

Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода

Л.А.Озолиня, И.А.Латина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальным направлением современной медицины является снижение уровня заболеваемости женщин во время беременности. Тромбофилия – одна из основных причин осложнений беременности, часто сопутствует синдрому задержки роста плода. Цель нашего исследования – оценить, насколько применение схемы комплексной коррекции тромбофилии, включающей антикоагулянтную и витаминотерапию (фолиевая кислота, Витрум Пренатал Форте), снижает риск возникновения плацентарной недостаточности. Были проспективно обследованы 60 беременных при сроке 28–40 нед гестации. Основную группу составили 30 пациенток, беременность которых осложнилась синдромом задержки роста плода разной степени тяжести, в контрольную группу вошли 30 женщин, беременность которых протекала без осложнений. В 1-й группе тромбофилии были выявлены в 60% случаев, из них 43,3% были связаны с мутацией метилентетрагидрофолатредуктазы ($p < 0,05$), 10% – с мутацией фактора V Лейдена; 2,7% – с мутацией протромбина G20210A ($p > 0,05$). После проведенного исследования нами был сделан вывод, что ранняя диагностика тромбофилии у беременных с синдромом задержки роста плода позволяет своевременно назначить патогенетически обоснованное лечение и улучшить тем самым перинатальные исходы, что исключительно важно для решения вопросов профилактики перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: синдром задержки роста плода, тромбофилия, фолиевая кислота, Витрум Пренатал Форте.

The early complex correction of thrombophilia in patients with intrauterine growth restriction

L.A.Ozolinaya, I.A.Latina

Summary

The actual direction of modern public health service is the reduction of the level of diseases in pregnancy. Hypercoagulable state is one of the major causes of complications and often associated with intrauterine growth restriction. The purpose of this study was to determine whether early complex correction of thrombophilia, including vitamins (folic acid, Vitrum Prenatal Forte) and anticoagulation therapy reduce risk of intrauterine growth restriction and pregnancy loss. Materials and methods: 30 pregnant patients with intrauterine growth restriction of different severity level and 30 healthy pregnant women. Thrombophilia of different causes was detected in 60% intrauterine growth restriction. We conclude that the methods of early diagnostics and complex correction of hypercoagulable state in patients with intrauterine growth restriction significantly decrease perinatal morbidity rates.

Key words: intrauterine growth restriction, thrombophilia, folic acid, Vitrum Prenatal Forte.

Сведения об авторах

Озолиня Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ozolinaya@yandex.ru

Латина Ирина Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: doclatina@mail.ru

Несмотря на большой арсенал медикаментозных препаратов, применяемых в лечении плацентарной недостаточности (ПН), проблема тяжелых осложнений беременности, таких как острая и хроническая внутриутробная гипоксия, синдром задержки роста плода (СЗРП), остается актуальной до настоящего времени. Тяжесть состояния женщины, прогрессирование осложнений заставляют преждевременно прерывать беременность. Дети, рожденные раньше срока, нуждаются в интенсивной терапии и имеют разные осложнения.

О проблеме

ПН – клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте (нарушением ее транспортной, трофической, антиоксидантной, эндокринной и метаболической функции). Частота перинатальной смертности, вызванной ПН, достигает 40%. В результате нарушения гемодинамики и микроциркуляции в системе мать – плацента – плод снижается поступление к плоду кислорода и питательных веществ, что приводит к внутриутробной гипоксии и СЗРП. А.П.Милованов и соавт. определили основные механизмы патогенеза хронической ПН: недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа, реологические нарушения, патологическая незрелость ворсин, патология плацентарного барьера, эндокринная недостаточность [1]. Ранняя ПН, возникающая при нарушениях процесса плацентации и приводящая к незрелости плаценты, является одной из причин привычного невынашивания беременности [2].

Первая волна цитотрофобластической инвазии происходит в сроке 6–8 нед беременности и представляет собой период начала гестационной перестройки спиральных артерий и интерстициальной инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий и артериол decidua basalis, а также формирование третичных ворсин. Недостаточность первой волны инвазии приводит к задержке начала маточно-плацентарного кровообращения и образованию зон некроза в decidua basalis, следствием чего может быть выкидыш или неразвивающаяся беременность. Вторая волна цитотрофобластической инвазии реализуется в 16–18 нед беременности на уровне миометриальных сегментов спиральных артерий (верхняя треть миометрия). Происходит завершение гестационной перестройки спиральных артерий, трансформация спиральных артерий в маточно-плацентарные. Недостаточность второй волны инвазии приводит к неполной гестационной перестройке маточно-плацентарных артерий, прогрессирующей ишемии плацентарной ткани и как следствие – к развитию ПН [3].

