



© Д. Р. Бикмуллина¹,
М. С. Зайнулина¹, Е. С. Вашукова²

¹ ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

² СПбГУ, Санкт-Петербург

ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ КОАГУЛОПАТИЧЕСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕСТОЗЕ

УДК: 618.3-008.6:616-005.1-084:616.151.5

■ Проведено клинико-лабораторное, экографическое и молекулярно-генетическое обследование 40 женщин с тяжелым гестозом и 50 женщин с физиологическим течением беременности. У всех беременных с тяжелым гестозом была выявлена наследственная тромбофилия, причем мультигенные мутации были отмечены в 86,84% случаев.

У 89% обследованных с тяжелым гестозом отмечалась активация внутрисосудистого свертывания крови, а также патологическая плазминемия, свидетельствующие об активации фибринолитической системы. В связи с этим, у беременных с тяжелым гестозом развитие геморрагического шока и ДВС-синдрома может произойти при кровопотере, незначительно превышающей физиологическую. Введение транексамовой кислоты при оперативном родоразрешении беременных с тяжелым гестозом позволило достоверно снизить интраоперационную кровопотерю и предотвратить коагулопатическое кровотечение.

■ **Ключевые слова:** тяжелый гестоз; активация внутрисосудистого свертывания крови; патологическая кровопотеря; наследственная тромбофилия.

Введение

Материнская смертность от кровотечений и геморрагического шока в структуре материнской смертности по Российской Федерации занимает первое место и не имеет тенденции к снижению, составляя 15,3% в 2003 году, 23,2% в 2005 году и 22,9% в 2007 году [3]. Гестоз, являясь также одной из основных причин материнской смертности, в структуре причин стабильно занимает 2–3 место [1].

Следует отметить, что гестоз является фактором риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а это осложнение всегда рассматривается как состояние витальной угрозы, поскольку в 30% случаев является причиной массивных кровотечений, приводящих к материнской смертности. Многолетний клинический опыт показал безусловную взаимосвязь между преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и гипертензией во время беременности и в родах, степенью выраженности отслойки плаценты и тяжестью гестоза [4].

При тяжелом течении гестоза, HELLP-синдроме, наблюдается активация внутрисосудистого свертывания крови, в связи с чем часто развивается тромбоцитопения, патологическая активация фибринолитической системы. В связи с этим, у женщин с вышеназванной акушерской патологией развитие геморрагического шока и ДВС-синдрома может произойти при кровопотере, незначительно превышающей физиологическую [4]. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что пусковым механизмом для развития гипокоагуляции у этих женщин является кровопотеря в родах, происходящая на фоне патологической активации фибринолитической системы.

Цель исследования

Изучить показатели свертывающей системы крови у беременных с гестозом тяжелой степени и выявить при этом наиболее эффективные методы профилактики коагулопатического кровотечения.

Материалы и методы

Нами были обследованы 40 женщин. Критерии включения в основную группу: беременные с явлениями гестоза средней, тяжелой степени (15,79% и 39,47%) и преэклампсией (44,74%). Средний возраст беременных составил $28,86 \pm 5,98$ года. Срок беременности при поступлении составил $35,47 \pm 3,16$ недель. До момента госпитализации беременные ни в одном случае не получали антиагрегантной и антикоагулянтной терапии,

не проводилась профилактика ни гестоза, ни плацентарной недостаточности.

Контрольную группу составили 50 женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст беременных составил $26,45 \pm 4,85$ года, срок беременности при поступлении составил $36,85 \pm 2,94$.

Группы были сопоставимы по возрасту, сроку беременности и наличием экстрагенитальной патологии.

В основной группе операцией кесарева сечения родоразрешены 26 (68,42%) женщин, в одном случае роды закончились наложением выходных акушерских щипцов (2,63%). Двум женщинам (6,06%) была произведена плазмотрансфузия (2 и 3 дозы СЗП соответственно), гемотрансфузии не проводились. Послеродовый период в 1 случае (2,63%) осложнился поздним послеродовым кровотечением (кровопотеря составила 800 мл во время операции и 200 мл в позднем послеродовом периоде), в 2 случаях (5,26%) — расхождением швов промежности, у 2 родильниц (5,26%) образовалась гематома швов передней брюшной стенки, у 2 (5,26%) пуэрперий протекал с субинволюцией матки.

В контрольной группе родами через естественные родовые пути закончилась беременность у 43 (86%) женщин, 7 (14%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Послеродовый период осложнился в 1 случае (2%) — субинволюцией матки. Плазмо- и гемотрансфузии в контрольной группе не проводились.

Инструментальные методы исследования включали УЗИ, доплерометрическое исследование, ЭКГ.

Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидный спектр, определение общей антиокислительной активности, а также исследование свертывающей системы крови по 11 параметрам, определение фактора Виллебранда, фибронектина, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазминового комплекса, гомоцистеина, агрегации тромбоцитов, содержания Д-димеров. Коагулограмма выполнялась с использованием коагулометра и реактивов ACL-200 (США), и Renam (США), определение фактора Виллебранда, фибронектина, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазминового комплекса, Д-димеров иммуноферментным методом.

Методом полимеразной цепной реакции с использованием технологии биочипов выявляли мутации в гене фактора V (FV Leiden), мутации 20210 G \rightarrow A в гене протромбина, полиморфизма 675 4G \rightarrow 5G в гене *PAII*, полиморфизма 455 G \rightarrow A в гене фибриногена, полиморфизма

1565T \rightarrow C в гене гликопротеина GPIIb, полиморфизма 677C \rightarrow T в гене метилентетрагидрофолат редуказы, полиморфизма 807C \rightarrow T в гене гликопротеина GPIa, полиморфизма R353Q G \rightarrow A в гене фактора VII.

На сегодняшний день технология биочипов занимает лидирующую позицию среди подходов, применяемых для анализа генетического полиморфизма и мутаций.

Гелевые микрочипы представляют собой микроматрицы из иммобилизованных на стекле или пластике полусфер полиакриламидного геля диаметром около 100 мкм, который содержит олигонуклеотидные ДНК-зонды, комплементарные исследуемым на наличие мутаций фрагментам ДНК. Анализ с помощью таких биочипов включает двухэтапную мультиплексную ПЦР с последующей аллель-специфичной гибридизацией амплификата на микрочипе. При этом, за счет использования флуоресцентно-меченых праймеров удается получить большое количество меченного одноцепочечного продукта, который наносят на биочип и гибридизуют с иммобилизованными в ячейках микрочипа олигонуклеотидными зондами [8]. Если последовательность ДНК-мишени полностью комплементарна последовательности ДНК-зонда, иммобилизованного в ячейке, то образуется стабильный дуплекс, который легко выявляется методом флуоресценции. Если искомого продукта нет, или в нем присутствует некомплементарное основание, то стабильный дуплекс не возникает, и сигнал флуоресценции отсутствует.

Результаты

У всех женщин основной группы была выявлена наследственная тромбофилия, мутация по одному из 8 исследуемых генов выявлена в 5 (13,16%) случаях, мультигенные мутации — в 33 (86,84%) случаях, что достоверно выше, чем в группе контроля — в 3 (6%) и 16 (32%) случаях ($p < 0,05$). Частота гетеро- и гомозиготных мутаций в генах факторов свертывания крови и рецепторов тромбоцитов представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, преобладание в общей структуре наследственных тромбофилий принадлежит полиморфизму 675 4G \rightarrow 5G в гене *PAII*: гетерозиготное носительство в 52,63%, у 36,84% женщин имелась гомозиготная форма (4G/4G), что было достоверно выше, чем в контрольной группе (10,00% и 2,00% соответственно), $p < 0,05$.

Второе место занимает гетерозиготный полиморфизм 677C \rightarrow T в гене метилентетрагидрофолат редуказы (50,00%), в контрольной группе данный полиморфизм встречался достоверно реже — в 10,00% случаев ($p < 0,05$).

Таблица 1

Частота встречаемости мутаций различных генов у обследованных беременных

Ген	Беременные с тяжелым гестозом, n=38				Контрольная группа, n=50			
	Гетерозиготное носительство		Гомозиготное носительство		Гетерозиготное носительство		Гомозиготное носительство	
	абсол.	%	абсол.	%	абсол.	%	абсол.	%
<i>FVL</i>	1	2,63	0	0,00	1	2,00	0	0,00
<i>MTFHR</i>	19	50,00*	3	7,89	5	10,00	1	2,00
<i>PAI1</i>	20	52,63*	14	36,84*	6	12,00	2	4,00
<i>GP1IIa</i>	13	34,21	2	5,26	6	12,00	2	4,00
<i>Protr</i>	1	2,63	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<i>FG</i>	14	36,84*	1	2,63	2	4,00	0	0,00
<i>F7</i>	6	15,79	1	2,63	1	2,00	0	0,00
<i>GP1a</i>	12	31,58*	5	13,16*	5	10,00	0	0,00

* — p<0,05, по сравнению с группой контроля

Третье место — гетерозиготный полиморфизм 455 G→A в гене фибриногена (36,84%), он также достоверно чаще встречался в основной группе (p<0,05).

