



А.В. Соловьёва, С.А. Дьяконов, О.А. Быкова

Гемостаз: ошибки и неточности

Лабораторная оценка системы
гемостаза в акушерстве и гинекологии

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского



Приложение к журналу

StatusPraesens 2020
profmedia

УДК 618.2
ББК 57.16
С60

Авторы:

Алина Викторовна Соловьёва, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН;
Сергей Александрович Дьяконов, канд. мед. наук; *Ольга Александровна Быкова*, StatusPraesens (Москва)

С60 Гемостаз: ошибки и неточности. Лабораторная оценка системы гемостаза в акушерстве и гинекологии : Информационный бюллетень / А.В. Соловьёва, С.А. Дьяконов, О.А. Быкова; под ред. В.Е. Радзинского — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-32-1

Тесты лабораторной диагностики, отражающие физиологические и патологические сдвиги в системе гемостаза до и во время беременности, весьма многочисленны. Тем не менее использование этих новых инструментов привело к парадоксальной ситуации — гипер- и гиподиагностике многочисленных нарушений. В частности, изолированное повышение D-димера часто влечёт за собой «лечение анализов» без конкретного диагноза.

Специалисты выделяют необходимый минимум доступных диагностических методик, позволяющих своевременно и адекватно оценить состояние гемостазиологического баланса как на прегравидарном этапе, так и у беременных. Тем не менее без чёткого понимания врачом всех особенностей функционирования свёртывающей системы крови в различные периоды жизни женщины интерпретация результатов коагулограммы вряд ли будет точной и информативной.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.2
ББК 57.16

ISBN 978-5-907218-32-1

© Соловьёва А.В., 2020
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2020

Современные акушерство и гинекология немыслимы без активного использования достижений **клинико-лабораторной диагностики**. На глазах у ныне работающих врачей в практику вошли ультразвуковые и томографические исследования, были усовершенствованы цитологические методы, установлены **биохимические маркёры** множества нарушений. Большое значение приобрела **оценка изменений** различных параметров гемостаза — как у беременных, так и в качестве элемента прегравидарной подготовки. Тем не менее использование новых инструментов привело к парадоксальной ситуации — **гипер- и гиподиагностике** многочисленных нарушений. Итак, что сегодня может «показать» кровь?

Обязательный минимум

Тесты лабораторной диагностики, отражающие физиологические и патологические сдвиги в системе гемостаза до и во время беременности, весьма многочисленны¹. Специалисты выделяют **необходимый минимум** доступных диагностических методик, позволяющих своевременно и адекватно оценить состояние гемостазиологического баланса с целью выполнения профилактических и/или лечебных мероприятий².

Согласно действующим российским клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020), необходимо назначать беременной коагулограмму при **первом визите и перед родами**. Это исследование включает определение четырёх параметров³.

- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
- Протромбиновое время (ПВ).
- Фибриноген.
- Количество тромбоцитов.

Строго говоря, последний из указанных параметров диагностики гемостатических нарушений — определение **количества тромбоцитов** — входит в рамки общего (клинического) анализа крови и служит основой оценки **сосудисто-тромбоцитарного звена** гемостаза⁴. Важно понимать, что на протяжении **физиологической** беременности медиана количества «кровяных пластинок» смещается незначительно. Тем не менее тромбоцитопении развиваются у 7–11% беременных, при этом в подавляющем большинстве случаев подобные эпизоды патогенетически **связаны с самой гестацией**⁵. Количество тромбоцитов, как правило, составляет не менее $100 \times 10^9 / \text{л}$. Гестационную тромбоцитопению необходимо дифференцировать с неспецифичными для беременности причинами этого нарушения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Бернара—Сулье, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром [АФС] и др). Акушер-гинеколог должен наблюдать таких пациентов в тесном **сотрудничестве** с гематологом и (при необходимости) с ревматологом⁶.

Показаний для **обязательного скринингового** исследования агрегационной способности тромбоцитов с добавлением различных реагентов, чаще всего адено-

зиндифосфата, при физиологическом течении гестации у пациенток с **отсутствием** геморрагических проявлений в анамнезе нет. В противном случае рекомендовано выполнять оценку активации тромбоцитов **при первой явке** беременной (7–8 нед).

Рассмотрим подробнее другие обязательные параметры оценки гемостаза беременной. В течение **физиологической беременности** и в **послеродовом периоде** важнейшие скрининговые показатели **коагуляционного гемостаза** — **АЧТВ** и **ПВ** — обычно не претерпевают значимых изменений, хотя возможна и тенденция к их укорочению¹.

■ **АЧТВ** чутко реагирует на изменения уровней веществ, обеспечивающих работу каскада реакций **внешней и общей систем свёртывания**, — факторов II, V, VIII, IX, X, XI, XII и фибриногена. Этот показатель определяют в целях скрининга врождённых или приобретённых **коагулопатий**. В числе первых наиболее известны гемофилия А и В, а также болезнь Виллебранда; вторые включают нарушения функции печени и введение противосвёртывающих препаратов. Именно поэтому АЧТВ используют **для мониторинга гепаринотерапии** — между этим параметром и дозой нефракционированного гепарина существует линейная зависимость.

■ **ПВ** — ещё один необходимый инструмент оценки показателей внешней и общей систем свёртывания. ПВ высокочувствительно к изменениям **витаминок-зависимых** факторов (II, VII, X), поэтому его используют в мониторинге анти-тромботической терапии антагонистом этого соединения варфарином, а также для оценки течения заболеваний печени.

