

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Сефиева Г.Г., Абдурахманова Ю.С., Золотова Е.А., Чыныбекова А.Н., Ли О.А.,  
Баутин А.Е., Пожидаева А.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Иртюга О.Б.



https://elibrary.ru/umhsuv

## ТЕСТ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Пациентки с механическими протезами клапанов сердца (МПКС) подвергаются значительному риску тромбогеморрагических осложнений. В связи с этим необходим тщательный мониторинг состояния системы гемостаза во время беременности и послеродового периода. Одним из возможных методов мониторинга может быть рассмотрен тест генерации тромбина (ТГТ), однако во время беременности значимость данного теста ранее не оценивалась.

**Цель** – оценка диагностического потенциала теста генерации тромбина у женщин репродуктивного возраста с механическими клапанами сердца, в том числе во время беременности.

**Методы.** проспективное исследование проведено на базе фгбу «нмиц им в.а. алмазова» Минздрава России. ТГТ выполняли у 99 женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, разделенных на 3 группы: группа 1 – беременные с МПКС (основная группа, n = 30), группа 2 – небеременные с МПКС (n = 30), группа 3 – беременные без сердечно-сосудистых заболеваний (группа контроля, n = 39). Кроме того, во время беременности пациентки с МПКС и здоровые пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических осложнений.

В ходе исследования определялись: время инициации коагуляции (tLag, мин), пиковая концентрация тромбина (Peak, нмоль/л), время достижения пиковой концентрации тромбина (ttPeak, мин), скорость образования тромбина (VI, нмоль/л/мин).

**Результаты.** Зарегистрировано 2 (7 %) случая остановки развития плода в первом и втором триместре у пациенток с МПКС. Во время беременности отмечены случаи малых кровотечений в группах беременных с МПКС (n = 5), не потребовавшие перерыва в антикоагулянтной терапии, и в группе контроля (n=2). Все возникшие случаи не потребовали гемотрансфузий и оперативных вмешательств. Отмечено значимое повышение времени инициации коагуляции в группе небеременных с МПКС в сравнении с группой контроля ( $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ) и группой пациенток с МПКС во время беременности. Пиковая концентрация и скорость образования тромбина были значимо повышены в группе пациенток с физиологической беременностью без антикоагулянтной терапии, в сравнении с группами 1 и 2 ( $p_{1,3} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ).

В послеродовом периоде было отмечено 6 случаев кровотечений в группе беременных с МПКС, в том числе потребовавших гемотрансфузии (n = 1), и 4 случая кровотечений в группе контроля (n = 4).

По результатам нашего исследования в послеродовом периоде в группе пациенток МПКС с геморрагическими осложнениями было зарегистрировано значимое снижение пиковой концентрации тромбина ( $p_{2,3} < 0,05$ ) и скорости образования тромбина ( $p_{2,3} < 0,05$ ) с группой контроля.

**Заключение.** В ходе исследования выявлено, что у беременных пациенток с МПКС с послеродовыми кровотечениями были снижены пиковая концентрация тромбина и снижена скорость образования тромбина, что позволяет рекомендовать данный тест для прогнозирования геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** протезы клапанов сердца; беременность; кровотечения; тест генерации тромбина; тромбин; антикоагулянты

**Для цитирования:** Сефиева Г.Г., Абдурахманова Ю.С., Золотова Е.А., Чыныбекова А.Н., Ли О.А., Баутин А.Е., Пожидаева А.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Иртюга О.Б. Тест генерации тромбина у женщин репродуктивного возраста с механическими клапанами сердца. Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71 (2): 172-180

DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-172-180

EDN: UMHSUV

**Для корреспонденции:** Иртюга Ольга Борисовна, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца; e-mail: olgir@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема: Разработка дифференцированных подходов к выбору тактики ведения женщин репродуктивного возраста с механическими протезами клапанов сердца. Номер: 123021000133-8).

Поступила 09.10.2025

Принята к печати 08.01.2026

Опубликовано 01.02.2026

Seftiyeva G.G., Abdurahmanova Y.S., Zolotova E.A., Chynybekova A.N., Li O.A., Bautin A.E., Pozhidaeva A.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Irtiyuga O.B.

## THROMBIN GENERATION TEST IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH MECHANICAL HEART VALVES

Almazov National Medical Research Centre, 197341, St. Petersburg, Russia

**Purpose.** Women with mechanical heart valve prostheses (MHVs) are at significant risk of thrombohemorrhagic complications. In this regard, careful monitoring the state of the hemostasis system during pregnancy and the postpartum period is necessary. One possible monitoring method that can be considered is the thrombin generation test (TGT); however, its significance has not been previously evaluated during pregnancy.

**Objective.** To determine the diagnostic potential of the thrombin generation test in women of reproductive age with mechanical heart valves.

**Methods.** A prospective study was conducted at the Almazov National Medical Research Center. TGT was performed on 99 women of reproductive age from 18 to 40 years, divided into 3 groups: group 1 – pregnant women with MHVs (main group,  $n = 30$ ), group 2 – non-pregnant women with MHVs ( $n = 30$ ), group 3 – pregnant women without cardiovascular diseases (control group,  $n = 39$ ). The study determined: coagulation initiation time (tLag, min), peak thrombin concentration (Peak, nmol/l), time to reach peak thrombin concentration (ttPeak, min), and thrombin generation rate (VI, nmol/l/min). In addition, during pregnancy, patients with MHVs and control group were divided into subgroups based on the presence or absence of hemorrhagic complications. The end points were hemorrhagic complications.