Критерии

Выделение отдельных механизмов формирования дисфункции плаценты дает возможность дифференцированного подхода к лечению ПН и ее осложнений. Объективными критериями развития ПН являются данные инструментальных и лабораторных исследований, из которых наиболее часто используются [4]:

- ультразвуковое исследование (сканирование и ультразвуковая доплерометрия), при котором определяют

уменьшение размеров головки, живота, конечностей плода по данным ультразвуковой фетометрии (СЗРП), признаки хронической гипоксии – маловодие, наличие взвеси в околоплодных водах, а также оценивают параметры кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода;

- снижение уровня эстриола, продуцируемого плацентой и надпочечниками плода;
- изменение кислотно-щелочного состояния вод при амниоцентезе.

Причины

ПН имеет полиэтиологичную природу. Особое значение в развитии ПН придается сосудистому фактору, который может быть реализован при наличии патологии сосудов, врожденной или приобретенной тромбофилии, манифестации инфекционного процесса и влияния его на стенку сосудов и состав крови. Как врожденные, так и приобретенные тромбофилии в последнее время рассматриваются в качестве одного из основных факторов развития тяжелых осложнений беременности [5, 6]. Приобретенная форма тромбофилии включает в себя хроническую форму диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наличие антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии. Врожденная форма тромбофилии – одна из основных причин развития ПН, на ее долю приходится 10–30% всех акушерских осложнений [7, 8].

Наиболее частые причины врожденной тромбофилии:

- мутация фактора V Лейдена;
- мутация протромбина G20210A;
- мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и других ферментов фолатного цикла;
- дисфибриногенемия (фибриноген G-455A);
- дефицит антитромбина III;
- дефицит протеинов C и S;
- дефицит кофактора II гепарина;
- полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G/5G;
- полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора фибриногена T1565C гена GpIIa.

Диагностические мероприятия

К сожалению, в нашей стране обследование на врожденную тромбофилию пока еще не входит в перечень рутинных обследований при подозрении на ПН. Вместе с тем Всемирная организация здравоохранения рекомендует направлять на данное обследование в следующих ситуациях:

- при наличии у консультируемой пациентки и ее ближайших родственников тромбозов или тромбоэмболий;
- при инфарктах, инсультах у консультируемой пациентки или ее родственников;
- при наличии в анамнезе у консультируемой пациентки преэклампсии (эклампсии), ПН, СЗРП и другой тяжелой акушерской патологии.

Лечение ПН остается труднорешаемой проблемой в современном акушерстве, и нередко врачи акушеры-гинекологи склоняются к мысли о неэффективности предпринимаемого лечения. Однако нельзя забывать, что ПН в своем течении имеет компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы. Поэтому лечение следует назначать пациенткам с компенсированной или субкомпенсированной ПН [7, 9]. В случае развития декомпенсированной ПН (в интересах плода) показано досрочное родоразрешение. В современном акушерстве, учитывая многофакторный характер развития ПН, выделены общие направления ее лекарственной терапии, среди которых коррекция гиперкоагуляционных и тромбофилических сдвигов в свертывающей системе крови играет важную роль.

Общие принципы терапии ПН:

- этиотропная терапия;
- инфузионная терапия;
- токолитическая терапия (гинипрал, партусистен);
- коррекция системы гемостаза (антикоагулянты – низкомолекулярный гепарин – НМГ, дезагреганты, флеботоники, витамины и др.);
- экстракорпоральные методы лечения (озонотерапия, плазмаферез и др.).

При обнаружении мутации в гене фермента МТГФР (С677Т) и лабораторном подтверждении тромбофилии следующим этапом остается исключение у пациентки гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин – это незаменимая аминокислота, которая является продуктом деметилирования метионина. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови влияет на разные звенья гемостаза и приводит к микротромбообразованию, нарушению маточного и фетоплацентарного кровообращения. Таким образом, раннее выявление гипергомоцистеинемии и ее своевременная коррекция дают возможность не только прогнозировать, но и предотвращать тяжелые осложнения беременности [10–12].

Лечение гипергомоцистеинемии осуществляется путем применения комплексной витаминотерапии. Базисным витаминно-минеральный комплексом (ВМК), имеющим весь сбалансированный состав витаминов и микроэлементов и полностью восполняющим их недостаток во время беременности, является Витрум Пренатал Форте, который назначают по 1 таблетке в сутки до конца беременности (см. таблицу). Его преимущество заключается в более высоких дозировках витаминов группы В (В₁ – 3 мг, В₂ – 3,4 мг, В₆ – 10 мкг, В₁₂ – 12 мкг) по сравнению с другими поливитаминными комплексами [13].

