, мин	5,2 (2,3–11,7)	8 (3–16,7) $p_1 = 0,013$	11,1 (6,2–8,2) $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,024$	6,9 (2,3–15,1) $p_1 = 0,031$ $p_3 = 0,000$	10,85 (2,4–19,8) $p_1 = 0,007$
K, мин	1,3 (0,8–4,2)	2,2 (0,8–6,7) $p_1 = 0,048$	3,4 (1,4–6,4) $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,024$	1,95 (1,1–4,6) $p_1 = 0,037$ $p_3 = 0,000$	3,15 (1,1–7,2) $p_1 = 0,038$
α , °	71,5 (50,7–80,6)	61,9 (38,9–76,8) $p_1 = 0,039$	49,7 (35,4–69,1) $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,013$	65,95 (46,5–75) $p_3 = 0,000$	55,75 (31,8–76,5) $p_1 = 0,015$
МА, мм	64,6 (53–72,5)	48,6 (48,6–75,9)	63,6 (52,2–74,6)	65,1 (53,1–77,7)	67,65 (53,6–76,2)
ТМА, мин	21 (10,4–37)	25,2 (9,8–39,2)	31,9 (18,2–49,4) $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,025$	25,6 (16,8–46,7) $p_1 = 0,017$ $p_3 = 0,034$	32,9 (14,8–54,7) $p_1 = 0,005$
G, d/sc	9,1 (5,6–13,2)	8,45 (4,7–15,8)	8,7 (5,5–14,7)	9,35 (5,7–17,4)	10,45 (5,8–16)
E, d/sc	182,5 (112,8–264,3)	169,4 (94,6–315,7)	174,5 (109,4–293,1)	186,4 (113,4–349)	209,4 (115,6–319,8)
CI	2,7 (0,7–4,2)	1,35 (0,3–4,1)	1,7 (-0,5–3,6) $p_1 = 0,0032$	2,45 (-0,2–4,8) $p_3 = 0,038$	2,35 (-1,9–4)
LY30, %	0,9 (0–18)	1 (0–19,5)	5,6 (0–26,5)	1,15 (0–10) $p_3 = 0,015$	0,55 (0–13,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 – уровень значимости различий при сравнении с контролем; p_2 – уровень значимости различий при сравнении с умеренной ПЭ; p_3 – уровень значимости различий при сравнении с тяжелой ПЭ; p_4 – уровень значимости различий при сравнении с ХАГ.

амплитуды агрегации при умеренной ПЭ достоверных отличий от других групп выявлено не было. При оценке секреции АТФ тромбоцитами активированными АДФ было выявлено восьмикратное снижение показателя в группе с тяжелой ПЭ при сравнении с контролем ($p_1 = 0,028$). Уровень гранулоцитарности тромбоцитов был выше при всех видах гипертензивных расстройств ($p < 0,05$) за исключением группы женщин с умеренной ПЭ ($p > 0,05$) при сравнении с контрольной группой.

Обсуждение. В течение беременности у женщин происходит постепенное повышение коагуляционного потенциала крови, что необходимо для минимизации кровопотери в родах. Максимально выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются в III триместре беременности [23]. Адекватная оценка свертывающей системы крови у беременных с сопутствующей патологией возможна лишь при сравнении с показателями нормально протекающей беременности.

Многокомпонентная система гемостаза имеет сложные механизмы регуляции, поэтому, при клинической оценке системы гемостаза используют глобальные тесты, такие как тромбоэластография (ТЭГ). Изменения параметров ТЭГ демонстрируют замедление фазы инициации коагуляции (увеличение показателя R) во всех группах женщин с артериальной гипертензией, причем наиболее выраженные изменения (в 2 раза) отмечены в группах с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Данные изменения показателя R могут свидетельствовать о смещении гемостатического равновесия в сторону гипокоагуляции, что может быть вызвано снижением активности факторов свертывания, либо о повышении уровней продуктов паракоагуляции. Аналогичные сдвиги отмечены и в скорости образования тромбина (K). Параметр K характеризует начальную скорость образования сгустка и в большей степени зависит от плазменных компонентов гемостаза. Полученные изменения показателя

R и K указывают на пролонгирование фаз инициации и усиления свертывания крови у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности и характеризуют гипокоагуляционные изменения плазменного звена гемостаза. Удлинение времени достижения максимальной амплитуды (ТМА) в группах с гипертензивными расстройствами (за исключением группы с умеренной ПЭ) указывает на гипокоагуляционные сдвиги, которые обусловлены особенностями функционального состояния тромбоцитов и процессов полимеризации фибрина.