**Results.** During pregnancy, minor bleeding cases were noted in the groups of pregnant women with MHVs ( $n = 5$ ), which did not require a break in anticoagulant therapy, and in the control group ( $n = 2$ ). All cases did not require blood transfusions or surgery. During pregnancy, a significant increase in coagulation initiation time was noted in the group of non-pregnant women with MHVs compared to the control group ( $p_{1,2} < 0.05$ ,  $p_{2,3} < 0.05$ ) and the group of pregnant women with MHVs. The peak concentration and rate of thrombin generation were significantly increased in the group of patients with physiological pregnancy without anticoagulant therapy, compared with groups 1 and 2 ( $p_{1,3} < 0.05$ ,  $p_{2,3} < 0.05$ ).

In the postpartum period, 6 cases of bleeding were noted in the group of pregnant women with MHVs, including those requiring blood transfusion ( $n = 1$ ), and 4 cases of bleeding in the control group ( $n = 4$ ).

According to the results of our study, in the postpartum period, in the group of pregnant women with MHVs with hemorrhagic complications, a significant decrease in the peak concentration of thrombin ( $p_{2,3} < 0.05$ ) and the rate of thrombin generation ( $p_{2,3} < 0.05$ ) was recorded, compared with the group of pregnant women with MHVs without complications, as well as with the control group.

**Conclusion.** The study found that pregnant patients with MHVs with postpartum hemorrhage had reduced peak thrombin concentrations and reduced thrombin generation rates that allows this test to be recommended for predicting hemorrhagic complications.

**Key words:** heart valve prostheses; pregnancy; bleeding; thrombosis; thrombin; thrombin generation test; anticoagulants

**For citation:** Sefiyeva G.G., Abdurahmanova Y.S., Zolotova E.A., Chynybekova A.N., Li O.A., Bautin A. E., Pozhidaeva A.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Irtyuga O.B. Thrombin generation test in women of reproductive age with mechanical heart valves. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2026; 71 (2): 172-180 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-172-180>  
EDN: UMHSUV

**For correspondence:** Irtyuga Olga Borisovna, MD, professor of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate and Continuing Education Almazov National Medical Research Centre, Head of the Department of congenital and valvular heart diseases; e-mail: [olgir@yandex.ru](mailto:olgir@yandex.ru)

#### Information about authors:

Sefieva G.G.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-2273-8300">https://orcid.org/0000-0002-2273-8300</a> ;
Abdurahmanova Y.S.,	<a href="https://orcid.org/0009-0008-5191-559X">https://orcid.org/0009-0008-5191-559X</a> ;
Zolotova E.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-7399-2811">https://orcid.org/0000-0001-7399-2811</a> ;
Chynybekova A.N.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-2552-3775">https://orcid.org/0000-0003-2552-3775</a> ;
Li O.A.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-1237-6107">https://orcid.org/0000-0002-1237-6107</a> ;
Bautin A.E.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5031-7637">https://orcid.org/0000-0001-5031-7637</a> ;
Pozhidaeva A.M.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-7126-747X">https://orcid.org/0000-0002-7126-747X</a> ;
Vavilova T.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0001-8537-3639">https://orcid.org/0000-0001-8537-3639</a> ;
Sirotkina O.V.,	<a href="https://orcid.org/0000-0003-3594-1647">https://orcid.org/0000-0003-3594-1647</a> ;
Irtyuga O.B.,	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8656-3191">https://orcid.org/0000-0002-8656-3191</a> .

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

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (Project Reg. No. 123021000133-8).

Received 09.10.2025  
Accepted 08.01.2026  
Published 01.02.2026

## ВВЕДЕНИЕ

Беременность связана с состоянием гиперкоагуляции (относительное увеличение уровня фибриногена, ингибиторов активатора плазминогена, факторов свертывания крови VII, VIII и X, фактора фон Виллебранда и активация тромбоцитов). Беременность также является периодом резких гемодинамических изменений, включая снижение скорости венозного кровотока в нижних конечностях до 50 % в конце второго триместра, который сохраняется до 6 недель после родов [1].

Пациентки с механическими протезами клапанов сердца (МПКС) имеют вероятность завершить беременность без осложнений только в 58 % случаев в сравнении с 79 % в группе пациенток с биологическими протезами клапанов [2].

Именно данная категория пациенток подвергаются значительно более высокому риску осложнений во время

беременности, родов и послеродового периода, в первую очередь из-за необходимости продолжения антикоагулянтной терапии. Кроме того, наличие МПКС повышает риск кровотечений в случае экстренного родоразрешения у пациенток, принимающих антикоагулянты [3].

Смертность у данной категории пациенток по результатам существующих регистров варьирует от 0,9 % до 8,6 % [4, 5].

Из основных описанных ранее осложнений у данной категории женщин верифицированы геморрагические, с частотой 1,3 %, и тромботические осложнения, включая тромбоз протеза, частота которых колебалась от 2,7 % до 17 % [4, 5].

Ранее проведенные наблюдения показывают высокую частоту тромбоемболических осложнений, достигающую 17 % у беременных с МПКС [6].

Существенной причиной тромботических осложне-

ний в исследовании было отсутствие контроля за уровнем анти-Ха перед госпитализацией, что привело к назначению низких доз низкомолекулярных препаратов. В послеродовом периоде наиболее частым осложнением в группе пациенток с МПКС является кровотечение, возникающее более чем в 20 % случаев, при этом в 17 % случаев требовалась релапаротомия [6].

Тромбоэмболические явления у этих пациенток могут быть связаны с субтерапевтической антикоагулянтной терапией во время перехода на антикоагулянтную терапию гепарином, особенно в первом триместре, или с недостаточной дозой низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [7].

В действующих рекомендациях нет единого мнения относительно предпочтительного режима антикоагулянтной терапии как во время беременности, так и в раннем послеродовом периоде, а также о дополнительных методах контроля, позволяющих предотвратить тромбгеморрагические осложнения.