[Основа лабораторного изучения гемостаза, обеспечивающая своевременную и адекватную оценку состояния системы свёртывания крови на прегравидарном этапе и в период беременности, — определение АЧТВ, ПВ, уровня фибриногена и количества тромбоцитов.]

Несложное в лабораторной практике определение ПВ основано на добавлении к плазме крови тканевого фактора. Оно было внедрено американским врачом Армандом Квиком (Armand J. Quick) ещё в 1935 году, но до сих пор служит классическим анализом **коагулирующей активности**⁸. Тем не менее в 1980-х годах оценка ПВ была усовершенствована с помощью нового показателя — **международного нормализованного отношения** (МНО), позволяющего минимизировать зависимость результата от варибельности реагента. МНО — это отношение ПВ пациента к нормальному ПВ, возведённое в значение международного индекса чувствительности, указанное производителем тканевого фактора на упаковке.

Фибриноген — один из важнейших белков гемостаза, и его определение незаменимо для выявления таких **редких наследственных заболеваний**, как а- или дисфибриногенемия. Его обязательно оценивают при тяжёлых травмах, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) и заболеваниях печени. Сгусток фибриногена/фибрина стабилизирован фактором XIII, а его распад с образованием **продуктов геградации** характерен для таких тромботических состояний, как тромбоз глубоких вен или тромбоз эмболия лёгочной артерии.

ЧТО ПОКАЖЕТ КРОВЬ?



ОЦЕНКА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОГО БАЛАНСА У БЕРЕМЕННЫХ

Будущим матерям на прегравидарном этапе, при постановке на учёт по беременности и перед родами рекомендовано назначать коагулограмму

КОАГУЛОГРАММА

АЧТВ

ПВ

Фибриноген

Количество
тромбоцитов

Возможные нарушения при отклонении показателей от нормы

Удлинение:
коагулопатии,
болезнь
Виллебранда,
нарушения
функций печени.
Укорочение:
гиперкоагуляция

Удлинение:
нарушение
свёртываемости
крови,
заболевания
печени, рвота
беременных, АФС

**Высокий
уровень:**
воспалительные
заболевания,
тромбозы.
Низкий уровень:
ДВС-синдром,
тяжёлая
преэклампсия,
а- или дис-
фибриногенемия

Снижение:
идиопатическая
тромбоцито-
пеническая
пурпура,
гестационная
тромбоцито-
пения, синдром
Бернара—Сулье,
системная
красная волчанка,
АФС.
Повышение:
воспалительные
заболевания

Вывод: Четыре вышеперечисленных показателя — **основа лабораторной оценки гемостаза. Выраженные отклонения** этих параметров — повод для **привлечения гематолога** к ведению беременной.

Перегрузка

Четыре вышеперечисленных показателя — **основа** лабораторного анализа гемостаза, но палитра оценки свёртывающей функции крови ими не исчерпывается⁹.

Так, упомянутые выше **продукты геградации** кровяного сгустка стали предметом самостоятельного углублённого исследования, при этом в последние десятилетия оценку растворимых комплексов мономеров фибрина потеснил **D-димер**. Его **изолированное определение** стало «бичом» российского акушерства и гинекологии.

Определение D-димера необходимо прежде всего для исключения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и оценки тяжести ДВС-синдрома (в последнем случае — обязательно в сочетании с иными параметрами гемостаза!). На «вторых ролях» сегодня — прогнозирование тромботических рисков, течения инфекционных и онкологических заболеваний.

Тенденция к **неоправданному** расширению «сферы ответственности» этого продукта фибринолиза — общемировое явление. Изолированное повышение D-димера часто влечёт за собой «**лечение анализов**» без конкретного диагноза, при этом зарубежные специалисты указывают на проблемы со стандартизацией, чувствительностью и специфичностью существующих диагностических тестов.

Тем не менее на «плечи» этого «атланта» нередко возлагают **диагностику угрозы прерывания** беременности на ранних сроках и даже **бесплодия** неясного генеза. Нужно отметить, что принятые в 2019 году российские клинические рекомендации «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация»¹⁰ и «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)»¹¹ регламентируют лишь назначение **коагулограммы при подготовке к программам ВРТ**. Аналогичные указания содержит и обновлённый (вступает в силу с 1 января 2021 года) порядок использования ВРТ¹². К сожалению, конкретный объём ориентировочного исследования системы гемостаза в этих документах не указан.

Таким образом, **оценка гемостаза** у бесплодных пациенток сейчас направлена на скрининг грубых нарушений **перед назначением** стимуляции овуляции, ассоциированной с повышением риска ВТЭО¹³. Ассоциация гиперкоагуляции с привычным невынашиванием неясного генеза наряду с применением антикоагулянтов в качестве эмпирической профилактики потери беременности служит предметом горячих научных дискуссий^{14,15}.

В худшем случае при оценке результатов определения D-димера не принимают во внимание его «**запрограммированный**» **рост** в течение гестации, отражающий состояние физиологической гиперкоагуляции. Так, по данным испанских исследователей (2018), в III триместре его показатели превышают верхнюю границу для небеременных (500 мкг/л) у 99% пациенток¹⁶. Окончательная **валидация параметров динамики** этого продукта распада кровяного сгустка у беременных — задача на ближайшее будущее.