Угол α – показатель, позволяющий оценить скорость образования тромба и рост фибриновой сети в пространстве. Значение этого параметра зависит от количества и функциональной активности тромбоцитов, концентрации фибриногена и в меньшей степени от плазменных факторов свертывания крови. Снижение данного показателя у женщин с ПЭ различной степени тяжести и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, говорит об угнетении свертывания крови и замедлении процесса фибринообразования.

Согласно литературным данным, максимальная прочность сгустка (МА) в большей степени характеризует функцию тромбоцитов и в меньшей зависит от количества фибриногена [24]. Интересно отметить, что в данном исследовании, несмотря на снижение активности тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с тяжелой ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ показатель МА не имел тенденции к снижению. Вероятно, максимальная прочность сгустка при беременности сохраняется на достаточном уровне благодаря высоким концентрациям фибриногена в III триместре беременности.

Прочность (G) и эластичность (E) сгустка – параметры, отражающие процессы полимеризации фибрина и зависят от активности XIII фактора свертывания крови (фибринстабилизирующий фактор).

Таблица 2

Показатели агрегации, секреции и гранулоцитарности, тромбоцитов у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности.

Показатели	Контроль, <i>n</i> = 47	Умеренная ПЭ, <i>n</i> = 22	Тяжелая ПЭ, <i>n</i> = 31	ХАГ, <i>n</i> = 45	ПЭ на фоне ХАГ, <i>n</i> = 20
Максимальная амплитуда, % АДФ 1,25 мкг/мл	53 (23–94)	25 (11–87)	31 (15–83) $p_1 = 0,048$	31 (13–81)	36,5 (17–84)
Максимальная амплитуда, % АДФ 2,5 мкг/мл	76 (40–94)	66 (21–94)	52 (27–86) $p_1 = 0,007$	74 (41–87) $p_3 = 0,031$	65 (30–88)
Максимальная амплитуда, % Коллаген 20 мг/мл	83 (72–92)	78 (18–100)	84 (7–93)	78,5 (66–94)	82,5 (25–97)
Максимальная амплитуда, % Адреналин 1,25 мкг/мл	78,2 (62,9–94,4)	15,2 (3,8–108,2)	30,9 (9,6–109,4) $p_1 = 0,004$	80,1 (2,5–104,9)	26,8 (10,3–93,6)
Максимальная амплитуда, % Адреналин 2,5 мкг/мл	89,4 (62,5–113,5)	19,6 (4,4–92,3)	24,1 (5,2–97,8) $p_1 = 0,005$	79,2 (15,8–108,2) $p_3 = 0,009$	50,5 (5,3–58,9) $p_1 = 0,011$
Секреция тромбоцитами АТФ, нмоль	1,63 (0,55–2,19)	1,45 (0,12–2,06)	0,2 (0–2,07) $p_1 = 0,028$	1,2 (0–4,76)	0,85 (0–1,7)
МРС, г/dL	24,9 (21,7 – 27,4)	25,5 (22,4 – 28,1)	26,3 (23,1 – 28,4) $p_1 = 0,006$	25,9 (23,7 – 27,7) $p_1 = 0,014$	26,9 (24,2 – 29,5) $p_1 = 0,000$ $p_2 = 0,021$ $p_4 = 0,009$

Параметры МА, G и E отражают конечный результат образования тромба. Учитывая отсутствие изменений данных показателей на фоне снижения коагуляционного потенциала плазменного звена гемостаза в исследуемых группах беременных можно предположить достаточную активность тромбоцитарного звена при беременности. Вероятно, такой уровень МА обеспечивается за счет высокой концентрации фибриногена при беременности.

Основной интегральный показатель ТЭГ – индекс коагуляции (CI) был снижен у женщин с тяжелой ПЭ и оставался неизменным в других группах при сравнении с контролем, что обусловлено увеличением показателей R, K и угла α . Было так же выявлено достоверное отличие данного показателя между группами ХАГ и тяжелой ПЭ, что, возможно, будет полезно для дифференциальной диагностики этих состояний в практическом акушерстве. На сегодняшний день необходимым критерием для постановки диагноза преэклампсии является наличие протеинурии, однако, исследования последних лет продемонстрировали низкую диагностическую ценность данного показателя, что диктует необходимость поиска других критериев диагностики ПЭ [25].