Так, на основании проведенного анализа послеродового периода женщин с МПКС в зависимости от получаемой терапии НМГ или НФГ, было выявлено, что восстановление приема варфарина после родоразрешения сопровождается высоким риском кровотечений при использовании НМГ, дозированного по анти-Ха активности, в сравнении с НФГ [8].

В связи с этим в настоящее время не вызывает сомнения необходимость тщательного мониторинга состояния системы гемостаза во время беременности и послеродового периода. Однако лабораторные маркеры состояния системы гемостаза используются не в полной мере, поскольку не существует четких референсных значений, отражающих динамику коагуляции и фибринолиза во время беременности, которая отличается от состояния вне беременности, в особенности у пациенток с МПКС.

Для оценки эффективности терапии возможно использовать глобальные методы оценки гемостаза, например, тест генерации тромбина (ТГТ). ТГТ дает представление о балансе гемостаза посредством непрерывного и одновременного измерения образования и ингибирования тромбина, однако возможности использования этого теста во время беременности не анализировалось [9]. При этом, тест генерации тромбина может объективно оценить состояние гемостаза вне зависимости от антикоагулянтной терапии, что позволяет использовать его для прогнозирования риска возникновения осложнений на фоне антикоагулянтной терапии.

На основании результатов исследования с использованием ТГТ у группы беременных пациенток с преэклампсией была продемонстрирована более высокая активация генерации тромбина, поскольку изменения при такой патологии характеризуются повышенной генерацией тромбина в плазме [10].

Также, описаны данные, демонстрирующие снижение образования тромбина у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде по сравнению с не кардиохирургическими пациентами, обследованными в данном исследовании, чему способствовали гемодилуция и истощение факторов свертывания крови [11].

Таким образом, тест генерации тромбина может быть рассмотрен как дополнительный метод прогнозирования тромбгеморрагических осложнений, что

может помочь в выборе объема антикоагулянтной терапии у пациенток с МПКС. Однако, данные исследования у пациентов с МПКС ограничены и в основном описывают преимущество применения АВК по сравнению с прямыми оральными антикоагулянтами [12].

В то же время, у беременных пациенток с МПКС в настоящее время отсутствуют исследования по анализу теста генерации тромбина.

В связи с вышесказанным, цель настоящего исследования – оценка диагностического потенциала теста генерации тромбина у женщин репродуктивного возраста с механическими клапанами сердца, в том числе во время беременности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Тест генерации тромбина выполняли у 99 женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, разделенных на 3 группы: группа 1 – беременные с МПКС (основная группа, n = 30), группа 2 – небеременные с МПКС (n = 30), группа 3 – беременные без сердечно-сосудистых заболеваний (группа контроля, n = 39). Конечными точками являлись геморрагические и тромбоэмболические осложнения. Во время беременности пациентки с МПКС и здоровые пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических осложнений.

Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

Все пациентки с МПКС получали в течение беременности и после родов различные схемы антикоагулянтной терапии, небеременные с МПКС получали только антагонисты витамина К (АВК), группа контроля антикоагулянтную терапию во время беременности не получали.

Исходные данные исследуемых групп представлены в таблице 1. Причинами протезирования клапанов сердца в группе беременных с МПКС чаще всего служили: инфекционный эндокардит (43%), врожденные пороки сердца (ВПС, 37 %), а в группе небеременных с МПКС наиболее частой причиной протезирования клапанов сердца был ВПС (53 %). Наиболее частой локализацией протеза в группе беременных с МПКС была аортальная позиция (63 %), а в группе небеременных с МПКС – аортальная (47 %) и митральная (40 %) позиции.

Статистически значимых различий по возрасту не выявлено при сравнении группы беременных пациенток с МПКС, где медиана возраста составила 31,5(27; 34) лет, с контрольной группой и группой небеременных пациенток с МПКС (см. табл. 1). Медиана срока родоразрешения в группе беременных пациенток с МПКС составила 38(37; 38) недель, в то время как в группе пациенток с физиологической беременностью срок родоразрешения был значимо больше 39(38; 40) недель ( $p_{1-3} < 0,05$ ). Статистически значимых различий в группах 1 и 3 по способу родоразрешения выявлено не было (см. табл. 1).

### Методы лабораторного исследования

Оценку параметров коагулограммы проводили с помощью автоматического коагулометра acl top 500 (IL Werfen, США) оптическим методом. Для определения



уровня АЧТВ использовался реагент Hemosil SynthAsil, для определения уровня фибриногена – Hemosil Q.F.A.Thrombin(Bovine), анти-Ха-активности-Hemosil Liquid anti-Ха.

ТГТ во время беременности анализировали в третьем триместре на сроке 33–34 недели и на 3–4 сутки после родов.

Кровь брали из кубитальной вены в вакуумные пробирки, содержащие цитрат натрия 3,2 %, используя стандартную процедуру. Затем образцы крови дважды центрифугировали при 2500g в течение 15 минут для получения бестромбоцитарной плазмы. Полученные образцы замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Перед проведением исследования аликвоты размораживали на водяной бане при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  и тщательно перемешивали.

Тест генерации тромбина (ТГТ) проводили с помощью автоматического коагулометра с флуоресцентным модулем Ceveron-Alpha (Technoclone, Вена, Австрия). Принцип метода заключается в детекции скорости и количества образующейся флуорогенной молекулы в результате расщепления тромбином специального субстрата, что эквивалентно количеству образующегося тромбина при активации каскада свертывания крови тканевым фактором и фосфолипидами реагента RClow. Конечные объемы составляют 40 мкл образца плазмы в 20 мкл буфера и 40 мкл флуорогенного субстрата, активированного 15 мкл триггерного реагента и 35 мкл 25 мМ раствора хлорида кальция. Для исследования применялась коммерческая контрольная плазма в соответствии с инструкциями производителя.