Знака равенства нет

Недооценка физиологических изменений системы гемостаза — распространённая ошибка медиков. Если такие скрининговые показатели, как АЧТВ, ПВ и количество тромбоцитов, обычно не претерпевают выраженных изменений,

Графическое отображение гемостаза

Тромбоэластография (ТЭГ) — дополнительный метод оценки системы гемостаза, который позволяет измерить **формирование фибринового сгустка** в цельной крови. При классической ТЭГ образец биологического материала помещают в специальную кювету, которая начинает медленные движения. При образовании сгустка погружённый в кровь стержень встречает всё большее **сопротивление**. Регистрация последнего обеспечивает формирование характерных кривых, анализ которых гематологом позволяет оценить коагулянтную активность. Вариант этой методики — ротационная тромбоэластометрия (ROtational ThromboElastoMetry, **ROTEM**), при которой движется сам стержень.

Эти методы были разработаны для оценки общего состояния гемостаза и для назначения/коррекции терапии у пациентов с кровотечением при обширных хирургических операциях или травмах¹⁷. **Скрининговое использование** этого метода для оценки свёртывания крови у акушерско-гинекологических пациенток, в том числе при привычном невынашивании неясного генеза или неудачах имплантации после ЭКО, следует признать **неоправданным**.

У беременных параметры ТЭГ предсказуемо отражают рост коагуляционной активности и снижение фибринолиза: система гемостаза активируется быстрее, а кровяные сгустки немного более плотны¹⁸. Эти отличия достигают статистической значимости¹⁹. В августе 2020 года профильный комитет Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (International society on thrombosis and haemostasis, ISTH) указал на перспективность ТЭГ и ROTEM в акушерской практике, прежде всего **при послеродовых кровотечениях**, но подчеркнул необходимость крупных проспективных исследований этих методов с тщательным контролем качества²⁰.

это не будет верным для остальных параметров при углублённом исследовании. В частности, для физиологического течения беременности характерны рост **уровня фибриногена** и **снижение антикоагулянтной активности** крови. Отмечают увеличение факторов свёртывания VII, VIII и IX и угнетение активности протеина S при незначительном снижении свободной фракции последнего (и стабильной концентрации общего белка)²¹.

С целью стратификации пациенток в группы риска по возможным геморрагическим, тромботическим и гестационным осложнениям необходимо акцентировать внимание на **своевременном** исследовании показателей системы гемостаза (на **этапе планирования** гестации или **при первом обращении** беременной в медицинскую организацию). Последующее обследование при физиологическом течении беременности должно быть обосновано^{22,23}.

У пациенток группы **низкого риска** гестационных и тромбоэмболических осложнений при физиологическом течении беременности объём обследования должен быть минимизирован, что позволяет исключить в эти сроки **необоснованное инвазивное** вмешательство и снизить затраты.

В эту группу включают женщин при отсутствии:

- экстрагенитальных заболеваний;
- необходимости в лечебных мероприятиях по коррекции экстрагенитальных заболеваний;
- специфических осложнений гестационного процесса при данной беременности (отёки, протеинурия и гипертензивные расстройства, преждевременные роды, задержка роста плода [ЗРП]);
- ante-, интра- и ранней неонатальной гибели ребёнка в анамнезе женщины;
- осложнений при предыдущих родах, таких, как гипотоническое кровотечение.

С другой стороны, пациенткам групп риска гестационных и тромбоэмболических осложнений необходимо **расширить объём** исследования с целью своевременной профилактики возможного клинического неблагополучия.

Для **физиологического** течения беременности характерны перечисленные ниже изменения параметров гемостаза, определяемых при углублённом исследовании.

- Повышение уровня фактора Виллебранда.
- Снижение активности фермента ADAMTS13*.
- Снижение активности фактора XIII (фибринстабилизирующего) ко времени родов.
- Увеличение способности к образованию тромбина (по показателям теста генерации тромбина).
- Изменения показателей тромбоэластографии и тромбодинамики с тенденцией к усилению фибринообразования.
- Увеличение уровня тканевого фактора.
- Нарастание D-димера.
- Снижение антикоагулянтной активности крови за счёт изменений в системе протеина С при стабильной активности антитромбина III.
- Снижение уровня гомоцистеина на фоне приёма фолатов.

Отклонения от этих тенденций — повод для повышенного внимания к состоянию беременной, часто служащий основанием для назначения **консультации гематолога**.

Венозные тромбоэмболии: ищем мутации

Прокоагуляционные изменения при нормальной беременности повышают риск тромботических осложнений^{24,25}. Однако это — не причина рассматривать **гестацию как самостоятельный повод** к углублённому исследованию гемостаза. Тем не менее в группу риска **ВТЭО** включают пациенток с широким спектром состояний.

- Предшествующие ВТЭО: рецидивирующие, неспровоцированные, спровоцированные, связанные с приёмом эстрогенсодержащих препаратов.
- Семейный тромботический анамнез (ВТЭО у родственников первой линии родства в возрасте до 50 лет).
- Искусственные клапаны сердца, кава-фильтр.

* ADAMTS13 — a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM.

COVID-19 и мониторинг гемостаза

SARS-CoV-2 обладает крайне **выраженным тромбогенным** потенциалом²⁶, и страдающие COVID-19 беременные — не исключение. Уже описано такое осложнение гестации, как «имитация» HELLP-синдрома²⁷. При COVID-19 тромбоцитопения носит умеренный характер, но более отчётлива при тяжёлом течении: в современных литературных источниках можно встретить указание на клинический случай развития **приобретённой** иммунной тромбоцитопенической пурпуры при этом заболевании²⁸.