Преимущества Витрум Пренатал Форте:

1. Данный ВМК имеет наиболее полный сбалансированный состав – 13 витаминов и 10 минералов, включая фолиевую кислоту, йод, железо и антиоксиданты.
2. Является эффективным средством витаминотерапии при беременности повышенного риска.
3. Подходит для непрерывного длительного приема на протяжении всей беременности.

Витрум Пренатал Форте – сбалансированный ВМК для беременных			
13 витаминов	Количество	10 минералов	Количество
А (ретинол)	2500 МЕ	Кальций	200 мг
Бетакаротен	2500 МЕ	Йод	150 мкг
В ₁ (тиамин)	3 мг	Железо	60 мг
В ₂ (рибофлавин)	3,4 мг	Магний	25 мг
В ₆ (пиридоксин)	10 мг	Медь	2 мг
В ₁₂ (цианкобаламин)	12 мкг	Цинк	25 мг
С (аскорбиновая кислота)	120 мг	Марганец	5 мг
Д ₃ (холекальциферол)	400 МЕ	Хром	25 мкг
Е (токоферол)	30 МЕ	Молибден	25 мкг
В ₉ (фолиевая кислота)	800 мкг	Селен	20 мкг
В ₅ (пантотеновая кислота)	10 мг		
РР (никотинамид)	20 мг		
В ₇ (биотин)	30 мкг		

4. Имеет доказанную эффективность и безопасность на протяжении более 10-летнего применения в акушерстве, что подтверждено клиническими исследованиями.

Основа ранней профилактики ПН, особенно при обнаружении генетических форм тромбофилии, – прегравидарная подготовка.

Профилактика ПН:

- планирование беременности;
- коррекция гипоэстрогении и/или недостаточности лютеиновой фазы;
- диагностика и лечение хронических инфекций до беременности;
- коррекция гемостаза (антикоагулянты, дезагреганты, флеботоники, витамин Е и антиоксиданты) на этапе прегравидарной подготовки.

Прегравидарная подготовка при выявленной тромбофилии включает в себя применение в течение 2–3 циклов с 5 по 25-й день НМГ, а также комплекса Витрум Пренатал Форте + фолиевая кислота 3 мг/сут – при верифицированной гипергомоцистеинемии [14] под контролем уровня гомоцистеина плазмы крови. Доза фолиевой кислоты подобрана по результатам множественных клинических исследований [15, 16].

Таким образом, коррекция тромбофилии является патогенетически обоснованной мерой не только для сохранения беременности, но и для снижения частоты возникновения ПН и как следствие – снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности комплексной схемы коррекции тромбофилии у пациенток с ПН, имеющих СЗРП.

Материалы собственных исследований

В нашей работе были проспективно обследованы 60 беременных при сроке 28–40 нед гестации, из них в основную группу были включены 30 пациенток, беременность которых осложнилась СЗРП разной степени тяжести, и 30 женщин, беременность которых протекала без осложнений, составили контрольную группу. Всем беременным были проведены: общеклиническое, ультразвуковое исследование (фетометрия и доплерография), определение показателей гемостаза (коагулограмма), обследование на наличие антител к фосфолипидам (антикардиолипины и волчаночный антикоагулянт), исследование генетической патологии гемостаза (мутация фактора V Лейдена, фактора II, фермента МТГФР), а также исследование уровня гомоцистеина в плазме крови.

Уровень гомоцистеина в плазме крови определяли методом жидкостной хроматографии с последующей электрохимической детекцией по методике L.Smolina, J.Shneider (1988 г.) в модификации В.С.Ефимова (2001 г.). Обследованные образцы крови подвергли химической обработке, в процессе которой происходило отделение гомоцистеина от белка. Полученный раствор подвергали хроматографии. Концентрацию гомоцистеина определяли с помощью компьютерной программы по величине площади пика с использованием калибровочного графика. Нормальным считали уровень гомоцистеина 8–10 мкг/л [9]. При выявлении в процессе обследования изменений в коагулограмме, обусловленных активацией системы гемостаза, проводилась коррекция данных нарушений. Пациенткам назначали НМГ фраксипарин по 0,3 мл подкожно 1–2 раза в сутки. Контроль за антикоагулянтной терапией осуществляли путем еженедельного определения уровня тромбоцитов и международного нормализованного отношения в связи с использованием низких, так называемых профилактических доз НМГ. Препарат отменяли за 12–24 ч до родов или кесарева сечения во избежание геморрагических осложнений. Через 12 ч после родов при необходимости терапию НМГ продолжали еще в течение 10 дней послеродового периода (с дальнейшей оценкой состояния гемостаза).