В ходе исследования определялись следующие параметры генерации тромбина: время инициации коагуляции (tLag, мин), пиковая концентрация тромбина (Peak, нмоль/л), время достижения пиковой концентрации тромбина (ttPeak, мин), скорость образования тромбина (VI, нмоль/л/мин).

#### Статистический анализ

Для статистического анализа данных морфологического исследования использована программа Statistica v10. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом (Me[Q1; Q3]). Для определения значимости различий между двумя независимыми группами использован U-критерий Манна – Уитни для количественных признаков и  $\chi^2$  для качественных признаков. Для определения значимости парных измерений использован T-критерий Уилкоксона. Уровень значимости установлен на уровне  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время беременности отмечены случаи малых кровотечений в группах беременных с МПКС ( $n = 5$ ), не потребовавшие перерыва в антикоагулянтной терапии, и в

Таблица 1

Исходные данные пациенток, включенных в проспективное исследование

Показатель		Группа 1 Беременные с МПКС, $n = 30$	Группа 2 Небеременные с МПКС, $n = 30$	Группа 3 Беременные без МПКС, $n = 39$	$p$
Возраст, годы, Me[Q1;Q3]		31,5(27;34)	32,5(27;36)	30(27;36)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Срок родоразрешения, недель гестации, Me[Q1;Q3]		38(37;38)	Н/П	39(38;40)	$p_{1-3} < 0,05$
Способ родоразрешения	Роды (п/%)	28(93)	Н/П	39 (100)	$p_{1-3} < 0,05$
	Кесарево сечение, п/%	14(50)	Н/П	17(43,6)	$p_{1-3} > 0,05$
	ЕРП, п/%	14(50)	Н/П	22(56,4)	$p_{1-3} > 0,05$
Позиция протеза	Аортальный клапан, п/%	19 (63)	14(47)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
	Митральный клапан, п/%	8 (27)	12(40)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
	Трехстворчатый клапан, п/%	1 (3,3)	1(3)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
	Многоскляпанное, п/%	2 (6,7)	3(10)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
Причина протезирования	ВПС, п/%	11 (37)	16(53)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
	ХРБС, п/%	3 (10)	1(3)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
	ИЭ, п/%	13 (43)	8(27)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
	Прочие, п/%	3 (10)	5(17)	Н/П	$p_{1-2} > 0,05$
Терапия	Диуретики, п/%	1(3,3)	5(17)	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
	Бета-адреноблокаторы, п/%	10(33)	16(53)	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
	Альфа-адреномиметики, п/%	9(30)	0	2(5)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые), п/%	2(6,7)	1(3)	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Ингибиторы АПФ, п/%	0	6(20)	0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; ЕРП – роды через естественные родовые пути; ВПС – врожденный порок сердца; ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; ИЭ – инфекционный эндокардит; МПКС - механические протезы клапанов сердца; Н/П-неприменимо.

группе контроля ( $n = 2$ ). Все возникшие случаи не потребовали гемотрансфузий и оперативных вмешательств, включая лапаротомии (табл. 2).

Отмечено значимое повышение времени инициации коагуляции в группе небеременных с МПКС в сравнении с группой контроля ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ) и группой МПКС во время беременности (табл. 3), что может быть следствием отсутствия факторов риска, в том числе гиперкоагуляции, характерной для течения физиологической беременности, а также нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у небеременных пациенток с МПКС. Также, в группе 2

было зарегистрировано максимальное время до образования тромбина по сравнению с группами 1 и 3 ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Пиковая концентрация и скорость образования тромбина были значимо повышены в группе пациенток с физиологической беременностью без антикоагулянтной терапии, в сравнении с группами 1 и 2 ( $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ), что подразумевает нахождение всех беременных пациенток в зоне риска развития тромбоциклических осложнений.

При дополнительном анализе изменений показателей ТГТ у пациенток в подгруппах в зависимости от наличия и отсутствия геморрагических осложнений во время беременности у пациенток с МПКС и без МПКС, время достижения пиковой концентрации тромбина и время инициации коагуляции статистически значимо не отличалось ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

При дополнительном анализе в исследуемых группах зависимости от наличия и отсутствия ТЭО, статистически значимых различий в показателях теста генерации выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что связано скорее всего со сроком возникшего события, и являлось наиболее определяющим, так как взятие крови происходило после возникшего случая ТЭО на фоне получаемой антикоагулянтной терапии.

В послеродовом периоде при анализе показателей ТГТ у беременных без осложнений, время достижения пиковой концентрации тромбина было значимо ниже в группе контроля (группа 3, беременные без МПКС) в сравнении с группой небеременных ( $p_{2-3} < 0,05$ ) и основной группой ( $p_{1-3} < 0,05$ ). В то время как, пиковая концентрация тромбина у пациенток контрольной группы значимо превышала таковую в группе как беременных, так и небеременных с МПКС ( $p_{1-3} < 0,05$ ). Скорость образования тромбина в послеродовом периоде, так же, как и во время беременности была значимо повышена у пациенток с физиологической беременностью в сравнении с основной группой ( $p_{1-3} < 0,05$ ) (табл. 4).

#### Результаты теста генерации тромбина в послеродовом периоде в группе пациенток с кровотечениями

В послеродовом периоде было отмечено 6 случаев кровотечений в группе беременных с МПКС, в том числе потребовавших гемотрансфузии ( $n = 1$ ) и 4 случая кровотечений в группе контроля ( $n = 4$ ).

По результатам нашего исследования в послеродовом периоде в группе пациенток МПКС с геморрагическими осложнениями было зарегистрировано значимое снижение пиковой концентрации тромбина ( $p_{2-3} < 0,05$ ) и скорости образования тромбина ( $p_{2-3} < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля (см. рисунок).