Гомо- и гетерозиготные варианты полиморфизма 807C→T в гене гликопротеина *GP1a* в основной группе определялись в 31,58% и 13,16% случаев соответственно, что выше, чем в группе контроля, p<0,05.

При гетерозиготной мутации в гене фибриногена концентрация его в крови составила 3,90±0,61 г/л, что достоверно не отличается от группы с гомозиготной мутацией данного гена (3,74±0,45 г/л). Также не выявилось отличий в уровне гомоцистеина крови при различных формах мутации гена *MTFHR* и без нее. Без мутации — 6,6±2,08 мкмоль/л; гетерозиготная форма — 6,5±1,39 мкмоль/л; гомозиготная форма мутации — 6,5±2,4 мкмоль/л (приведены данные у беременных в III триместре беременности), что свидетельствует о гипергомоцистеинемии.

В изучении состояния свертывающей системы крови у беременных с тяжелыми формами гестоза чрезвычайно важным является определение антикоагуляционного потенциала крови, в частности, содержания основного антикоагулянта – антитромбина III. Содержание АТ III достоверно снижалось в группе с тяжелым гестозом (100,34±21,77) по сравнению с контрольной группой (236,69±27,3), p<0,05. У женщин с гестозом содержание АТ III имело слабую корреляционную взаимосвязь с протромбиновым индексом (коэффициент корреляции 0,27).

С целью выявления активации внутрисосудистого свертывания крови беременные были обследованы на содержание в крови Д-димера, продуктов деградации фибрина и фибриногена. Средний уровень Д-димера составил 727,08±289,67 нг/мл (при N

до 250 нг/мл), что достоверно выше, чем в контрольной группе — 315,65±123,09 нг/мл (p<0,05).

Проводилось определение содержания адгезивных белков-маркеров дисфункции эндотелия. Средний уровень фактора Виллебранда в группе беременных с тяжелым гестозом составил 2,30±0,90 Е/мл при колебаниях от 1,3 до 6,0 Е/мл (при норме до 1,5 Е/мл). Содержание фибронектина в плазме составило в среднем 114,26±9,95 мкг/мл (колебания от 63,2 до 220,4, при норме до 148 мкг/мл), что достоверно выше, чем в контрольной группе (1,2±0,25 Е/мл и 86,7±8,37 Е/мл соответственно), p<0,05.

Вместе с тем, корреляционной взаимосвязи повышения Д-димера с какой-либо определенной мутацией в генах фибринолиза найдено не было. Концентрация плазмин-α2-антиплазминового комплекса составила 287,00±54,29 нг/мл (при N до 170 нг/мл), что говорит о патологической плазминемии у беременных с тяжелым гестозом.

Кровопотеря в основной группе при родах через естественные родовые пути составила 213,64±13,45 мл, при операции кесарева сечения — 717,39±40,62 мл, что достоверно выше, чем в группе контроля — 193,02±31,96 мл и 657,14±53,45 мл соответственно (p<0,05).

Нами были изучены 20 женщин с тяжелым гестозом, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, которые входили в группу высокого риска по развитию коагулопатического кровотечения. В качестве профилактики массивной акушерской кровопотери беременные получали транексамовую кислоту внутривенно в момент разреза на передней брюшной стенке (капельно в дозе 10 мг/кг в разведении на 20 мл физиологического раствора). Группу сравнения составили 20 женщин с тяжелым гестозом, также родоразрешавшихся путем операции кесарева сечения, которым не вводилась транексамовая кислота.

Объем кровопотери во время операции в основной группе составил $652,50 \pm 11,16$ мл, что достоверно ниже, чем кровопотеря в группе сравнения — $702,50 \pm 13,26$ мл ($p < 0,05$). Кровопотеря подсчитывалась гравитационным методом.

До операции цифры гемоглобина в основной и группе сравнения достоверно не отличались ($119,20 \pm 3,27$ г/л и $122,75 \pm 2,49$ г/л соответственно). Через 24 часа после операции кесарева сечения уровень гемоглобина в основной группе достоверно не отличался от исходного и составил $114,10 \pm 2,50$ г/л, в то время как в группе сравнения был достоверно ниже, чем до операции ($102,49 \pm 5,84$ г/л, $p < 0,05$). При сравнении средних цифр гемоглобина через 24 часа после оперативного родоразрешения между двумя группами было выявлено, что в контрольной группе величина данного показателя была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Плазмо- и гемотрансфузии в основной группе не проводились, в группе сравнения в 3 случаях (15%) производилась плазмотрансфузия: было перелито 1, 2 и 3 дозы СЗП соответственно.