При выявлении мутации в гене МТГФР и гипергомоцистеинемии в схему традиционного лечения, помимо Витрум Пренатал Форте по 1 таблетке в сутки, включали фолиевую кислоту в дозе 3–4 мг.

Результаты и их обсуждение

При обследовании пациенток из основной группы были выявлены следующие особенности: в плазменном звене отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей активированного частичного тромбопластинового времени до $18,6 \pm 1,0$ по сравнению с контрольной группой – $26,2 \pm 0,3$. При оценке тромбоэластограммы выявлены достоверное ($p < 0,01$) увеличение показателя максимальной амплитуды (ma) и увеличение индекса тромбодинамического потенциала – ИТП ($p < 0,01$) по сравнению с беременными контрольной группы. При анализе тромбоцитарного звена у беременных с СЗРП в целом отмечалось достоверное повышение показателей агрегации при ее стимуляции аденозиндифосфатом ($p > 0,05$). Кроме этого, у большинства пациенток с СЗРП был повышен уровень D-димера, который варьировал от 1600 до 2350 нг/мл.

Тромбофилии были выявлены в 60% случаев, из них 43,3% были связаны с мутацией МТГФР ($p < 0,05$), 10% – с мутацией фактора V Лейдена, 2,7% – с мутацией протромбина G20210A ($p > 0,05$). Все мутации были в гетерозиготном состоянии. Следует заметить, что частота их встречаемости в данной группе достоверно выше, чем в группе контроля и в среднем по популяции, что является еще одним доказательством возможной роли генетического полиморфизма в развитии ПН.

Антифосфолипидные антитела в исследуемой группе были выявлены в 10% случаев, что говорит о наличии тромбофилии приобретенного характера. При исследовании концентрации гомоцистеина повышение его уровня в плазме крови выявлено у 43,3%, что достоверно выше, чем у пациенток из группы контроля. Достоверных различий между уровнем гомоцистеина у беременных с разной степенью тяжести СЗРП выявлено не было ($p > 0,05$). Так, уровень данной аминокислоты в плазме крови при СЗРП 1-й степени составил $20,5 \pm 5,04$ мкг/л, 2-й степени – $22,0 \pm 5,54$ мкг/л, 3-й степени – $24 \pm 5,44$ мкг/л.

В литературе по-прежнему мало данных о динамике уровня гомоцистеина в плазме крови на фоне проводимого лечения и ее роли в развитии СЗРП, поэтому полученные нами результаты имеют определенную ценность и в целом согласуются с данными разных авторов [7, 15, 17].

Беременным с патологией гемостаза и гипергомоцистеинемией было назначено соответствующее патогенетическое лечение, на фоне которого произошло снижение показателя ИТП ($p < 0,01$), увеличение ma, а также снижение уровня D-димера до $1150,8 \pm 58$ ($p < 0,01$).

При использовании для коррекции гемостаза НМГ фраксипарина было отмечено достоверное улучшение маточно-плацентарного кровотока и снижение степени СЗРП. На фоне лечения нам удалось сократить число беременных с СЗРП 3-й степени на 25,0%, 2-й степени – 50%. Увеличилось число пациенток без СЗРП на 33,3% а также число беременных с СЗРП 1-й степени – 40%, что свидетельствует об эффективности проводимой нами терапии СЗРП. Об эффективности применения НМГ при состоянии гиперкоагуляции у беременных сообщают Г.В.Сердюк, З.С.Баркаган [17], что подтверждено также и нашими данными.

На фоне проведенного лечения происходило снижение уровня гомоцистеина в плазме крови. Наиболее выраженным было снижение гомоцистеина у пациенток с 1-й степенью СЗРП: до лечения – $20,5 \pm 5,0$ мкг/л, после – $12,2 \pm 2,1$ мкг/л ($p < 0,05$) в сравнении с показателями до лечения. У пациенток со 2 и 3-й степенью СЗРП динамика была выражена меньше: $16,1 \pm 0,7$ и $20,2 \pm 0,3$ мкг/л соответственно после лечения против $22,0 \pm 5,5$ и $24,0 \pm 5,4$ мкг/л соответственно до лечения ($p < 0,05$). Таким образом, об эффективности проводимой терапии можно судить и по изменению уровня гомоцистеина в плазме крови.