В табл. 5, 6 и 7 представлены резуль-

Таблица 2

#### Осложнения во время беременности и в послеродовом периоде

Показатель	Группа 1 Беременные с МПКС, $n = 30$	Группа 3 Беременные без МПКС, $n = 39$	$p$
Геморрагические осложнения во время беременности, п/о	5(17)	2(5)	$p_{1-3} > 0,05$
Гемотрансфузии, п/о	0	0	-
Геморрагические осложнения после родов, п/о	6(21)	4(10)	$p_{1-3} > 0,05$
Гемотрансфузии, п/о	6(21)	4(10)	$p_{1-3} > 0,05$
Тромбоэмболические осложнения во время беременности, п/о	3(10)	0	$p_{1-3} > 0,05$
Тромбоэмболические осложнения после родов, п/о	0	0	-

Примечание. МПКС - механические протезы клапанов сердца.

Таблица 3

#### Результаты теста генерации тромбина в группе пациенток без осложнений во время беременности

Показатель	Группа 1 Беременные с МПКС (основная), $n = 22$	Группа 2 Небеременные с МПКС, $n = 30$	Группа 3 Беременные без МПКС (контроль), $n = 37$	$p$
Время инициации коагуляции (tLag, мин), Me[Q1;Q3]	5,1(4;6)	11(8;13)	4(3;5)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Время достижения пиковой концентрации тромбина (tPeak, мин), Me[Q1;Q3]	15,8(11;24)	19(16;24)	11(7;13)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Пиковая концентрация тромбина (Peak, нмоль/л), Me[Q1;Q3]	61(22;90)	31(18;51)	336(196;612)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Скорость образования тромбина (VI, нмоль/л/мин), Me[Q1;Q3]	9,25(2,3;21)	3,5(2;6,5)	62(24;170)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. МПКС – механические протезы клапанов сердца.

Таблица 4

#### Результаты теста генерации тромбина в группах пациенток после родов без осложнений

Показатель	Группа 1 Беременные с МПКС (основная), $n = 24$	Группа 2 Небеременные с МПКС, $n = 30$	Группа 3 Беременные без МПКС (контроль), $n = 35$	$p$
Время инициации коагуляции (tLag, мин), Me[Q1;Q3]	5(4,8;5,8)	11(8;13)	4(3;5)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Время достижения пиковой концентрации тромбина (tPeak, мин), Me[Q1;Q3]	13(10;17)	19(16;24)	10(8;15)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Пиковая концентрация тромбина (Peak, нмоль/л), Me[Q1;Q3]	151(72;178)	31(18;51)	301(161;552)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Скорость образования тромбина (VI, нмоль/л/мин), Me[Q1;Q3]	25(11;42)	3,5(2;6,5)	60(19;126)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. МПКС - механические протезы клапанов сердца.

таты стандартной коагулограммы во время беременности и в послеродовом периоде. В послеродовом периоде в группах беременных с МПКС без осложнений и в группах с кровотечениями статистически значимых различий не выявлено (табл. 7, 8). У беременных пациенток с МПКС анализ параметров стандартной коагулограммы является малоинформативным в связи с тем, что во время беременности пациентки с МПКС получают различные схемы антикоагулянтной терапии, и в зависимости от тактики терапии должен производиться мониторинг определенного лабораторного показателя, при этом геморрагические осложнения не всегда коррелируют с принимаемой антикоагулянтной терапией.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2023 году С. De Moreuil и соавторы [13], при сравнении показателей генерации тромбина у 71 женщин с тяжелым послеродовым кровотечением и группой контроля, не продемонстрировали различий в медиане tLag, пиковой концентрации тромбина и времени достижения пиковой концентрации тромбина между пациентами и контрольной группой.

По результатам нашего исследования в послеродовом периоде в группе пациенток с МПКС с геморрагическими осложнениями было зарегистрировано значимое снижение пиковой концентрации тромбина ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ) и скорости образования тромбина в минуту ( $p_{2-3} < 0,05$ ) в сравнении с другими группами, аналогичные результаты были получены в исследовании J.R. Coleman и соавторов [14]. А. Sekiya и соавторы [15] в 2017 году провели исследование, в ходе которого у здоровых беременных женщин были исследованы изменения уровня антитромбина, фибриногена, фрагментов протромбина 1+2, комплекса тромбин-антитромбин, растворимого фибрина, D-димера и протеина S, а также установлены