Интенсивность лизиса сгустка оставалась неизменной при всех видах гипертензивных расстройств и характеризовалась большим разбросом показателей.

По результатам ТЭГ можно сделать вывод об относительном снижении активности плазменно-коагуляционного звена гемостаза с сохранением нормальной работы тромбоцитарного звена, причем максимальные изменения отмечены у женщин с тяжелой ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Однако, для установления точной причины этих изменений необходимо количественное исследование уровней прокагулянтов, антикоагулянтов и исследование качественных характеристик тромбоцитов.

На сегодняшний день немало работ посвящено изучению функциональной активности тромбоцитов у женщин, имеющих повышенное артериальное давление при беременности [26, 27]. Однако, сравнить полученные в них результаты довольно сложно по причине различного дизайна исследований, использования разных концентраций и видов индукторов агрегации.

В ряде научных трудов последних лет приводятся различные данные об изменении индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов при ПЭ [28–30]. В данном исследовании агрегация тромбоцитов с коллагеном была неизменной в исследуемых группах. Возможно, отсутствие различий связано с тем, что при беременности, осложненной преэклампсией, снижается чувствительность тромбоцитов к стимулирующим агентам [31]. Немногочисленны данные об агрегации тромбоцитов с коллагеном у женщин с ХАГ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ в III триместре беременности. По данным В.С.Чулкова и соавт. [32,33] у женщин с ХАГ агрегация, индуцированная коллагеном остается неизменной в III триместре беременности. Коллаген, в отличие от АДФ и адреналина, является сильным индуктором агрегации тромбоцитов и, по всей видимости, способен вызывать агре-

гацию даже у десенсибилизированных тромбоцитов. Однако, данный вопрос остается дискуссионным и требует более детального изучения.

Показатели агрегации тромбоцитов при использовании АДФ в концентрациях 1,25 и 2,5 мкг/мл показали свою диагностическую значимость: выявлено снижение показателя максимального уровня агрегации у женщин с тяжелой ПЭ, что говорит о снижении функциональной активности тромбоцитов у данного контингента женщин. Схожие изменения индуцированной агрегации тромбоцитов были получены при добавлении 1,25 и 2,5 мкг/мл адреналина в группе женщин с тяжелой ПЭ, а при добавлении 2,5 мкг/мл адреналина отмечено снижение у женщин с ПЭ, возникшей на фоне ХАГ. Установлено, что при ПЭ имеет место увеличение в крови веществ, оказывающих стимулирующее влияние на тромбоциты [34], а также уменьшение количества наиболее функционально активных тромбоцитов, что в свою очередь приводит к уменьшению агрегационного потенциала крови [35]. Снижение агрегационных свойств тромбоцитов при добавлении АДФ и адреналина может быть обусловлено состоянием рецепторного аппарата (P2 рецепторы к АДФ и $\alpha 2$ -адренорецепторов) и/или нарушениями в системе сигнальных путей тромбоцитов [36]. Еще одной причиной снижения агрегации тромбоцитов при ПЭ может быть нарушение процессов, регулирующих внутриклеточное содержание цАМФ, цГМФ и простагландинов [37].

У женщин с ХАГ уровень индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином в дозе 2,5 мкг/мл оставался высоким (достоверно не отличался от контроля) и был достоверно выше уровня агрегации при тяжелой ПЭ, что может быть полезно для дифференциальной диагностики этих форм гипертензивных расстройств. Уровень агрегационной активности тромбоцитов в данном случае, вероятно обусловлен различными патогенетическими механизмами и длительностью существования артериальной гипертензии.

Важно отметить, что исследование только уровня максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов не всегда достаточно для получения ответов на все вопросы, касающихся изменений функциональных свойств тромбоцитов. Для более точного представления о процессах активации тромбоцитов необходимо исследование и других показателей агрегатограмм: времени достижения максимальной амплитуды, длительности Lag-фазы, скорости агрегации и характера кривой агрегации (одноволновой или двуволновой вид кривой) [36].

Секреция АТФ тромбоцитами, активированными АДФ, отражающая реакцию высвобождения плотных гранул и первичную агрегацию была многократно снижена при тяжелой ПЭ (в 8 раз), а при других формах гипертензивных расстройств оставалась неизменной по сравнению с контролем. Сниженная секреторная способность тромбоцитов может быть вызвана нарушением процесса дегрануляции или повышением количества тромбоцитов со сниженной функциональной активностью при ПЭ [37].