Исследования D-димера у пациенток с COVID-19 **включены** в российские методические рекомендации. Здесь этот **маркёр используют по прямому назначению** в рамках диагностического поиска ВТЭО. Тем не менее разработчики рекомендаций указывают, что клиническое значение его повышения при COVID-19 у беременных окончательно не определено.

Наряду с количеством тромбоцитов и ПВ ISTH рекомендует обеспечивать **мониторинг** АЧТВ и фибриногена у инфицированных SARS-CoV-2 беременных²⁹. Отклонения этих параметров могут служить указанием на **риск тяжёлого течения** COVID-19 и повлиять на принятие клинических решений о госпитализации или необходимости скорейшего родоразрешения³⁰.

- Тяжёлая форма преэклампсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности.
- Носительство тромбофилических генотипов (подробнее о них — ниже): гомозиготное носительство фактора V Лейден *FVL (G1691A)*, сочетание гетерозиготных полиморфизмов *FVL* и протромбина *F2 (G20210A)*, гомозиготное носительство последнего, дефицит антитромбина III, протеина S и C.
- Экстрагенитальные заболевания (злокачественные опухоли, сахарный диабет 1-го типа, нефротический синдром, системная красная волчанка, серповидноклеточная анемия).

У этих пациенток исследование гемостаза при беременности **дополняют** определением агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, D-димера, антитромбина III, а также скринингом нарушений в системе протеина C и оценкой резистентности фактора V к активированному протеину C. На **прегравидарном** этапе рекомендовано определение гомоцистеина, но его мониторинг в течение гестации не показан.

Рутинный скрининг для определения **тромбофилических нарушений** в рамках прегравидарной подготовки **не назначают** ввиду недоказанной целесообразности такого мероприятия. Определение концентрации **гомоцистеина** в крови также **не обязательно**. Генетическое обследование для выявления наследственных тромбофилий (полиморфизмов генов гемостаза) рекомендуют женщинам, имеющим родственников первой степени родства с тромбофилией высокого риска, а также при наличии в анамнезе нижеследующих состояний³¹.

- Идиопатический артериальный тромбоз (в молодом возрасте).
- Идиопатические ВТЭО необычной локализации (тромбозы вен ЖКТ, почек, головного мозга, венозного синуса).

Тромбориски: не только беременность

Большую долю работы акушера-гинеколога занимает ведение пациенток вне беременности, а если говорить точнее, женщин, которым необходимо **репродуктивное планирование**. Несмотря на достаточно широкий выбор контрацептивов, их использование в нашей стране, как и во всём мире, до сих пор **явно недостаточно**. И одна из причин — гормонофобия. Множество публикаций StatusPraesens за 11 лет истории журнала было посвящено **методичному и аргументированному** развенчанию дремучих мифов. Однако до полной победы над страхами, увы, пока ещё далеко. Среди таковых едва ли не самым распространённым можно **считать риск тромбообразования**, повышающийся на фоне приёма гормональных препаратов.

Действительно, вероятность ВТЭО у пользовательниц КОК в среднем **в 3,5 раза** выше в сравнении с теми, кто гормональные средства не применяет^{32,33}. Однако указанная опасность, например, почти в 3 раза меньше, чем при гестации. Врач может использовать валидированный опросник для оценки риска ВТЭО, ответы на который могут стать достаточным основанием для расширения диагностического поиска и **принятия верного решения** относительно возможности использования КОК у конкретной пациентки.

Ещё один документ, на который следует опираться в вопросах выбора средств и методов предотвращения нежеланной беременности, — **Медицинские критерии приемлемости** для использования методов контрацепции ВОЗ 2015 года³², в которых чётко прописано, что наличие факторов риска ВТЭО — **противопоказание** для назначения любого КОК. В качестве важной ремарки эксперты ВОЗ отмечают, что **все КОК** в той или иной степени несут в себе тромбориски, однако для тех препаратов, в состав которых включены ЛНГ, норэтистерон и норгестимат, эти риски всё же **менее выражены**^{32,34}. Так, при использовании КОК с ЛНГ вероятность тромботических осложнений составляет 5—10 случаев на 10 тыс. женщино-лет^{35–37}, практически столь же безопасным можно признать норэтистерон³⁵, а норгестимат может увеличить вероятность ВТЭО на 14%³⁶. Близким к эталонному трио сегодня можно считать КОК на основе гестагена **хлормадинона ацетата** (2 мг ХМА в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола входят в состав препарата «Белара»). Это утверждение подкреплено результатами шести наблюдательных исследований с привлечением около 60 тыс. пациенток и выводом экспертов: риск ВТЭО при использовании препаратов с ХМА составляет **2,4 на 10 тыс. женщино-лет**³⁸.

В частности, крупная постмаркетинговая наблюдательная работа включила около 20 тыс. женщин, получавших КОК с 2 мг ХМА и 0,03 мг в течение 6 циклов. В ней был отмечен один эпизод тромбоза вен нижней конечности и один случай тромбоза лёгочной артерии. Согласно оценкам авторов, частота ВТЭО составила 2,1 на 10 000 женщино-лет³⁹.