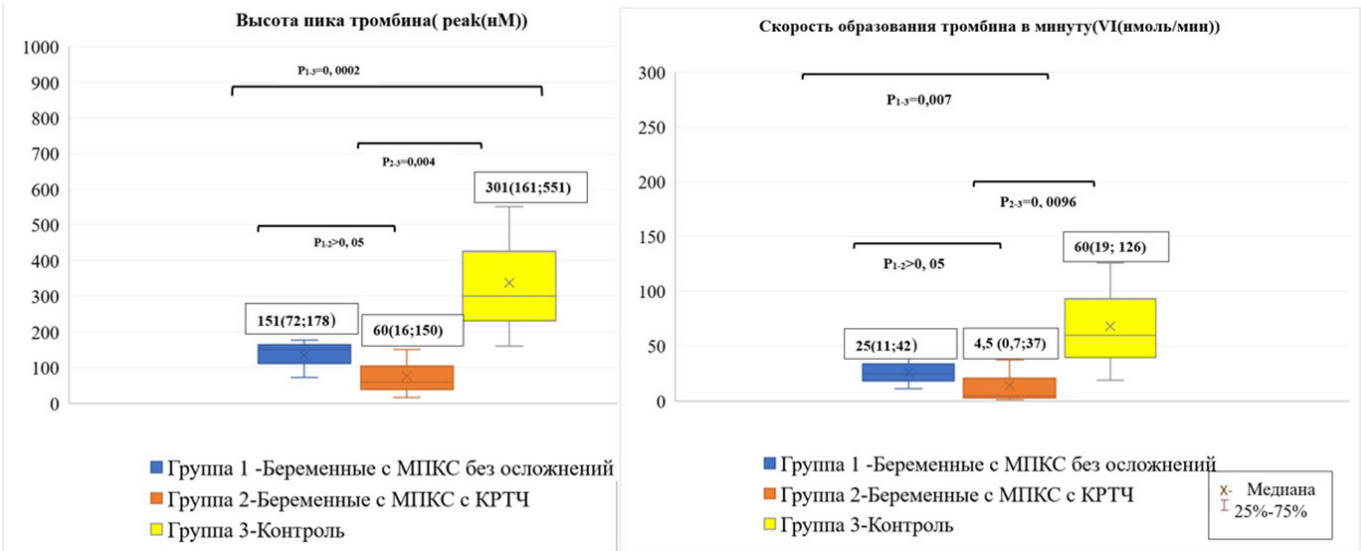
Таблица 5

Показатели коагулограммы в группах пациенток во время беременности без осложнений

Показатель	Группа 1 Беременные с МПКС (основная), n=25	Группа 2 Небеременные с МПКС, n=30	Группа 3 Беременные без МПКС (контроль), n=37	p
МНО, Ме [Q1;Q3]	2,3(1;3)	3,3(2,8;4)	1(0,96;1)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
АЧТВ, сек, Ме[Q1;Q3]	40(36;44)	42(40;51)	29(26;31)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Протром- биновое время, сек, Ме[Q1;Q3]	21(12;28)	32(23;37)	11(10;12)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Фибрино- ген, г/л, Ме[Q1;Q3]	4,7(4;6)	3,3(2,8;6,4)	4(3,85;4)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Протромбин по Квику, %, Ме[Q1;Q3]	65(41;103)	79(59;94)	108(102;114)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Анти-Ха- активность, ед/мл, Ме[Q1;Q3]	1(0,9;1,2)	Н/П	Н/П	Н/П

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; МПКС - механические протезы клапанов сердца; Н/П-неприменимо.

референсные диапазоны на ранних, средних, поздних и заключительных сроках беременности. По результатам исследования плазменного антитромбина, его уровень практически не менялся на протяжении всей беременности. Содержание фибриногена, фрагментов протромбина 1 + 2, комплекс тромбин-антитромбин значительно увеличивалось по мере развития беременности. Протеин S, напротив, не показывал значительного увеличения на протяжении всего периода беременности. При сравнении результатов анализов в 3 случаях, когда во время беременности развился тромбоз глубоких вен или наступила внутриутробная гибель плода, с установленными референсными интервалами, во



Результаты теста генерации тромбина в послеродовом периоде в группе пациенток с кровотечениями.



всех случаях значения нескольких маркеров превышали референсные интервалы. Однако вопрос об установлении референсных значений показателей системы гемостаза для каждой недели для оценки потенциальных нарушений коагуляции и фибринолиза во время беременности остался открытым.

Референсные интервалы (РИ) для оценки системы гемостаза, как правило, основаны на результатах исследования образцов крови небеременных женщин. Таким образом, они могут быть неактуальны для беременных женщин, что может затруднять точную диагностику и лечение нарушений гемостаза во время беременности. Изменения параметров большинства лабораторных тестов для оценки системы гемостаза представлены в статье P.B. Szecsi [16]. В то же время оценка параметров теста генерации тромбина и разработка референсных интервалов является сложной задачей, поскольку в инструкциях производителя часто отсутствуют РИ для беременных женщин на разных сроках гестации. Также РИ зависят от используемых в лаборатории приборов и применяемых тест-систем. Изменение параметров теста генерации тромбина в течение физиологически протекающей беременности было показано C.N. Vagot и соавторами [17]. Так, было продемонстрировано увеличение пиковой концентрации тромбина, индекса скорости его образования и эндогенного тромбинового потенциала по сравнению с небеременными женщинами в течение первых 45 дней беременности. Эти данные указывают на то, что вскоре после имплантации происходит изменение активности тромбина. В исследовании A. Rosenkranz и соавт. [18] показано, что эндогенный тромбиновый потенциал во втором и третьем триместрах беременности выше, чем в первом триместре беременности. В ходе исследования А.П. Момота и коллег [19] был разработан РИ для прибора Fluoroscant Ascent. J.P. Patel и соавторы [20] провели исследование, в котором приняли участие 123 беременные пациентки из группы высокого риска, получавшие НМГ. Уровень эндогенного тромбина повышался с первого по второй триместр, затем стабилизировался в течение третьего триместра, увеличился перед родами и снизился через 8 недель после родов.

В 2022 году Н. Тихонова и соавторы [21] провели исследование, в котором оценивались такие показатели как протромбиновое время, время свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы, D-димер, активность плазминогена и др. показатели у женщин с нормальной беременностью и с ретрохориальной гематомой, однако определения показателей теста генерации тромбина у беременных с механическими протезами клапанов сердца не проводилось ранее. Для группы беременных пациенток, получающих

Таблица 6

Показатели коагулограммы в группах пациенток после родов без осложнений

Показатель	Группа 1 Беременные с МПКС, n = 24	Группа 2 Небеременные с МПКС, n = 30	Группа 3 Беременные без МПКС, n = 35	p
МНО, Ме [Q1;Q3]	2,6(1,9;3)	3,3(2,8;4)	0,98(0,94;1)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
АЧТВ, сек, Ме[Q1;Q3]	64(51;72)	42(40;51)	29(26;31)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,05$
Протромбиновое время, сек, Ме[Q1;Q3]	24 (17;31)	32(23;37)	13(10;15)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Фибриноген, г/л, Ме[Q1;Q3]	5(4;7)	3,3(2,8;64)	5,7(4;8)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Протромбин по Квику, %, Ме[Q1;Q3]	85(53;103)	79(59;94)	109(101;111)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Анти-Ха- активность, ед/ мл, Ме[Q1;Q3]	0,7(0,4;0,7)	Н/П	Н/П	Н/П