После проведенного лечения у 30 пациенток основной группы родились 29 живых детей, из них 70% – в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, средняя масса тела составила $2954,8 \pm 25,6$ г; у 1 (3,3%) пациентки произошла антенатальная гибель плода на сроке 32 нед, несмотря на проводимую терапию. С СЗРП

1-й степени родились 16 (53,3%) новорожденных, 2-й степени – 5 (16,7%), 3-й степени – 3 (10%) новорожденных. Их средняя масса тела составила соответственно 2550,0±20,2 г, 2140,0±3,1 г, 1910,0±5,2 г; средний рост – 45,1±2,1 см. Здоровыми родились лишь 5 (16,7%) новорожденных. Из приведенных данных следует, что терапия была эффективной и своевременной, однако становится ясно, что для предотвращения осложнений беременности у данного контингента больных назначение профилактического лечения должно начинаться на более ранних сроках беременности, а лучше – на этапе ее планирования [14].

Пациентки с генетической тромбофилией, гипергомоцистеинемией и признаками гиперкоагуляции в послеоперационном периоде получали соответствующую антикоагулянтную терапию и коррекцию гипергомоцистеинемии по приведенной схеме. У родильниц, получавших терапию в послеродовом периоде, отмечалась четкая тенденция к нормализации показателей системы гемостаза: значительно улучшились показатели активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения. Однако по данным тромбоэластограммы незначительная гиперкоагуляция еще сохранялась (константа коагуляции г+k была уменьшена, а ИТП увеличен). О сохранившейся, несмотря на лечение, активации внутрисосудистого свертывания крови свидетельствовал также повышенный уровень D-димера, который к 6–7-му дню после родов достоверно снижался ($p < 0,05$), т.е. для нормализации этих показателей необходимо продолжать корригирующую терапию под контролем показателей гемостаза.

Таким образом, всем пациенткам при подозрении на СЗРП необходимо тщательное обследование на предмет врожденного генного полиморфизма, динамическое наблюдение показателей системы гемостаза, а также концентрации уровня гомоцистеина. При выявлении патологических изменений необходимо назначение комплексной схемы лечения с учетом выявленных нарушений. После назначения комплексного лечения СЗРП у пациенток с выявленной тромбофилией хорошие результаты показал лекарственный ВМК Витрум Пренатал Форте, который содержит оптимальные дозировки витаминов группы В и фолиевой кислоты. Данный ВМК необходимо применять всю беременность без перерывов как базисный, при необходимости добавляя 3–4 мг фолиевой кислоты. При выявлении гиперкоагуляции хорошие результаты получены после применения НМГ, что также является одним из основных элементов предлагаемой схемы лечения.

Выводы

В заключение следует подчеркнуть, что ранняя диагностика тромбофилии у беременных с СЗРП позволяет своевременно назначить патогенетически обоснованное лечение и улучшить тем самым перинатальные исходы, что исключительно важно для решения вопросов профилактики перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература

1. Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности. *Арх. патологии.* 1995; 4: 11–6.
2. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Под ред. В.М.Сидельниковой. М., 1999.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. М., 1999.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М.: Знание, 2000.
5. Болдина Е.Б., Озолия Л.А., Патрушев Л.И. и др. Генетически обусловленные дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозам, их значимость в акушерстве и гинекологии. *Вестн. Российского государственного медицинского университета.* 2011; 2: 4–9.
6. Facco F. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (6): 1206–16.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003.
8. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Озолия Л.А. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности. М., 2006.
9. Макаров О.В., Озолия Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии. М., 2004.
10. Макаров О.В., Озолия Л.А., Шайкова Д.А., Кашиева А.З. Патогенетические аспекты развития акушерской патологии при гипергомоцистеинемии. *Акуш. и гинекол.* 2008; 4: 3–5.
11. Озолия Л.А., Шайкова Д.А. Роль гипергомоцистеинемии в развитии синдрома задержки роста плода. *Гинекология.* 2008; 10 (3): 22–4.
12. Озолия Л.А., Шайкова Д.А., Лапина И.А. Влияние гипергомоцистеинемии на течение второй половины беременности. *Вестн. Российского государственного медицинского университета.* 2009; 4: 62–6.
13. www.rlsnet.ru. Регистр лекарственных средств России, 2014.
14. Озолия Л.А., Кашиева А.З. Презервативная подготовка женщины с гипергомоцистеинемией. *Гинекология.* 2013; 2: 67–70.
15. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Хейдар Л.Х. и др. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии. *Проблемы репродукции.* 2006; 1: 98–101.
16. Озолия Л.А., Лапина И.А., Игнатченко О.Ю. и др. Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция. *Вестн. Российского государственного медицинского университета.* 2010; 4: 46–9.
17. Сердюк Г.В., Баркаган З.С. Применение низкомолекулярного гепарина надропарина (Фраксарина) при беременности. *Трудный пациент.* 2006; 2: 4–6.

— * —