Хорошие параметры безопасности КОК с ХМА подтвердило и исследование III фазы длительного применения препарата «Белара». В нём участво-

вала 781 женщина (23 033 цикла с КОК, до 45 у одной пациентки). В нём был описан единственный эпизод тромбоза глубоких вен нижней конечности у курильщицы старше 30 лет после обусловленной вывихом голеностопного сустава иммобилизации⁴⁰.

Помимо эффективной контрацепции, использование средств на основе ХМА обеспечивает хороший контроль менструального цикла, уменьшение объёма кровопотери, снижение выраженности дисменореи, акне, себореи, гирсутизма.

Практикующему врачу также важно помнить, что в оценке тромботических рисков использования гормональной контрацепции необходимо учитывать фактор времени: абсолютно любой КОК на старте применения усиливает процессы коагуляции и фибринолиза (и это найдёт отражение в лабораторных анализах), однако уже через полгода показатели гемостаза выравниваются.

- Эпизод ВТЭО, ассоциированный с воздействием факторов умеренного риска (операции небольшого объёма, непродолжительная иммобилизация или путешествия на незначительные расстояния, приём эстрогенсодержащих контрацептивов).
- Идиопатическая ВТЭО в сочетании с отнесением пациентки к группе риска по кровотечению или с наличием противопоказаний для антикоагулянтной терапии.
- Необъяснимые осложнения беременности (более трёх потерь на сроках до 10 нед или одна и более после 10 нед, преэклампсия, ЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты).

К тромбофилиям высокого риска относят гомозиготные полиморфизмы генов фактора V *G1691A* (лейденская мутация) и фактора II *G20210A* либо их сочетание, а также дефицит антитромбина. Тромбофилиями низкого риска признаны дефицит антитромбина, протеинов C и S, гипергомоцистеинемия, гетерозиготные мутации *G1691A* и *G20210A*⁴¹.

Объём рекомендуемого генетического обследования включает поиск мутаций в следующих генах:

- *F5 G1691A*;
- *F2 G20210A*;
- *SERPINC1* (ген сериновой протеазы);
- *PROC* и *PROS1* (гены протеинов C и S соответственно).

При обнаружении тромбофилии необходимо организовать консультацию пациентки у гематолога.

Антитромботическую терапию женщинам с наследственными тромбофилиями назначают только в рамках клинических исследований или в целях профилактики тромбоэмболических осложнений⁴². Медицинская общественность с большим интересом ожидает результаты крупного международного рандомизированного контролируемого исследования Anticoagulants for Living Fetuses2 (ALIFE2), посвящённого оценке эффективности терапии препаратом низкомолекулярного гепарина у женщин с носительством тромбофилических мутаций и привычным невынашиванием беременности в анамнезе⁴³.

[Антитромботическую терапию женщинам с наследственными тромбофилиями назначают только в рамках клинических исследований или для профилактики тромбозоболоческих осложнений. Рутинный скрининг этих полиморфизмов не входит в программу прегравидарной подготовки.]

Коагулопатические кровотечения:

кто в группе риска?

О высоком риске коагулопатических кровотечений следует задуматься при появлении в поле зрения акушера-гинеколога пациентки с врождённым **геморрагическим диатезом** (болезнь Виллебранда, тромбоцитопатии). Для этого заболевания характерно появление с детского возраста кровоточивости микроциркуляторного типа (носовые, десневые кровотечения, повышенная склонность к образованию синяков, обильные менструальные кровотечения, продолжающееся кровотечение после малых хирургических вмешательств — экстракции зуба, тонзилэктомии).

При наступлении беременности таким пациенткам рекомендовано наблюдение и обследование **на III этапе** оказания специализированной медицинской помощи. У них **дополнительно** определяют агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом, уровень фактора Виллебранда (только до срока гестации 8 нед) и фактора XIII (фибринстабилизирующего). Назначение ТЭГ на прегравидарном этапе и во время гестации не рекомендовано (за исключением поздних сроков).

Рекомендуют консультацию гематолога при снижении:

- количества или функции тромбоцитов;
- уровня фактора Виллебранда;
- активности фактора XIII.

Система гемостаза тесно вовлечена в патогенетические изменения при **преэклампсии**^{44,45}.

Группа риска преэклампсии включает беременных с такими состояниями, как:

- ранняя преэклампсия и преждевременные роды в сроке до 34 нед в анамнезе;
- преэклампсия больше чем в одной предшествующей беременности;
- хронические заболевания почек;
- аутоиммунные заболевания, и в первую очередь системная красная волчанка, и АФС;
- наследственная тромбофилия (мутации *F5L G1691A*; *F2 G20210A*; глубокий дефицит антитромбина III, протеина С или протеина S);
- сахарный диабет (1-го или 2-го типа);
- хроническая артериальная гипертензия;
- индекс массы тела 35 кг/м^2 и более при первом посещении.

Необходимо отметить, что в настоящее время **коагулограмма не служит скрининговым** анализом для этого нарушения, хотя фибриноген предложен в качестве возможного маркера преэклампсии, особенно тяжёлой, в III триместре беременности⁴⁶. У таких пациенток желательнее определять **гомоцистеин**, при этом такие методы, как исследование функции тромбоцитов, измерение уровня D-димера или выполнение ТЭГ, не предоставляют дополнительной диагностической информации.

Антифосфолипидный синдром

АФС — аутоиммунное заболевание, которому присуще **сочетание** неблагоприятных исходов беременности или тромбозов (венозных или артериальных) с повышением титра антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и $\beta 2$ -гликопротеину-1). Многие исследователи считают АФС одной из наиболее важных **корректируемых причин** привычного невынашивания беременности.