Таблица 7

Показатели коагулограммы после родов в подгруппе с кровотечениями

Показатель	Группа 1 Беременные с МПКС без осложнений, n = 24	Группа 2 Беременные с МПКС с КРТЧ, n = 6	Группа 3 Беременные без МПКС без осложнений, n = 35	p
МНО, Ме [Q1;Q3]	2,6(1,9;3)	2,8(1,7;3,7)	0,98(0,94;1)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
АЧТВ, сек, Ме[Q1;Q3]	64(51;72)	53(47;66)	29(26;31)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Протромбиновое время, сек, Ме[Q1;Q3]	24 (17;31)	17(12;40)	13(10;15)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Фибриноген, г/л, Ме[Q1;Q3]	5(4;7)	4(2;5,5)	5,7(4;8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Протромбин по Квику, %, Ме[Q1;Q3]	85(53;103)	95(77;110)	109(101;111)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Анти-Ха- активность, ед/ мл, Ме[Q1;Q3]	0,7(0,4;0,7)	Н/П	Н/П	Н/П

Примечание. КРТЧ – кровотечения.

атиокоагулянтную терапию, также отсутствуют разработанные референсные интервалы.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые оценено состояние системы гемостаза у беременных, в том числе у беременных с МПКС, с помощью теста генерации тромбина.

Исследование генерации тромбина в группе пациенток с МПКС представляется целесообразным с точки зрения оценки состояния системы гемостаза. Возможность применения ТГТ у беременных была показана в ряде других исследований. Так, в работе I. Malikova и соавторов [22] было доказано, что показатели пиковой концентрации тромбина и эндогенного тромбинового потенциала являются хорошими показателями прокоагулянтной активности и эффективности антикоагулянтной терапии у беременных женщин. Сходные результаты получены

и в исследовании J. Luterán [23]. Хотя единого мнения нет, изучение параметров образования тромбина может дать представление о балансе между про- и антикоагулянтными факторами. Оценка выработки тромбина может быть лучшим способом мониторинга антикоагулянтной терапии во время беременности. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы многоцентровые исследования [24].

В недавнем исследовании сравнение двух лабораторных технологий ТГТ выявило высокую межиндивидуальную вариацию [25]. Параметры ТГТ индивидуальны, и использование исследования в динамике для каждого конкретного индивида, вероятно, имеет большую информативность, чем применение РИ, полученных в общей популяции. Таким образом, для беременных пациенток необходимо установить свои референсные значения, ввиду особенностей состояния системы гемостаза при физиологической беременности, однако в большей степени имеет клиническую информативность измерение генерации тромбина в динамике, чем сравнение показателей с референсными интервалами, полученными в общей популяции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что показатели теста генерации тромбина во время беременности и послеродовом периоде у пациенток без антикоагулянтной терапии соответствуют нормокоагуляции. В то время, как у беременных пациенток с МПКС с послеродовыми кровотечениями были снижены пиковая концентрация тромбина и снижена скорость образования тромбина. Полученные результаты могут иметь практическое значение при стратификации риска развития геморрагических осложнений у беременных с МПКС и влиять на время возобновления терапии антагонистами витамина К в послеродовом периоде.



## ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-7, 9-18, 19-24 СМ. REFERENCES)

8. Пожидаева А.М., Иртыга О.Б., Якубов А.В., Бадалян Н., Журавлева М.С., Сефиева Г.Г. и др. Тактика возобновления антикоагулянтной терапии после родоразрешения пациенток с механическими протезами клапанов сердца. *Тромбоз, гемостаз и реология. Научно-практический журнал*. 2023; 28-37. ISSN 2078-1008 (Print); ISSN 2687-1483 (online).
19. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Кудинова И. Ю. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции*. 2015; (21): 89-97. DOI: 10.17116/repro20152189-97.
25. Золотова Е.А., Мельничникова О.С., Симакова М.А., Жиленкова Ю.И., Сироткина О.В., Вавилова Т.В. Анализ межиндивидуальной вариации и референтные интервалы показателей теста генерации тромбина при использовании различных технологий. *Трансляционная медицина*. 2022; 9(5): 78-86. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-78-86.