При исследовании гранулоцитарности – параметра, характеризующего насыщенность тромбоцитов

гранулами выявлена обратная корреляционная связь с уровнем секреции тромбоцитами АТФ ($r = -0,82$), что подтверждает нарушение процессов дегрануляции тромбоцитов у женщин с тяжелой ПЭ.

На сегодняшний день нет единого мнения об изменениях в свертывающей системе крови у женщин с ПЭ. В ряде исследований отмечен рост коагуляционного потенциала [38, 39], в других напротив – снижение [19, 20], что находит отражение в клинической картине: повышенной частоте встречаемости осложнений, как кровотечений, так и тромбозов и тромбоэмболий [17–19, 37, 40].

Наблюдаемое относительно гипокоагуляционное состояние укладывается в лабораторную картину подострого или хронического ДВС-синдрома. В данном исследовании получены данные, свидетельствующие о формировании относительного гипокоагуляционного состояния у женщин с гипертензивными расстройствами, особенно при тяжелой ПЭ и ПЭ, развившейся на фоне ХАГ, что в свою очередь необходимо рассматривать как повышение риска развития кровотечения в послеродовом периоде.

Таким образом, использование в клинической практике метода тромбоэластографии, агрегации тромбоцитов с низкими концентрациями АДФ и адреналина и расширенной тромбоцитограммы позволяет комплексно оценить состояние системы гемостаза и определить характер нарушений процессов гемокоагуляции у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре.

Выводы. 1. Исследование функции тромбоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности целесообразно выполнять с индукторами агрегации АДФ и адреналина в концентрации 1,25 и 2,5 мкг/мл с учетом характеристики секреции АТФ и определения уровня гранулоцитарности тромбоцитов по параметру средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC).

2. Использование тромбоэластографии в цельной крови при беременности актуально, поскольку позволяет комплексно оценить плазменное и тромбоцитарное звенья гемостаза с учетом вклада других форменных элементов крови в состояние системы гемостаза.

3. Использование таких параметров ТЭГ как R, K, угол α , TMA, CI, LY30 может быть полезно для дифференциальной диагностики хронической артериальной гипертензии и тяжелой преэклампсии.

4. У женщин с умеренной преэклампсией и хронической артериальной гипертензией в III триместре беременности выявлено снижение активности плазменного звена гемостаза при сохранении функциональной активности тромбоцитов.

5. У женщин с тяжелой преэклампсией в III триместре беременности отмечается выраженное снижение активности плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза с нарушением процесса дегрануляции плотных гранул активированных тромбоцитов.

6. У женщин с преэклампсией, возникшей на фоне хронической артериальной гипертензии в III триместре беременности выявлено выраженное снижение

активности плазменного звена гемостаза и снижение агрегационной способности тромбоцитов при индукции низкими концентрациями адреналина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-3, 6-9, 11, 12, 14-17, 19, 21, 24-27, 29-31, 34, 38-40 см. REFERENCES)

- Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Цибулькин Н.А., Гайфуллина Р.Ф. Артериальная гипертензия при беременности в клинике внутренних болезней. *Вестник современной клинической медицины.* 2018; 11(3): 51-9.
- Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ результатов регистра беременных «БЕРЕГ». *Терапевтический архив.* 2018; 90(1): 9-16.
- Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Кузьменко Г.Н., Кудряшова А.В., Попова И.Г., Сытова Л.А. и др. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 10: 692-6.
- Горшунова Н. К., Медведев Н.В. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста. *Артериальная гипертензия.* 2017; 2: 112-21.
- Клецова М.И., Чурилов А.В., Свиридова В.В., Джеломанова С.А., Носкова О.В. Анализ причин и частоты возникновения акушерских кровотечений на Донбассе. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2019; 23(3): 233-5.
- Столяров Г.С., Минаева О.В., Фоминова Г.В., Тюрина Е.П., Амри М.С., Косенко Ю.Ю. и др. Особенности состояния центральной гемодинамики и гемостаза у беременных с преэклампсией. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 3: 73.
- Шифман Е.М., Баринов С.В., Долгих В.Т., Месянникова И.В., Блауман С.И. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмами генов тромбофилии. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60(1): 24-8.
- Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Елыкомов В.А., Мамаев А.Н., Романов В.В. и др. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018; 18(3-2): 2-37.
- Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Зайнетдинова Л.Ф., Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б. и др. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией. *Человек. Спорт. Медицина.* 2014; 14(1): 88-95.
- Вереина Н.К., Чулков В.С. Состояние гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в различные trimestры беременности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2011; 10(4):28-33.
- Сумеркина В.А., Чулков В.С., Чулков Вл.С., Головнева Е.С., Телешева Л.Ф., Мезенцева Е.А. и др. Оценка состояния системы гемостаза, показателей углеводного и липидного обмена у молодых женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. *Ожирение и метаболизм.* 2015; 12(4): 29-33.
- Ящук А.Г., Масленников А.В., Даутова Л.А., Галимов Ш.Н., Гурова З.Г., Валиева Л.К. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 17(4): 20-4.
- Васильев С.А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л., Суворов А.В., Мазуров А.В., Козлов А.А. *Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов.* Москва: Принт; 2013.
- Бакунович А. В., Буланова К. Я. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2018; 4: 76-83.