Согласно международному консенсусному заявлению 2006 года, известному, как «Сиднейские диагностические критерии АФС», о наличии этого заболевания можно говорить только в случае **комбинации** по меньшей мере одного из клинических и одного из лабораторных критериев синдрома⁴⁷.

К **клиническим** критериям АФС относят следующие.

- **Сосудистый тромбоз.** Один или более клинических эпизодов тромбоза артерий, вен или мелких сосудов в любых тканях или органах. Тромбоз должен быть объективно подтверждён бесспорными результатами визуализирующих методов исследования (или гистологически, в последнем случае в отсутствие выраженного воспаления сосудистой стенки).
- **Потери беременности:**
 - один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода на сроке 10 нед гестации и позднее (нормальное морфологическое строение документировано при УЗИ или непосредственном исследовании абортуса); или
 - один или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом на сроке до 34 нед гестации вследствие тяжёлой преэклампсии, или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности; или
 - три или более последовательных случаев самопроизвольной потери беременности на сроке до 10 нед гестации после исключения анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских или отцовских хромосомных нарушений.

Лабораторные критерии АФС следующие.

- **Волчаночный антикоагулянт**, выявленный в плазме крови при двух исследованиях или более с промежутком не менее 12 нед, согласно рекомендациям ISTH.
- **Антитела к кардиолипину** изотипов IgG и/или IgM, выявленные в сыворотке или плазме крови в средних или высоких титрах при двух исследованиях или более с промежутком не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
- **Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1** изотипов IgG и/или IgM, выявленные в сыворотке или плазме крови в высоких титрах при двух исследованиях или более

[О наличии АФС можно говорить только в случае комбинации по меньшей мере одного из клинических и одного из лабораторных критериев синдрома. Изолированного выявления антифосфолипидных антител для вынесения диагноза АФС недостаточно.]

с промежутком не менее 12 нед с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

Между эпизодами, отвечающими условиям клинических и лабораторных критериев АФС, **не должно пройти** более 12 нед (но меньше 5 лет). **Изолированного** выявления антифосфолипидных антител для вынесения диагноза АФС **недостаточно**.

Квалифицированную медицинскую помощь при АФС оказывают совместно **ревматолог, гематолог и акушер-гинеколог**. При обнаружении антифосфолипидных антител пациентке с тремя эпизодами невынашивания и более на прегравидарном этапе назначают **профилактические** дозы ацетилсалициловой кислоты. После положительного теста на беременность дополнительно используют профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина⁴⁸. Глюкокортикоиды не улучшают исходы беременности при АФС и повышают вероятность артериальной гипертензии и гестационного сахарного диабета.

Опасно для жизни

К ведущим **критическим состояниям**, определяющим современную структуру материнской смертности во всём мире, относят **ДВС-синдром** и различные клинические формы **тромботической микроангиопатии (ТМА)**. В основе этих патологических состояний лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, влекущее за собой диссеминированное тромбообразование^{49–51}.

На фоне гестации спектр **клинических вариантов ТМА** включает ряд заболеваний: атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), преэклампсию и эклампсию, HELLP-синдром и катастрофический АФС (КАФС)^{52–54}.

В группу риска **ДВС-синдрома** следует включать пациенток со следующими состояниями:

- острой массивной кровопотерей;
- эмболией околоплодными водами;
- преждевременной отслойкой плаценты;
- антенатальной гибелью плода;
- хориоамнионитом.

В пользу развития **ТМА** будут свидетельствовать:

- органная дисфункция различной локализации;
- тромбоцитопения в сочетании с гемолитической анемией;
- шизоцитоз;
- повышение активности печёночных трансаминаз;
- повышение уровня лактатдегидрогеназы.

В клинической практике **объём** исследования системы гемостаза при **жизнеугрожающих состояниях** должен включать оценку следующих параметров:

- количество тромбоцитов;
- металлопротеиназа ADAMTS13;
- протромбиновое время;
- фибриноген;
- ТЭГ;

[Назначение таких диагностических процедур, как исследование времени свёртывания и времени кровотечения, оценка агрегации тромбоцитов или растворимых фибрин-мономерных комплексов, не помогает надёжной верификации диагноза жизнеугрожающих состояний.]

- D-димер;
- антитромбин III;
- волчаночный антикоагулянт.

В то же время назначение таких весьма распространённых диагностических процедур, как исследование времени свёртывания и времени кровотечения, оценка агрегации тромбоцитов, растворимых фибрин-мономерных комплексов (методом паракоагуляции), не помогает надёжной верификации диагноза жизнеугрожающих состояний. Именно поэтому их **рутинное применение** не показано. А вот **консультация гематолога** при возникновении любого из указанных выше нарушений на фоне гестации — **мера исключительно важная**.

Для **определения тактики** ведения больных в качестве первоочередной задачи следует провести **дифференциальную диагностику** между ДВС-синдромом, вторичными ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром и КАФС) и её первичными формами, аГУС и ТТП^{55,56}. Так, одним из определяющих критериев дифференциальной диагностики ТМА признана **активность металлопротеиназы ADAMTS13**⁵⁵. Для наследственной формы ТТП характерен дефицит ADAMTS13 (активность менее 10%)⁵⁷. В то же время для верификации аГУС следует учитывать не только снижение активности ADAMTS13, но и обнаружение **антител к обсуждаемой металлопротеиназе**.