Обсуждение

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи между наличием наследственной тромбофилии и развитием тяжелого гестоза [5, 7, 9, 10, 14, 15]. У пациенток с тяжелыми формами гестоза тромбофилии выявляются в 5 раз чаще, чем в общей популяции [6]. Риск возникновения гестоза значительно возрастает при сочетании генетически обусловленной тромбофилии с антифосфолипидным синдромом. Наличие иммунообусловленных нарушений в системе гемостаза может усугублять существующую тромбофилию, дополнительно способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтного состояния, активации системного воспалительного ответа — ключевых патогенетических процессов в формировании гестоза.

Ранняя терапия (начиная с предгравидарной подготовки и ранних сроков беременности) с использованием противотромботических препаратов, антиоксидантов и витаминов у пациенток с наследственной тромбофилией, АФС, а также комбинированными формами тромбофилии и тромбозами в анамнезе позволяет предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и тяжелого течения гестоза. Этот эффект, вероятно, связан с влиянием на ранние этапы имплантации плодного яйца, процессы инвазии трофобласта и плацентации: полноценность этих процессов в значительной степени позволяет избежать развития эндотелиоза, снижения плацентарной перфузии и развития по-

рочного круга патологических процессов, свойственных гестозу.

Несмотря на успехи в раскрытии механизмов патогенеза гестоза, терапия уже сформировавшегося осложнения все еще остается сложной задачей. К сожалению, единственно эффективным методом лечения при тяжелых формах гестоза является прерывание беременности по витальным показаниям.

Так как при тяжелом гестозе даже незначительное превышение физиологической кровопотери может запустить развитие ДВС-синдрома, необходимо строго соблюдать все меры профилактики кровотечений.

Диагностика I и II фазы острого ДВС-синдрома затруднена и требует проведения лабораторных методов исследования, в связи с чем время для коррекции быстро развивающихся нарушений свертывающей системы крови может быть упущено. Вместе с тем необходимо отметить, что адекватная терапия именно на II стадии острого ДВС-синдрома имеет 100% эффективность. Мы рекомендуем в данной ситуации ориентироваться на результаты лабораторных тестов перед родоразрешением, а именно на результаты исследований продуктов деградации фибрина, Д-димеров, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмина, а также на клинические симптомы повышенной кровоточивости и начинать лечение незамедлительно.

Имеются сведения ряда авторов о недостаточности эффективности реинфузии крови при тяжелом течении гестоза [13, 15]. При проведении инфузионной терапии необходимо также с осторожностью вводить препараты гидроксипроксиэтилкрахмала, декстранов, инфузионных антигипоксантов в связи с возможным их дезагрегантным и антикоагулянтным эффектом, отдавая предпочтение препаратам желатины — гелофузину и желатинолю. Нами начато исследование по данной проблематике.

Эффективен также местный гемостаз с использованием местных гемостатических комплексов, нанесенных на коллагеновую пластину, содержащих основные факторы свертывания крови — тромбин и фибриноген и антифибринолитики — транексамовую кислоту, например, Тахокомб.

С целью профилактики массивной акушерской кровопотери при оперативном родоразрешении показан тщательный хирургический гемостаз, интраоперационный мониторинг показателей свертывающей системы крови, при повышенной кровоточивости — дренирование послеоперационной раны, своевременное применение препаратов, усиливающих адгезию тромбоцитов, и заместительной терапии препаратами, содержащими

тромбоциты и факторы свертывания крови (тромбовзвесь, СЗП, криопреципитат). При признаках активации фибринолитической системы необходимо своевременно применять антифибринолитические препараты.

В настоящий момент из антифибринолитических препаратов используют природный ингибитор сериновых протеаз апротинин, синтетический ингибитор протеаз нафамостат и синтетические аналоги лизина — аминокaproновая и транексамовая кислоты.

Апротинин очень часто вызывает аллергические реакции: возможны реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции, симптомы могут варьировать от покраснения, крапивницы, зуда, тошноты, снижения артериального давления, тахикардии или брадикардии, бронхоспазма и отека гортани до гипотензии тяжелой степени и анафилактического шока с летальным исходом в редких случаях. В случае повторного применения апротинина, уровень риска развития аллергических/анафилактических реакций возрастает до 5 процентов.

Транексамовая кислота специфически ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена, обладает гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с активацией фибринолиза. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 10 мг/кг в разведении на 20 мл физиологического раствора в момент разреза на передней брюшной стенке [12, 16].

Venoni и соавт., Tanaka и соавт., Brown и соавт. (2006, 2008) провели несколько двойных слепых исследований при эндопротезировании, в кардиохирургии при использовании аппарата искусственного кровообращения, которые показали, что назначение транексамовой кислоты значительно снижает общую кровопотерю до 50% и снижает потребность в трансфузии без увеличения риска тромбоэмболических осложнений [10].