## REFERENCES

2. Knight M., Bunch K., Tuffnell D., Patel R., Shakespeare J., Kotnis R. et al. Saving lives, improving mothers' care. Core report: lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19. *Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford*; 2021: 40. ISBN: 978-0-9931267-9-6.
3. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J. W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cifkova R., De Bonis M. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European heart journal*. 2018; 39(34): 3165-3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
4. Justin Paul G., Anne Princy S., Anju S., Anita S., Cecily Mary M., Gnanavelu G. et al. Pregnancy outcomes in women with heart disease: the madras medical college pregnancy and cardiac (M-PAC) registry from India. *European Heart Journal*. 2023; 44(17): 1530-40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad003.
5. Li T., Chen L., Peng M., Song G., Wang C., Peng Q. et al. Pregnancy outcomes in Chinese women with mechanical heart valves receiving warfarin treatment throughout pregnancy: 14-year experience. *Thrombosis Research*. 2024; 236: 22-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2024.02.016.
6. Seifiyeva G.G., Shadrina U.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Bautin A.E., Chynybekova A.N. et al. Pregnant woman in outcomes with prosthetic heart valves. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024; 11(11): 353. DOI: 10.3390/jcdd11110353.
7. Hameed A.B., Shrivastava V.K., Blair L., Wing D.A. Intracranial hemorrhage in pregnancy. *Am. J. Perinatol. Rep*. 2012; 2: 47-50. DOI: 10.1055/s-0032-1316463.
8. Pozhidaeva A.M., Irtyuga O.B., Yakubov A.V., Badalyan N., Zhuravleva M.S., Seifiyeva G.G. et al. Strategy of re-administering anticoagulants after delivery in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Tromboz, gemostaz i reologiya. Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2023; 28-37. ISSN 2078-1008 (Print); ISSN 2687-1483 (online). (in Russian)
9. Depasse F., Binder N.B., Mueller J., Wissel T., Schwes S., Germer M. et al. Thrombin generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis: A review of technical features, and applications from research to laboratory routine. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021; 19(12): 2907-17. DOI: 10.1111/jth.15529.
10. Lattova V., Prochazka M., Prochazkova J., Ulehlova J., Slavik L., Lubusky M. et al. Preeclampsia and thrombin generation test. *Ceska Gynekol*. 2013; 78: 466-72.
11. Ericksen W.L., Levy J.H., Kim E.S., Nie L., Senzel L. B., Bennett-Guerrero E. Thrombin generation in cardiac versus noncardiac surgical cohorts. *Anesthesia & Analgesia*. 2022; 134(3): 606-14. DOI: 10.1213/ane.0000000000005840.
12. Jaffer I.H., Fredenburgh J.C., Stafford A., Whitlock R.P., Weitz J.I. Rivaroxaban and dabigatran for suppression of mechanical heart valve-induced thrombin generation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020; 110(2): 582-90. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.091.
13. De Moreuil C., Dargaud Y., Nougier C., Dupre P. F., Tremouilhac C., Le Joliff D. et al. Women with severe postpartum hemorrhage have a decreased endogenous thrombin potential before delivery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023; 21(11): 3099-3108. DOI: 10.1016/j.jth.2023.07.021.
14. Coleman J.R., Fabbri S., Anderson M., Moore E. E., Cohen M. J., Hadley J. et al. Beyond uterine atony: characterizing postpartum hemorrhage coagulopathy. *Am. J. of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2023; 5(3): 100822. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100822.
15. Sekiya A., Hayashi T., Kadohira Y., Shibayama M., Tsuda, T., Jin X. et al. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017; 23(7): 844-50. DOI: 10.1177/1076029616673732.
16. Szecsi P.B., Jorgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb. Haemost.* 2010; 103(4): 718-27. DOI: 10.1160/TH09-10-0704.
17. Bagot C.N., Leishman E., Onyiaodike C.C., Jordan F., Freeman D.J. Normal pregnancy is associated with an increase in thrombin generation from the very early stages of the first trimester. *Thromb. Res*. 2017; (157): 49-54. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.027.
18. Rosenkranz A., Hiden M., Leschnik B., Eva-Christine W., Schlembach D., Lang U. et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*.



- 2008; 99 (2): 331-7. DOI: 10.1160/th07-05-0359.
19. Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A., Belozerov D. E., Trukhina D. A., Kudina I.Y. et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problemy reproduktivnoy*. 2015; 21: 89-97. DOI: 10.17116/repro20152189-97. (in Russian)
20. Patel J.P., Patel R.K., Roberts L.N., Marsh M.S., Green B., Davies J. G. et al. Changes in thrombin generation and D-dimer concentrations in women injecting enoxaparin during pregnancy and the puerperium. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014; 14(1): 384. DOI: 10.1186/s12884-014-0384-0.
21. Tikhonova N.B., Kuznetsova N.B., Milovanov A.P., Goufman E.I., Fokina T.V., Aleksankin A.P. et al. Hemostasis system and plasminogen activity in retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy. *Biomedicine*. 2022; 10(9): 2284. DOI: 10.3390/biomedicine10092284.
22. Malikova I., Husakova M., Bilkova J., Brzezakova R., Hrachovinova I., Kvasnicka T. Thrombin generation decrease after LMWH administration in an antithrombin-deficient pregnant woman with a homozygous HBS II mutation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023; 29: 10760296231197174. DOI: 10.1177/10760296231197174.
23. Luterán J., Feriél J., Scholz U. Comparison of two automated thrombin generation methods, ST genesis and ceveron alpha, during pregnancy with inherited thrombophilia. *Hämostaseologie*. 2024; 44(S01): 100-1.
24. Mihăilă R., Mihăilă R. Coagulation challenges in pregnancy: from thrombophilia involvement and management to the utility of thrombin generation monitoring. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2020; 47(6): 814-20.
25. Zolotova E.A., Melnichnikova O.S., Simakova M.A., Zhilenkova Y.I., Sirotkina O.V., Vavilova, T.V. Analysis of inter-individual variation and reference intervals of thrombin generation test indicators using different technologies. *Translyatsionnaya meditsina*. 2022; 9(5): 78-86. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-78-86. (in Russian)



**КОМПЛЕКС ДЛЯ ПОХУДЕНИЯ  
СЛИМ ЭКОЛАБ**

- Улучшение термогенеза и выработка дополнительной энергии
- Усиленно сжигает жиры в течение ночи и предотвращает их накопление
- Снижение аппетита и тяги к сладкому в течение дня

**КОМПЛЕКС ДЛЯ ПОХУДЕНИЯ  
СЛИМ ЭКОЛАБ**

30 саше-планшетов

**ПОКУПАЙТЕ  
НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ**

**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**



**ЖЕЛЕЗО  
ХЕЛАТ+  
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА+  
В12**

РЕКЛАМА

Улучшает концентрацию внимания и память

Способствует борьбе со стрессом

Улучшает самочувствие

покупайте на маркетплейсах

**120 капсул**  
в одной упаковке

**ГЕМОГЛОБИН  
В НОРМЕ  
ЭНЕРГИЯ  
И АКТИВНОСТЬ**

**ЖЕЛЕЗО ХЕЛАТ +  
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА +  
В12 ЭКОЛАБ**

**Fe**

120 капсул

АО «ЭКОЛАБ»  
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский,  
г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1  
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