«...Гемостаз — **эволюционно сложившаяся** защитная реакция организма, выражающаяся в остановке кровотечения при повреждении стенки сосуда». Такое определение можно найти в медицинских энциклопедиях и учебниках, однако оно не отражает всей **сложности и значимости** процесса. В акушерско-гинекологической практике эта проблема особенно актуальна, причём охватывает пациенток как в период гестации, так и вне её. Современная лабораторная диагностика предлагает достаточно широкий спектр исследований свёртывающей и противосвёртывающей систем крови, но без чёткого понимания врачом всех особенностей гемостаза **в различные периоды жизни** женщины, интерпретация результатов вряд ли окажется точной и информативной. **SP**

Литература

1. Hemostasis and thrombosis: Methods and protocols / Eds. E.J. Favaloro, G. Lippi. — New York: Humana Press, 2017. — 565 p.
2. Гинекология: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1000 с.
3. Нормальная беременность: Клинические рекомендации, 2019: Письмо Минздрава РФ №15-4/368-0 от 13 февраля 2020 г. — URL: <https://sprnavigator.ru/document/3aa2726b-f546-4f95-9187-654a54ab7123>.
4. Стуров В.Г. и др. Анемии и репродуктивное здоровье / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 200 с.
5. Fogerty A.E. Thrombocytopenia in pregnancy: approach to diagnosis and management // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2020. — Vol. 46. — №3. — P. 256–263. [PMID: 32259876]
6. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — 3-е изд. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 798 с.
7. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians // *Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 114. — №6. — P. 1326–1331. [PMID: 19935037]
8. Quick A.J., Stanley-Brown M., Bancroft F.W. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice // *Am. J. Med. Sci.* — 1935. — Vol. 190. — №4. — P. 501–510.
9. Бесплодный брак. Версии и контраверсии / Под ред. В.Е. Радзинского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 404 с.
10. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация (2019): Письмо Министерства здравоохранения РФ №15-4/И/2-1908 от 5 марта 2019 г.
11. Женское бесплодие: современные подходы к диагностике и лечению (2019): Письмо Министерства здравоохранения РФ №15-4/и/2-1913 от 5 марта 2019 г.
12. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничений к их применению: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №803/н от 31 июля 2020 г.
13. Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: Data from the RIETE registry // *Thromb. Haemost.* — 2018. — Vol. 118. — №11. — P. 1962–1968. [PMID: 30296817]
14. Bennett S.A., Bagot C.N., Appiah A. et al Women with unexplained recurrent pregnancy loss do not have evidence of an underlying prothrombotic state: Experience with calibrated automated thrombography and rotational thromboelastometry // *Thromb. Res.* — 2014. — Vol. 133. — №5. — P. 892–899. [PMID: 24613698]
15. Romagnuolo I., Attanasio M., Cozzolino M. et al. Thrombin potential and traditional coagulation assay: are they useful in exploring recurrent pregnancy loss risk? // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2018. — Vol. 29. — №2. — P. 160–166. [PMID: 29135477]
16. Gutiérrez García I., Pérez Cañadas P., Martínez Uriarte J. et al. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2018. — Vol. 78. — №6. — P. 439–442. [PMID: 29975107]
17. Bolliger D., Seeberger M.D., Tanaka K.A. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice // *Transfus. Med. Rev.* — 2012. — Vol. 26. — №1. — P. 1–13. [PMID: 21872428]
18. Karlsson O., Sporrong T., Hillarp A. et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy // *Anesth. Analg.* — 2012. — Vol. 115. — №4. — P. 890–898. [PMID: 22822194]
19. Antony K.M., Mansouri R., Arndt M. et al. Establishing thromboelastography with platelet-function analyzer reference ranges and other measures in healthy term pregnant women // *Am. J. Perinatol.* — 2015. — Vol. 32. — №6. — P. 545–554. [PMID: 25594216]
20. Amgalan A., Allen T., Othman M., Ahmadzia H.K. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18. — №8. — P. 1813–1838. [PMID: 32356929]
21. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A. et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy // *Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 103. — №4. — P. 718–727. [PMID: 20174768]
22. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. и др. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: Методические рекомендации // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2018. — Т. 18. — №3–2. — С. 2–37.
23. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. и др. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Алгоритмы обследования в группах риска // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2019. — №4. — С. 80–130.
24. Акушерство: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1040 с.
25. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1197 с.
26. Porfida A., Valeriani E., Pola R. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis // *Thromb. Res.* — 2020. — Vol. 196. — P. 67–74. [Epub ahead of print] [PMID: 32853978]
27. Ronnje L., Lånsberg J.K., Vikhareva O. et al. Complicated COVID-19 in pregnancy: A case report with severe liver and coagulation dysfunction promptly improved by delivery // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2020. — Vol. 20. — №1. — P. 511. [PMID: 32887569]
28. Kim J.H., Shrestha N., Girshin M. Unexpected severe thrombocytopenia in the COVID-19 positive parturient // *Anesth. Analg.* — 2020. — Vol. 131. — №2. — P. e116–e117. [PMID: 32371745]
29. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18. — №5. — P. 1023–1026. [PMID: 32338827]
30. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E., Vivanti A.J., Shehata N. et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18. — №7. — P. 1648–1652. [PMID: 32302459]
31. Moll S. Thrombophilia: Clinical-practical aspects // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2015. — Vol. 39. — №3. — P. 367–378. [PMID: 25724822]
32. Medical eligibility criteria for contraceptive use. — 5th ed. — Geneva: WHO, 2015. — 267 p.
33. Bassuk S.S., Manson J.E. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: Relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes // *Ann. Epidemiol.* — 2015. — Vol. 25. — №3. — P. 193–200. [PMID: 25534509]
34. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–19 // *BMJ.* — 2011. — Vol. 343. — P. d6423. [PMID: 19679613]
35. Rott H. Birth control pills and thrombotic risks: Differences of contraception methods with and without Estrogen // *Hemostaseologie.* — 2019. — Vol. 39. — №1. — P. 42–48. [PMID: 30669160]
36. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2018. — Vol. 141. — №3. — P. 287–294. [PMID: 29388678]