Наши данные совпадают с результатами зарубежных исследователей: применение транексамовой кислоты достоверно снижает кровопотерю во время операции кесарева сечения, уменьшает количество трансфузий аллогенных препаратов крови. Снижение гемоглобина при применении транексамовой кислоты интраоперационно было достоверно менее существенным, чем в группе сравнения. Нами не отмечено ни одного случая возникновения тромбозов при применении транексамовой кислоты.

Полученные результаты исследования позволяют сделать заключение о целесообразности в оценке интраоперационной кровопотери при тяжелом гестозе учета разницы гемоглобина

до операции и через 24 часа от момента родоразрешения. Другие методы (формула Нельсона) менее предпочтительны, поскольку имеют погрешности, связанные с гемоконцентрацией при тяжелом гестозе.

Своевременная диагностика нарушений в системе гемостаза у беременных с акушерской патологией позволит выявить группу риска по коагулопатическим кровотечениям и массивной акушерской кровопотере, что в свою очередь является основанием для своевременной профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде с применением современных средств коррекции системы гемостаза, в том числе транексамовой кислоты.

Литература

1. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами / Баймурадова С. М. [и др.] // Акуш. и гин. — 2004. — №2. — С.21–27.
2. Баймурадова С. М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007.
3. Баранов И. И. Современные принципы лечения акушерских кровотечений // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1999. — №2. — С.5–16.
4. Зайнулина М. С. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозируемый риск, профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2006.
5. Лапина Е. Н. Течение беременности у женщин с наследственной тромбофилией и варикозной болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. — М.: МИА, 2007. — 1064 с.
7. Пиеничкикова Е. Б., Пиеничкикова Т. Б., Макацария А. Д. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом // Акуш. и гин. — 2006. — №4. — С.15–19.
8. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / Готов А. С. [и др.] // Молекулярная биология. — 2005. — Т.39, №3. — С.1–10.
9. Тромбофилии в акушерской практике: учебно-методическое пособие / Зайнулина М. С. [и др.]; ред. Э. К. Айламазян, Н. Н. Петрищев. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. — 46 с.
10. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / Баркаган З. С. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2004. — №5. — С.62–68.
11. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations /

- Benoni G. [et al.] // Acta Orthop. Scand. — 2001. — Vol. 72. — P. 442–448.
12. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial / Gai M. Y. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 112, N2. — P. 154–161.
13. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies / Greer I. A. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 98, N9. — P. 909–918.
14. Neill A. C., Nixon R. M., Thornton S. A comparison of clinical assessment with ultrasound in the management of secondary postpartum haemorrhage // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2002. — Vol. 104, N2. — P. 113–115.
15. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome — A confounded problem! / Willem J. Kist [et al.] // Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 99. — P. 77–85.
16. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2001. — Vol. 36, N10. — P. 590–592.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

PREVENTIVE MAINTENANCE
OF INTRAOPERATION KOAGULOPATIC BLEEDING
IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA

Bikmullina D. R., Zainulina M. S., Vashukova E. S.

■ **Summary:** Laboratory, sonographic and molecular-genetic investigation of 38 patients with pre-eclampsia was observed. In heavy current of pre-eclampsia, a HELLP-syndrome intravascular clotting activates and the thrombocytopenia, pathological activation fibrinolytic system often develops. In this connection, at women with obstetrical pathology development of a hemorrhagic shock and the DIC-syndrome can occur at hemorrhage, slightly exceeding the physiological. In fact, 89% surveyed activation of an intravascular clotting, and also pathological plasminemia was marked. The results of analysis shoed that all pregnant women with pre-eclampsia have hereditary thrombophilia, moreover multigene mutations has also been revealed in 86,84% of cases.

■ **Key words:** pre-eclampsia; activation of intravascular clotting; pathological hemorrhage; hereditary thrombophilia.

■ Адреса авторов для переписки

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., заместитель директора по лечебной и научной работе.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Бикмуллина Дина Рустемовна — врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности №2.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Вашукова Елена Сергеевна — аспирант.

СПбГУ, биолого-почвенный факультет, кафедра генетики и селекции,
199034 Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9.

E-mail: iagmail@ott.ru

Zainulina Marina Sabirovna — PhD.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Bikmullina Dina Rustemovna — doctor.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Vashukova Elena Sergeevna — senior researcher.

The State University of Saint-Petersburg,
199034, St.-Petersburg, universitetskaya nab., 7/9.

E-mail: iagmail@ott.ru