REFERENCES

1. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). WHO. 2015. 105 p. http://globalstrategy.everywomaneverychild.org/pdf/EWEC_globalstrategyreport_200915_FINAL_WEB.pdf. (accessed 5 February 2020).
2. Gasse C., Boutin A., Demers S., Chaillet N., Bujold E. Body mass index and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 32(7): 1063-8.
3. Cristina Q., Aline S., Wolneyde M., Evandro M. Left ventricular remodeling and diastolic function in chronic hypertensive pregnant women. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2015; 5(2): 187-92.
4. Abdrakhmanova A.I., Amirov N.B., Tsibul'kin N.A., Gayfullina R.F. Arterial hypertension during pregnancy in the clinic of internal diseases. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2018; 11(3): 51-9. (in Russian)
5. Stryuk R.I., Berns S.A., Filippova M.P., Brytkova Ya.V., Borisov I.V., Barkova E.L. et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy-an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(1): 9-16. (in Russian)
6. Wu P., Haththotuwa R., Kwok C., Babu A., Kotronias R., Rushton C. et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017; 10(2): e003497.
7. Quitete C., Salvany A., Martins W., Mesquita E. Left ventricular remodeling and diastolic function in chronic hypertensive pregnant women. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2015; 5(2): 187-92.
8. Bartsch E., Medcalf K., Park A., Ray J. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353: i1753.
9. Story L., Chappell L. Preterm pre-eclampsia: What every neonatologist should know. *Early human development*. 2017; 114: 26-30.
10. Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Kuz'menko G.N., Kudryashova A.V., Popova I.G., Sytova L.A. et al. Markers of the inflammatory reaction and endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders of various origins. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 10: 692-6. (in Russian)
11. Boeldt D., Bird I. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of endocrinology*. 2017; 232(1): R27.
12. Myatt L., Roberts J. Preeclampsia: syndrome or disease?. *Current hypertension reports*. 2015; 17(11): 83.
13. Gorshunova N. K., Medvedev N.V. The combination of hypertensive endothelial dysfunction with the severity of myocardial lesions and chronic heart failure in older patients. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 2: 112-21. (in Russian)
14. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice*. 2016; 956: 511-40.
15. Gilani S., Weissgerber T., Garovic V., Jayachandran M. Preeclampsia and extracellular vesicles. *Current hypertension reports*. 2016; 18(9): 68.
16. Kenny L.C., Mccrae K.R., Cunningham F.G. Platelets, coagulation, and the liver. In: N.T. Robert, M.R. James, F.G. Cunningham, M.D. Lindheimer (Eds.), *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th Ed. Academic Press. 2015: 379-96.
17. Haram K., Mortensen J., Mastrolia S., Erez F. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 30(7): 779-88.
18. Kletsova M.I., Churilov A.V., Sviridova V.V., Dzhelomanova S.A., Noskova O.V. Analysis of the causes and incidence of postpartum haemorrhage in the Donbass. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2019; 23(3): 233-5. (in Russian)
19. Egan K., Connor H., Kevane B., Malone F., Lennon A., Zadjali A. et al. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia. *Thrombosis and haemostasis*. 2017; 117(8): 1549-57.
20. Stolyarov G.S., Minaeva O.V., Fominova G.V., Tyurina E.P., Amri M.S., Kosenko Yu.Yu. et al. Features of the state of central hemodynamics and hemostasis in pregnant women with preeclampsia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 3: 73. (in Russian)
21. Othman M., Han K., Elbatarny M., Kadir R. The use of viscoelastic hemostatic tests in pregnancy and puerperium: review of the current evidence-communication from the Women's Health SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019; 17(7): 1184-9.
22. Shifman E.M., Barinov S.V., Dolgikh V.T., Medyanikova I.V., Blauman S.I. Prevention of obstetric complications associated with thrombophilia gene polymorphisms. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60(1): 24-8. (in Russian)
23. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V., Elykomov V.A., Mamaev A.N., Romanov V.V. et al. Assessment of the state of the hemostatic system in physiologically occurring pregnancy (guidelines). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018; 18(3-2): 2-37. (in Russian)
24. TEG Analytical Software Version 4.2.3. User manual. Copyright © 1999-2007 Haemoscope Corp. P. 5-6. <http://studylib.net/doc/18643089/pn06-510-teg-5000-user-manual> (accessed 20 February 2020).
25. Sanders C., Hess P. Updates in Preeclampsia. *Current Anesthesiology Reports*. 2015; 5(1): 74-81.
26. Leal C., Leal D., Adefegha S., Morsch V., Silva J., Rezer J. et al. Platelet aggregation and serum adenosine deaminase (ADA) activity in pregnancy associated with diabetes, hypertension and HIV. *Cell biochemistry and function*. 2016; 34(5): 343-50.
27. Tuudah D., Hussein B., Riddell A., Gomez K., Kadir R. P045: The changes in platelet function during the three trimesters of uncomplicated pregnancy and puerperium compared to non-pregnant controls. *Thrombosis Research*. 2019; 175: 21.
28. Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L., Zaynetdinova L.F., Yakovleva Yu.A., Tarasova L.B. Hemostasis et al. System indices and systemic inflammation markers in pregnant women with preeclampsia. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2014; 14(1): 88-95. (in Russian)
29. Gungor Z., Ekmekci H., Tuten A., Toprak S., Ayaz G., Caliskan O. et al. Is there any relationship between adipocytokines and angiogenesis factors to address endothelial dysfunction and platelet aggregation in untreated patients with preeclampsia?. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017; 296(3): 495-502.
30. Sahin S., Ozakpinar O., Eroglu M., Tulunay A., Ciraci E., Uras F. et al. The impact of platelet functions and inflammatory status on the severity of preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015; 28(6): 643-8.
31. Burke N., Flood K., Muellers S., Murray A., Dunne E., Cotter B. et al. Reduced spontaneous platelet aggregation: a novel risk factor for adverse pregnancy outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016; 199: 132-6.
32. Vereina N.K., Chulkov V.S. Haemostatic state in women with chronic hypertension in different trimesters of pregnancy. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2011; 10(4): 28-33. (in Russian)
33. Sumerkina V.A., Chulkov V.S., Chulkov V.I.S., Golovneva E.S., Telesheva L.F., Mezentseva E.A. et al. Evaluation of the hemostatic state, carbohydrate and lipid metabolism in young women with abdominal obesity and hypertension. *Ozhirenie i metabolism*. 2015; 12(4): 29-33. (in Russian)
34. Gouloupoulou S., Davidge S. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends in molecular medicine*. 2015; 21(2): 88-97.
35. Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Dautova L.A., Galimov Sh.N., Gurova Z.G., Valieva L.K. The role of platelets in female reproductive function. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2017; 17(4): 20-4. (in Russian)
36. Vasil'ev S.A., Berkovskiy A.L., Melkumyan A.L., Suvorov A.V., Mazurov A.V., Kozlov A.A. *Clinical and laboratory diagnosis of platelet dysfunction*. Moscow: Print; 2013. (in Russian)
37. Bakunovich A. V., Bulanova K. Ya. Structural and functional alterations of platelets in pregnant women with preeclampsia. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya*. 2018; 4: 76-83. (in Russian)
38. Chen Y., Lin L. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy. *The American journal of the medical sciences*. 2017; 354(1): 39-43.
39. Craici L., Wagner S., Weissgerber T., Grande J., Garovic V. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. *Kidney international*. 2014; 86(2): 275-85.
40. Schwartz D. A. Hypertensive Mothers, Obstetric Hemorrhage, and Infections: Biomedical Aspects of Maternal Death Among Indigenous Women in Mexico and Central America. In: D.A. Schwartz. Maternal Death and Pregnancy-Related Morbidity Among Indigenous Women of Mexico and Central America. *Global Maternal and Child Health (Medical, Anthropological, and Public Health Perspectives)*. Springer, Cham. 2018; 35-50.