37. Oedingen C., Scholz S., Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose // *Thromb. Res.* — 2018. — Vol. 165. — P. 68–78. [PMID: 29573722]
38. Schramm G.A.K., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: Results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women // *Contraception.* — 2011. — Vol. 84. — №4. — P. 390–401. [PMID: 21920195]
39. Conard J., Plu-Bureau G., Bahi N. et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism // *Contraception.* — 2004. — Vol. 70. — P. 437–441. [PMID: 15541404]
40. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles): An open-label, prospective, noncontrolled, office-based phase III study // *Contraception.* — 2008. — Vol. 77. — №5. — P. 337–343. [PMID: 18402849]
41. ACOG practice bulletin №197: Inherited thrombophilias in pregnancy / American college of obstetricians and gynecologists' committee on practice bulletins—obstetrics // *Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 132. — №1. — P. e18–e34. [PMID: 29939939]
42. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia // *Blood.* — 2016. — Vol. 127. — №13. — P. 1650–1655. [PMID: 26837697]
43. Hamulyák E.N., de Jong P.G., Scheres L.J.J. et al. Progress of the ALIFE2 study: A dynamic road towards more evidence // *Thromb. Res.* — 2020. — Vol. 190. — P. 39–44. [PMID: 32298839]
44. Gardiner C., Vathis M. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia // *Thromb. Res.* — 2017. — Vol. 151. — Suppl. 1. — P. S48–S52. [PMID: 28262234]
45. Gris J.C., Bouvier S., Cochery-Nouvellon É. et al. The role of haemostasis in placenta-mediated complications // *Thromb. Res.* — 2019. — Vol. 181. — Suppl. 1. — P. S10–S14. [PMID: 31477220]
46. Chen Y., Lin L. Potential value of coagulation parameters for suggesting preeclampsia during the third trimester of pregnancy // *Am. J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 354. — №1. — P. 39–43. [PMID: 28755731]
47. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — №2. — P. 295–306. [PMID: 16420554]
48. Hamulyák E.N., Scheres L.J., Marijnen M.C. et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2020. — Vol. 5. — Art. №CD012852. [PMID: 32358837]
49. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиншина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 304 с.
50. Pokharel S.M., Chattopadhyay S.K., Jaiswal R., Shakya P. HELLP syndrome — a pregnancy disorder with poor prognosis // *Nepal Med. Coll. J.* — 2008. — Vol. 10. — №4. — P. 260–263. [PMID: 19558067]
51. Thomas M.R., Robinson S., Scully M.A. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy // *Br. J. Haematol.* — 2016. — Vol. 173. — №6. — P. 821–830. [PMID: 27019232]
52. Ataullakhanov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N. et al. Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2016. — Vol. 42. — №7. — P. 696–716. [PMID: 27652600]
53. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. и др. Тромботическая микроангиопатия в акушерстве: Информационное письмо МЗ РФ №15-4/1560-07 от 5 мая 2017 г.
54. Delmas Y., Helou S., Chabanier P. et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2015. — Vol. 15. — P. 137. [PMID: 26081109]
55. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies // *Br. J. Haematol.* — 2012. — Vol. 158. — №3. — P. 323–335. [PMID: 22624596]
56. Matsumoto M. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies // *Rinsho Ketsueki.* — 2015. — Vol. 56. — №10. — P. 2092–2099. [PMID: 26458449]
57. Nelson-Piercy C. *Handbook of obstetric medicine.* — 6th ed. — Boca Raton, FL: CRC Press, 2020. — 370 p.

Научно-практическое издание

Соловьёва Алина Викторовна, **Дьяконов** Сергей Александрович,
Быкова Ольга Александровна

ГЕМОСТАЗ: ОШИБКИ И НЕТОЧНОСТИ

**Лабораторная оценка системы гемостаза
в акушерстве и гинекологии**

Информационный бюллетень

Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Директор по развитию: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: Ольга Анатольевна Раевская,

Хильда Юрьевна Симоновская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Кириченко,

Надежда Васильева

Ответственные редакторы: Ольга Быкова, Сергей Дьяконов

Препресс-директор: Анастасия Пушкарь

Выпускающие редакторы: Нелли Демкова, Елена Давыдова

Вёрстка: Галина Калинина

Корректор: Елена Соседова

Художник: Юлия Крестьянинова

Подписано в печать 11.11.2020. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 500 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

Е-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.

Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН».

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвёздная, д. 7А, оф. 3.



9 785907 218321



**Контрацепция
с хлормадинона ацетатом –
производным прогестерона
с антиандрогенной активностью**



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама