

Первый московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова  
Кафедра нефрологии и гемодиализа ИПО

# Тромботические микроангиопатии в акушерской практике

Н.Л. Козловская

Первый Пленум Правления Ассоциации акушерских  
анестезиологов-реаниматологов  
Москва, 14 октября 2015г.

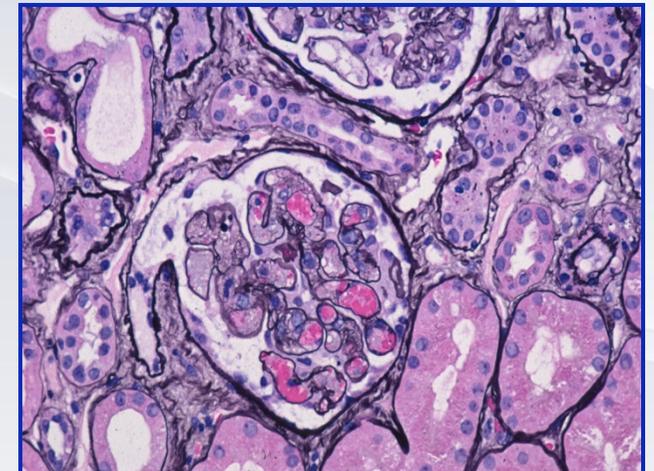
# Тромботическая микроангиопатия:

*Гетерогенная группа заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов*

## Клинические проявления ТМА

- ❑ Микроангиопатический гемолиз: (Кумбс - негативная гемолитическая анемия с высоким уровнем ЛДГ, низким уровнем гаптоглобина и шизоцитозом)
- ❑ Тромбоцитопения (потребления)
- ❑ Ишемическое поражение органов (почек, ЦНС)

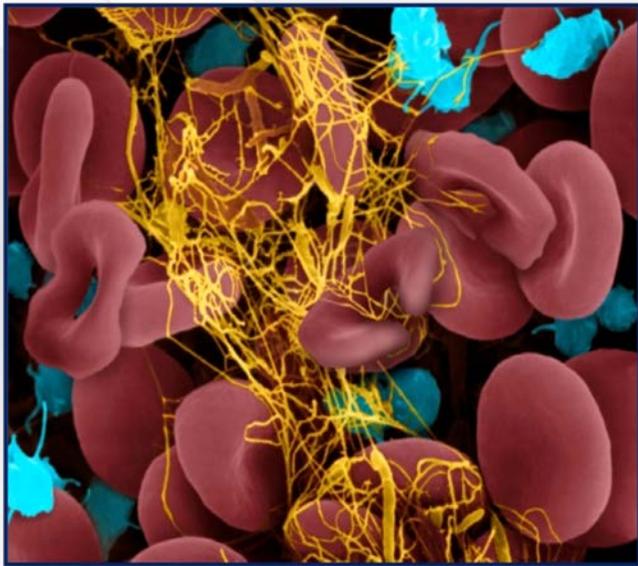
## Гистологическая картина



*Отек эндотелиальных клеток, гломерулярный тромбоз*

# Что такое тромботическая микроангиопатия (механизмы развития основных симптомов)

- ТМА – особый тип поражения мелких сосудов, при котором развивается их тромбоз и воспаление сосудистой стенки. В основе ТМА лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием, начинающимся в поврежденных участках, где происходит контакт тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции с обнажившимся субэндотелием



В процессе тромбообразования происходит «потребление» тромбоцитов, идущих на образование тромба

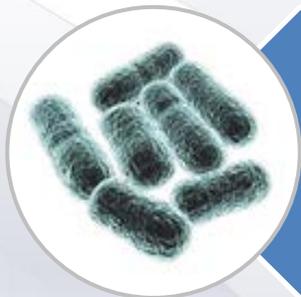
В результате контакта с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов, происходит повреждение эритроцитов и их разрушение (механический гемолиз)

Таким образом, основные клинические проявления ТМА -  
**ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ и ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

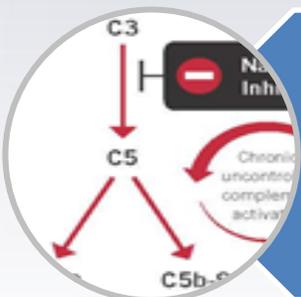
# Основные формы системной ТМА



**ТПП:** тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ( $\leq 5\%$ ). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, что приводит к избыточной агрегации тромбоцитов



**СТЕС-ГУС:** E.coli выделяет шига-токсин, который вызывает непосредственное повреждение эндотелия, активацию тромбоцитов и комплемента



**аГУС:** генетический дефект естественных ингибиторов приводит к хронической неконтролируемой активации комплемента, вызывая персистирующее повреждение эндотелиоцитов и активацию тромбоцитов



# Основные формы ТМА в акушерской практике

## «Неакушерские»

**ТТП:** тяжелый дефицит активности ADAMTS13 ( $\leq 5\%$ ). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, что приводит к избыточной агрегации тромбоцитов

**аГУС:** генетические дефекты в системе комплемента приводят к нарушению регуляции и неконтролируемой активации АПК с последующим повреждением эндотелия

Родоразрешение не предотвращает прогрессирования

## Ассоциированные с беременностью

**Преэклампсия :** специфический вариант ТМА, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз

**HELLP-синдром:** преимущественно «печеночный» вариант ТМА у беременных женщин

Родоразрешение обуславливает регресс симптомов

# Вопросы, которые акушеры могут задать нефрологам

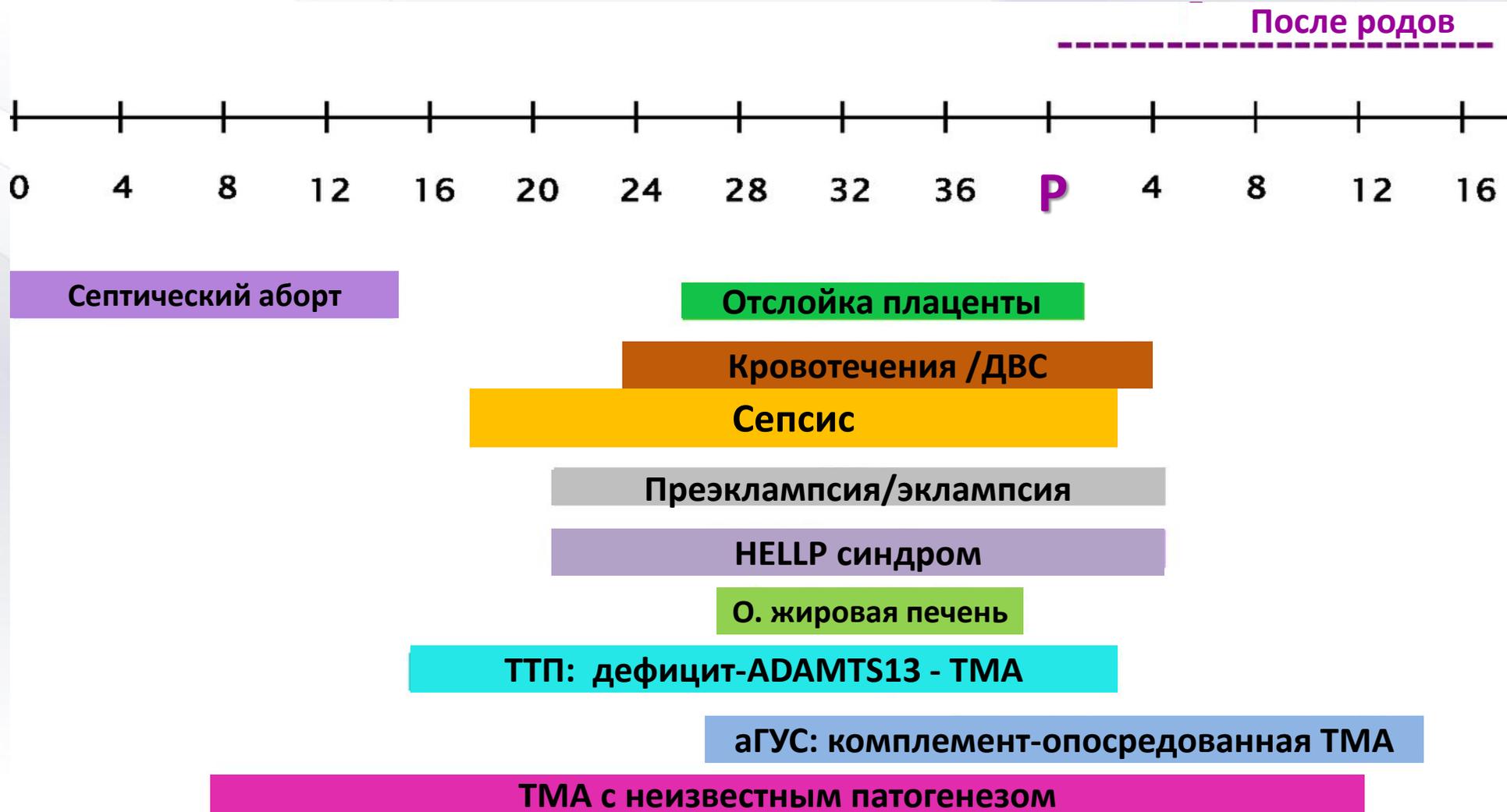
- Каковы клинико-лабораторные проявления «неакушерских» ТМА?
- Как дифференцировать «неакушерские» ТМА у беременной или родильницы друг от друга и от акушерской патологии?
- Может ли «неакушерская» ТМА дебютировать преэклампсией или HELLP-синдромом?
- Может ли аГУС привести к развитию преэклампсии?
- **ЧТО ЖЕ НАМ ДЕЛАТЬ???!!!!**

# Акушерская ТМА и ОПП

- Акушерская ТМА (А-ТМА) – редкая патология. В структуре всех форм ТМА на ее долю приходится 8-18%
- Распространенность – 1/25 000 беременностей
- Одна из основных причин А-ОПП и острого кортикального некроза в развитых странах
- Ассоциирована с высоким риском преэклампсии
- Ассоциирована с высокой материнской и перинатальной смертностью
- Характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом:

75% больных, перенесших акушерский аГУС, в течение года достигают терминальной почечной недостаточности и нуждаются в лечении гемодиализом

# Основные причины ОПП во время беременности в зависимости от срока развития



# Основные формы ТМА в акушерской практике

## «Неакушерские»

ТТП- системная форма ТМА, в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле ряда органов, опосредованное сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда в условиях дефицита ADAMTS 13

**аГУС:** генетические дефекты в системе комплемента приводят к нарушению регуляции и неконтролируемой активации АПК с последующим повреждением эндотелия

### Формы ТТП

- ✓ Наследственная ТТП – 10% (синдром Upshaw-Schulman)  
Дефицит протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда (ф.В) – ADAMTS 13 – вследствие мутаций гена, кодирующего синтез фермента
- ✓ Идиопатическая ТТП – 90% (аутоиммунная)  
Антитела к ADAMTS 13 класса IgG, обладающие ингибиторным действием

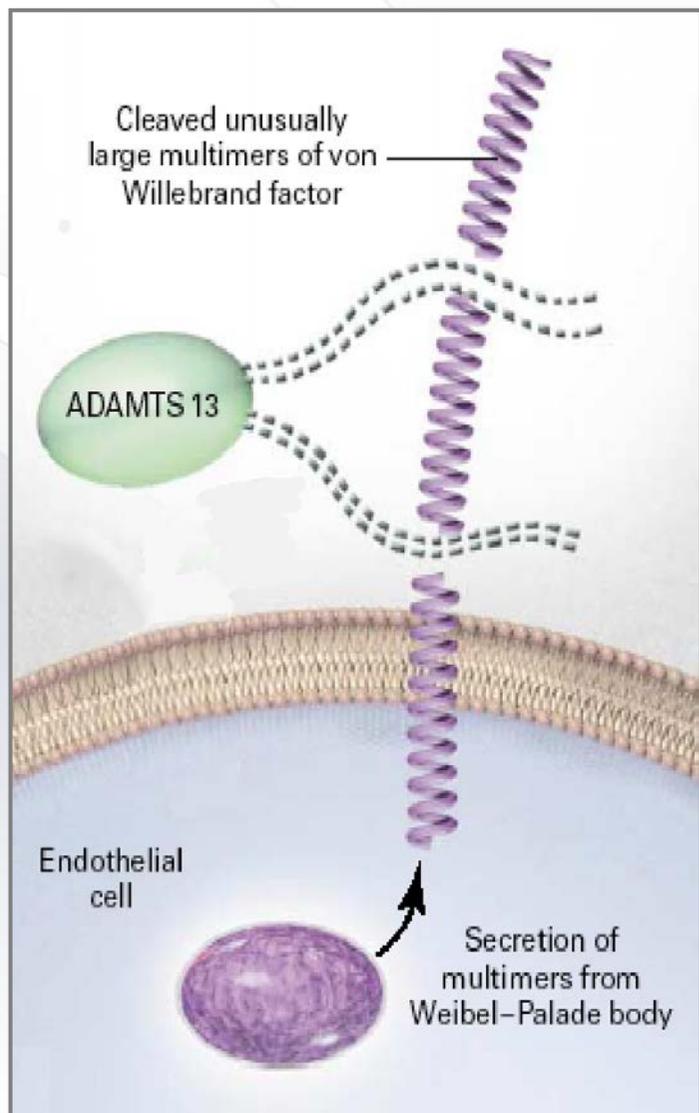
### Эпидемиология ТТП:

Распространенность: 0.37 – 0.45 /100000

Пол: 70% больных – женщины

Возраст: 30 – 40 лет

# ADAMTS-13



Металлопротеаза, расщепляющая

сверхкрупные мультимеры

Фактора Фон Виллебранда **ADAMTS 13**

(*a disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin-1-like domain*)

Норма: 50 – 100% (РФ: 80 - 122%)

ТТП < 5%

Другие ТМА: Снижение

Во время беременности отмечено снижение

активности **ADAMTS 13**, особенно

выраженное во 2-3 триместре. К концу

беременности активность **ADAMTS 13**

**составляет в среднем 52%**

Одновременно наблюдается нарастание

активности ф-ра ф. Виллебранда, max. 200-500%

# Атипичный гемолитико-уремический синдром:

хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В его основе лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах МЦР - **так называемой комплемент-опосредованной ТМА**

**аГУС:** генетические дефекты в системе комплемента приводят к нарушению регуляции и неконтролируемой активации АПК с последующим повреждением эндотелия

Распространенность аГУС составляет  
2-7 случаев на 1млн населения.  
40% больных аГУС - взрослые

## Классификация аГУС:

Семейный - по крайней мере 2 случая в одной семье (10%)  
Спорадический – наследственный анамнез отсутствует (90%)

# Дисрегуляция системы комплемента играет важную роль в патогенезе некоторых болезней

Атипичный гемолитико-уремический с-м

С3 гломерулопатия  
и другие первичные и вторичные  
гломерулонефриты

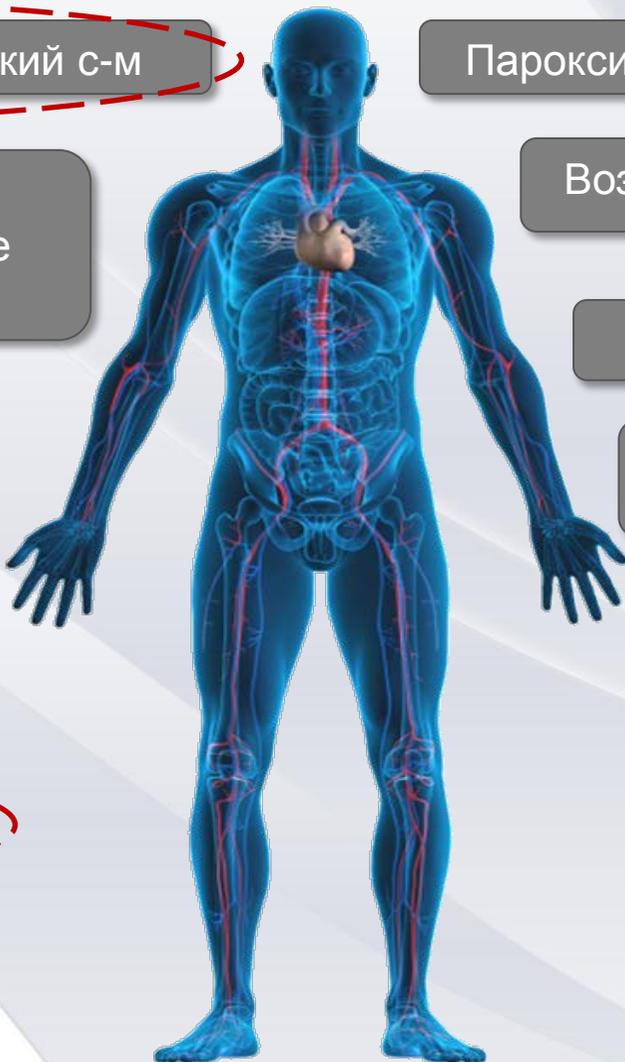
Катастрофический АФС

Системная красная волчанка

Дерматомиозит

Преэклампсия

Миастения



Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Возрастная макулярная дегенерация

Зрительный нейромиеелит

Мультифокальная моторная  
нейропатия

Б-нь холодовой агглютинации

Парциальная липодистрофия

Наследственная ангиоEDEMA

# Факторы, контролирующие активность комплемента

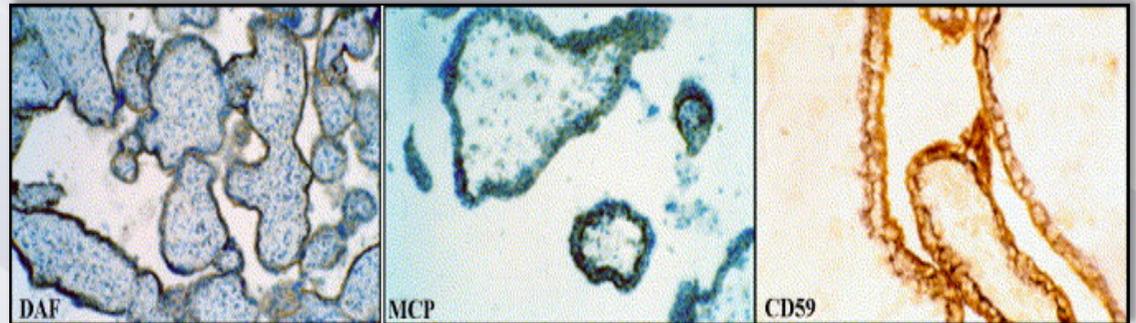
Угнетение и контроль комплемента	Усиление активности комплемента
Фактор H (CFH)	C3 (ключевой компонент комплемента)
Фактор I (CFI)	Фактор В (CFB)(участвует в формировании C3bBb)
МСР (CD46)(мембранный кофакторный протеин)	Фактор D (CFD) (расщепляет CFB, активируя его и формируя C3bBb)
Тромбомодулин	Анти-CFH –антитела (ингибируют фактор H)

- Регулируют активацию комплемента
- Предотвращают чрезмерную активацию и повреждение собственных клеток и органов
- Мутации в генах регуляторных белков комплемента, приводя к количественному или, чаще, функциональному дефициту, нарушают их регулируемую роль в отношении альтернативного пути активации
- Мутации в генах C3 и фактора В усиливают активность комплемента

# Факторы, контролирующие активность комплемента в плаценте

Угнетение и контроль комплемента системные	Угнетение и контроль активности комплемента в плаценте
Фактор H (CFH)	DAF (decay accelerated factor, CD 55)
Фактор I (CFI)	CD 59 (протектин)
MCP (CD46)(мембранный кофакторный протеин)	MCP (CD46)(мембранный кофакторный протеин)
Тромбомодулин	

Экспрессия мембраносвязанных регуляторных факторов на поверхности трофобласта



Мутации в генах регуляторных белков системы комплемента предрасполагают к развитию преэклампсии. Из 40 пациенток с преэклампсией, которым было выполнено генетическое исследование, у 7(18%) обнаружены гетерозиготные мутации генов комплемента, причем в 5 случаях – мутации гена MCP

# Факторы, провоцирующие дополнительную активацию комплемента у больных аГУС

- А-ГУС – хроническая неконтролируемая активация комплемента
- Развитие острого эпизода могут спровоцировать:

Триггерные факторы	частота при а ГУС
Диарея	До 30% случаев
Инфекция верхних дыхательных путей	18%
Беременность	7%
Трансплантация органов	5%

В отличие от иных причин акушерской ОПН ( кровотечения, инфекции, преэклампсия), в генезе которых беременность играет ведущую роль, при акушерских ТМА (аГУС и ТТП) беременность является лишь триггером острого почечного повреждения, опосредованного механизмами, связанными с имеющимися у пациенток генетическими факторами риска

## aГУС часто развивается у пациентов с коморбидными состояниями

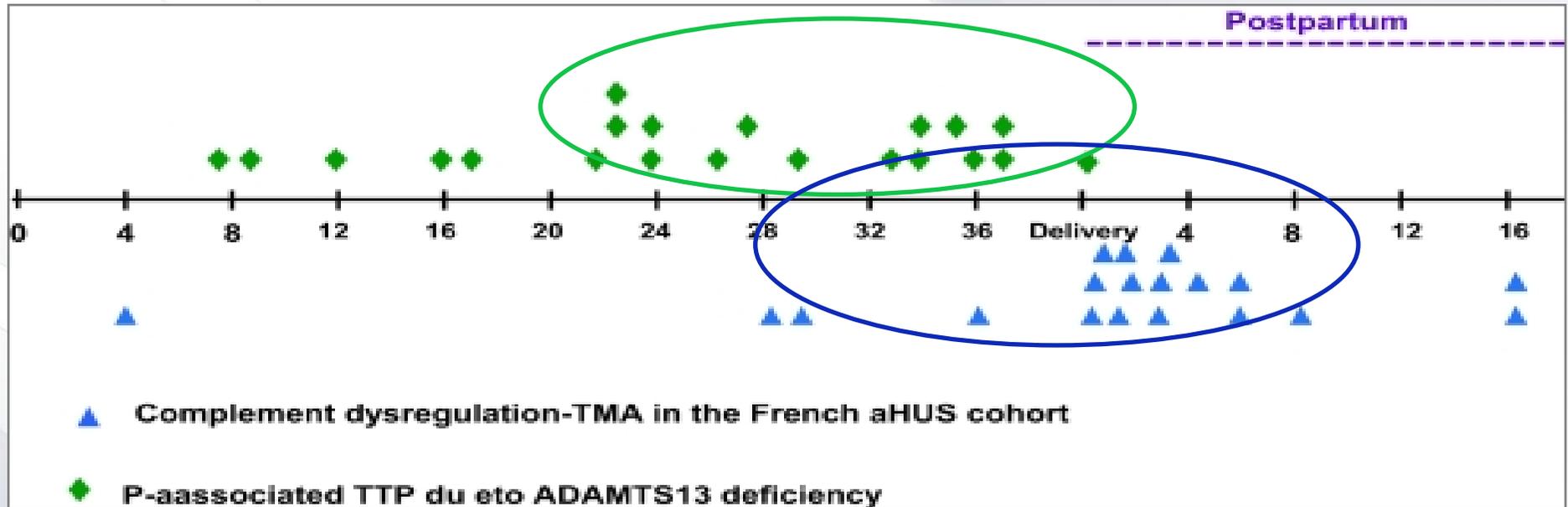
- 25% (47/191) of patients with aHUS and no known affected family member have coexisting diseases
- Complement mutations identifiable in only 27% of aHUS patients

Comorbid diseases	aHUS Patients With Comorbid Disease, n (%)	aHUS Patient With No Identified Mutation and Comorbid Disease, n	aHUS Patient With Identified Mutation and Comorbid Disease, n
Malignancy and chemotherapy	1 (2%)	1	0
Malignant hypertension	14 (30%)	12	2
Posttransplant HUS and calcineurin inhibitors	11 (23%)	8	3
Pregnancy-related HUS	10 (21%)	7	3
Systemic disease	3 (6%)		
- Scleroderma		2	1
- SLE			
Glomerulopathy	8 (17%)	4	4
Total	47 (100%)	34	13

SLE = systemic lupus erythematosus.

Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859.<sup>[18]</sup>

# Сроки развития аГУС и ТТП при беременности



- ТТП и аГУС во время беременности могут развиваться впервые (de novo) или рецидивировать
- Более чем у 80% пациенток ТТП развивается во 2-3 триместрах беременности
- Причина этого: максимально высокие в этих сроках гестации показатели фактора фон Виллебранда (200-500%) и минимальные значения активности ADAMTS13 (50%)
- аГУС в 79% случаев развивается после родов – в сроки от нескольких суток до 4х мес.

# Причины преимущественного развития аГУС в послеродовом периоде

- Системная активация альтернативного пути комплемента после родов вследствие:
  - ✓ Воспаления
  - ✓ Попадания в материнский кровоток клеток плода
  - ✓ Кровотечения
  - ✓ Инфекции
- Элиминация локальных плацентарных регуляторов активации комплемента

# Клинические проявления системной ТМА при аГУС

## Сердечно-сосудистые (43%)

- Инфаркт миокарда
- Тромбоэмболии
- Кардиомиопатия
- Сердечная недостаточность

## Почечные: ТПН более чем у 50% б-х

- ОПН
- Артериальная гипертония
- Мочевой синдром
- Прогрессирующая ХПН,
- Диализ, трансплантация

## Легочные

- Одышка
- Геморрагический альвеолит
- Отек легких

## Кровь

- Гемолиз (МАГА)
- Тромбоцитопения
- Слабость

## Сосудистая проницаемость

- Анасарка
- Полостные отеки



## ЦНС (48%)

- Нарушение сознания, кома
- Судороги
- ОНМК, ТИА
- Церебральная дисфункция

## ЖКТ (30%)

- Некрозы печени
- Панкреатит, СД
- Колит, диарея
- Тошнота, рвота
- Боли в животе

## Снижение качества жизни

- Слабость, вялость
- Боли/Тревога
- Ограниченная подвижность

## Глаза

- Сосудистые окклюзии

## Кожа

- Язвы
- Гангрена

## Мышцы

- рабдомиолиз

# Характеристика больных акушерским аГУС (n=12)

Год	№	Возраст	Срок Гестации (нед.)	Клинические проявления					МАГА, Тромбоцитопения)	Лечение	Исход
				Почки (ОПН)	Сердце (ОСН)	Легкие (отек)	Печень	ЦНС			
2011	1	38	24	+		+	+		+	СЗП: ПО/ИП	Мать жива Ребенок жив
2012	2	25	26	+	+ ОИМ	+	+		+	СЗП: ИП	Мать жива Ребенок погиб
2013	3	24	31	+			+	+	+	СЗП: ИП, Экулизумаб 2 дозы	Мать умерла Ребенок жив
	4	30	24	+	+	+		+	+	СЗП: ПО/ИП	Мать жива Ребенок погиб
	5	20	После родов	+		+	+	+	+	СЗП: ИП	Мать умерла Ребенок жив
2014	6	19	26	+	+	+	+	+	+	СЗП: ИП	Мать умерла Ребенок жив
	7	32	После родов	+		+	+	+	+	СЗП: ИП/ПО экулизумаб	Мать жива Ребенок жив
	8	22	18	+			+		+	СЗП: ИП	Мать жива Ребенок погиб
	9	32	После родов	+	+	+	+	+	+	СЗП: ИП	Мать умерла Ребенок жив
2015	10	30	После родов	+			+	+	+	СЗП: ИП/ПО экулизумаб	Мать жива Ребенок жив
	11	21	37	+		+	+	+	+	СЗП: ИП	Мать жива Ребенок жив
	12	25	После родов	+	+	+		+	+	СЗП: ИП экулизумаб	Мать умерла Ребенок жив

# Частота экстраренальных проявлений при аГУС в целом и акушерском аГУС

Органное поражение	аГУС в целом (%) (данные литературы)	Акушерский аГУС; n (%) (Собственные данные, n=12)
ЦНС	48	9 (75)
сердце	43	5 (42)
печень	30	10(83)
легкие	20	9(75)
Полиорганное поражение	6	9(75)

В момент острого эпизода умерли 5 родильниц из 12 и 4 ребенка.  
Таким образом, материнская смертность составила – 42%  
Перинатальная смертность – 25%

# Основные формы ТМА в акушерской практике

## *Ассоциированные с беременностью*

**Преэклампсия** : специфический вариант ТМА, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз

**HELLP-синдром**: преимущественно «печеночный» вариант ТМА у беременных женщин

- ❖ Гломерулярный эндотелиоз характеризуется отеком ЭК, утратой фенестр и окклюзией просвета капилляров набухшим эндотелием
- ❖ Особенность гломерулярного эндотелиоза - редкость острого тромбоза капилляров клубочка и мелких внутрипочечных сосудов

## HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet Count):

- Форма тяжёлой преэклампсии, проявляющаяся поражением печени, почек, АГ, развитием микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении
- Частота: осложняет 5-8% всех случаев преэклампсии
- Одна из ведущих причин акушерского ОПП: в 3-15% случаев HELLP развивается ОПП; до 40% всех случаев акушерского ОПП и до 60% случаев тяжелого ОПП приходится на долю HELLP-синдрома
- В 70% случаев развивается в дородовом периоде, реже – через 24-48 час. после родов
- Кроме ОПН, может осложняться полиорганной недостаточностью и ДВС-синдромом ( у 25% больных)
- Характеризуется неблагоприятным прогнозом для плода
- В большинстве случаев функция почек восстанавливается полностью. Прогрессирование с исходом в ХБП отмечено у 10% б-х

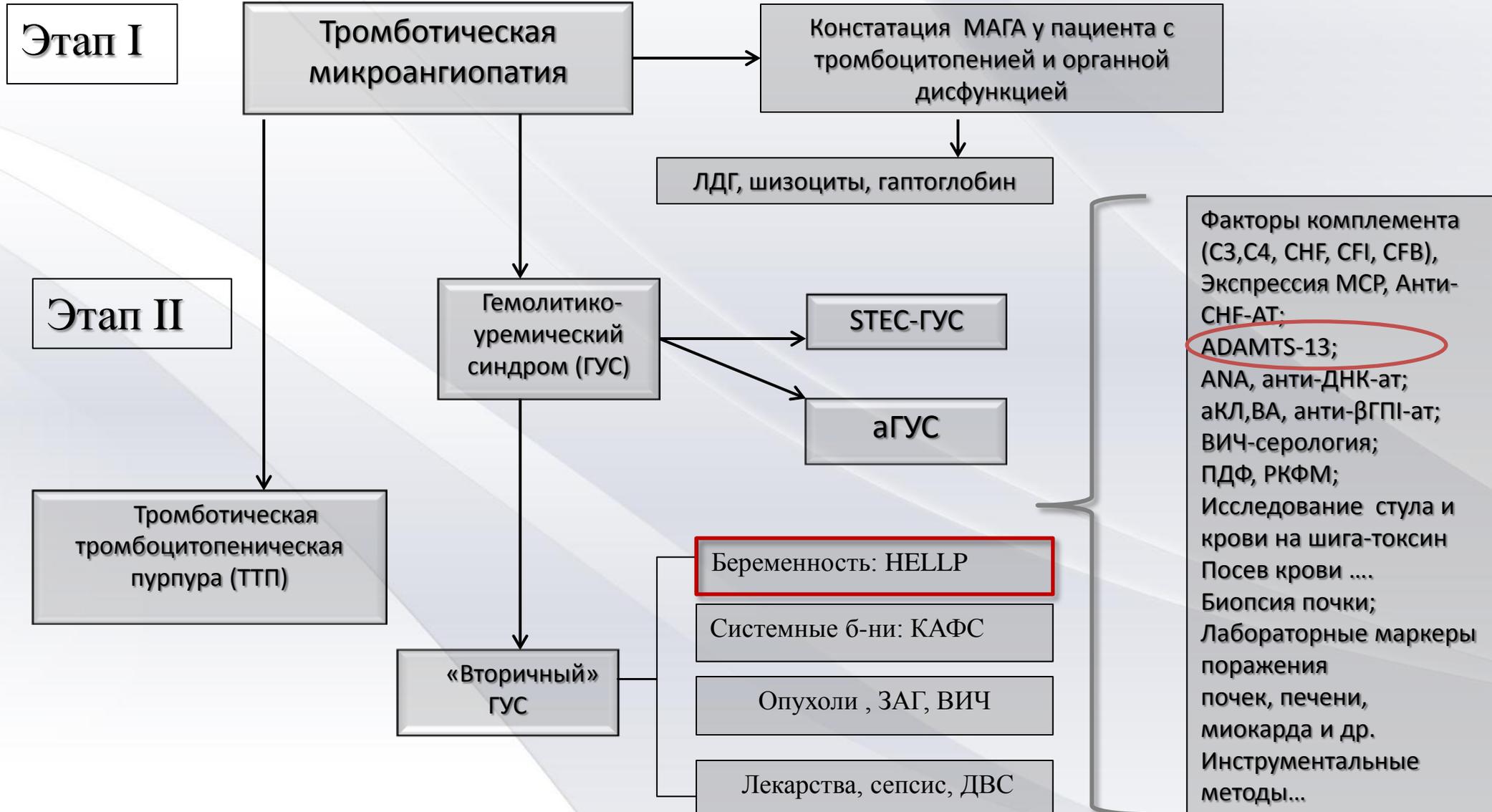
# HELLP-синдром и аГУС: что общего?

- HELLP-синдром принадлежит к группе ТМА. В неосложненных случаях его можно рассматривать как специфическую «печеночную» ТМА, ассоциированную с беременностью
- Морфологические изменения в печени при HELLP-синдроме полностью соответствуют гистологической картине ТМА; в почках при этом признаки гломерулярного эндотелиоза, свойственного преэклампсии и рассматриваемого как особая форма ТМА
- В последние годы у пациенток с HELLP-синдромом стали выявлять мутации генов регуляторных белков альтернативного пути комплемента (АПК), чаще всего CFH и MCP (CD46)
- У некоторых пациенток отмечают лабораторные признаки активации АПК: низкие уровни С3 и фактора В
- Появились сообщения об успешном применении при HELLP-синдроме экулизумаба

# Дифдиагноз при ТМА во время беременности

СИМПТОМЫ	ПРЕЭКЛ	HELLP	ОЖПБ	ТТП	аГУС
Срок развития	После 20 н.	После 20 н.	III тр.	II-III тр.	После родов – 79%
Частота АГ	100%	80%	25-50%	редко	80-100%
Лихорадка, пораж. ЦНС	нет	нет	нет	да	почти 50%
ОПП	1%, небольшое/ умеренное	3-15%, умеренное	20-100%, умеренное	30-80%, небольшое	100%, тяжелое
Гемолитическая анемия	-/+	+ / ++	- / +	++ / +++	++ / +++
Тромбоцитопения	- / +	++	- / +	++ / +++	+ / ++
Повышение АЛТ/АСТ	- / +	++	+++	- / +	- / +
Уровень ADAMTS13	М.б. снижен	М.б. снижен	норма	< 5%	М.б. снижен
Редукция после родов	2-3 дня	1 нед.	1-2 дня	нет	нет
Лечение		Родоразрешение ПИ/ПО		ПИ/ПО	ПИ/ПО

# Диагностический алгоритм при ТМА



Трудности дифференциального  
диагноза при акушерских ТМА

или

может ли HELLP-синдром быть  
дебютом аГУС ?

# История заболевания

Пациентка 30 лет, г. Калуга

Наследственный анамнез не отягощен. В 2009 г. 1-ая беременность, протекавшая без особенностей.

Анамнез и манифестация заболевания:

Настоящая беременность вторая, протекала без патологии. Накануне родов диарея.

05.02.2015 на сроке 37-38 недель самостоятельные срочные роды

(ребенок 2300 г., 48 см)

- через 2 часа после родов жалобы на головную боль, боль в эпигастрии; АД 150/100 мм.рт.ст., ПУ 2,5 г/л

Диагноз: Поздний послеродовой период. Преэклампсия тяжелой степени.

06.02.2015: головная боль, желтушность, уменьшение диуреза, АД 140/90 мм.рт.ст.

Переведена в ОРИТ

Диагноз: HELLP-синдром?

# Клинико-лабораторная динамика: 2 - 8 сутки после родов

(с 06.02 по 12.02.2015)

Гемоглобин	117 – 105 г/л
Тромбоциты	198 - 18-68 тыс. в мкл
АЛТ	3170 – 157 ЕД/л
АСТ	1340 – 111 ЕД/л
Билирубин	179 – 25 мкмоль/л
Креатинин	171 – 653 мкмол/л
ЛДГ	654 ЕД/л

Фибриноген	2,93 – 2,86г/л
Д-димер	3,9 – 0,7 мкг/мл
Протеинурия	2,5 – 0,9 г/л
Эритроцитурия	20-30 – 10-20 в п/зр

О. белок 58 – 59 г/л

Диагноз: атипичный гемолитико-уремический синдром ?

## Лечение

- ежедневные инфузии СЗП по 270мл
- 3 сеанса плазмафереза с обменом по 800мл плазмы
- инфузионная терапия в объёме 1400 - 1900 мл в день
- трансфузия 290 мл эр.массы.
- метипред 500мг в\в 4 дня
- гептрал по 400мг в/в; дорипрекс 0,5 2р/д в/в; лазикс, мексидол, эуфиллин, эссенциале, трентал.

12.02.15 резкое ухудшение состояния: приступ тонико-клонических судорог, потеря сознания, акроцианоз, резкая одышка

- КТ гол. мозга: без очаговых изменений.
- Р-графия лёгких: интерстициальный отёк, 2-сторонний гидроторакс, подозрение на пневмонию.
- ЭХО-КГ: значительная лёгочная гипертензия, дилатация предсердий,
- УЗИ сосудов верхней левой конечности: тромбофлебит медиальной п/кожной вены локтевой ямки на протяжении 10см.

Нв 101 г/л

Тг 100 тыс. в мкл

АЛТ 51 ЕД/л

АСТ 60 ЕД/л

Билирубин 27 мкмоль/л

**Креатинин 885 – 1020 мкмол/л**

Фибриноген 4,2 г/л

Д-димер 3,3 мкг/мл

Протеинурия 0,9 г/л

Эритроцитурия 100 в п/зр

ЛДГ 755 ЕД/л

**ADAMTS-13 116%**

- Начато лечение ГД

13.02.15: кома, отек легких, носовое кровотечение, больная переведена на ИВЛ

- По жизненным показаниям начато лечение экулизумабом

**Диагноз: атипичный гемолитико-уремический синдром**

# Динамика в ходе лечения экулизумабом

( к 6.03 проведены 4 инфузии по 900мг)

- 15.02. Прекращена ИВЛ, отмечено нарастание диуреза
- 16.02. Диурез 2,5л/сут; сознание полностью восстановилось
- 17.02. Больная активна, обслуживает себя самостоятельно
- С 20.02. Прекращено лечение ГД
- 6.03 Выписана домой в удовлетворительном состоянии:

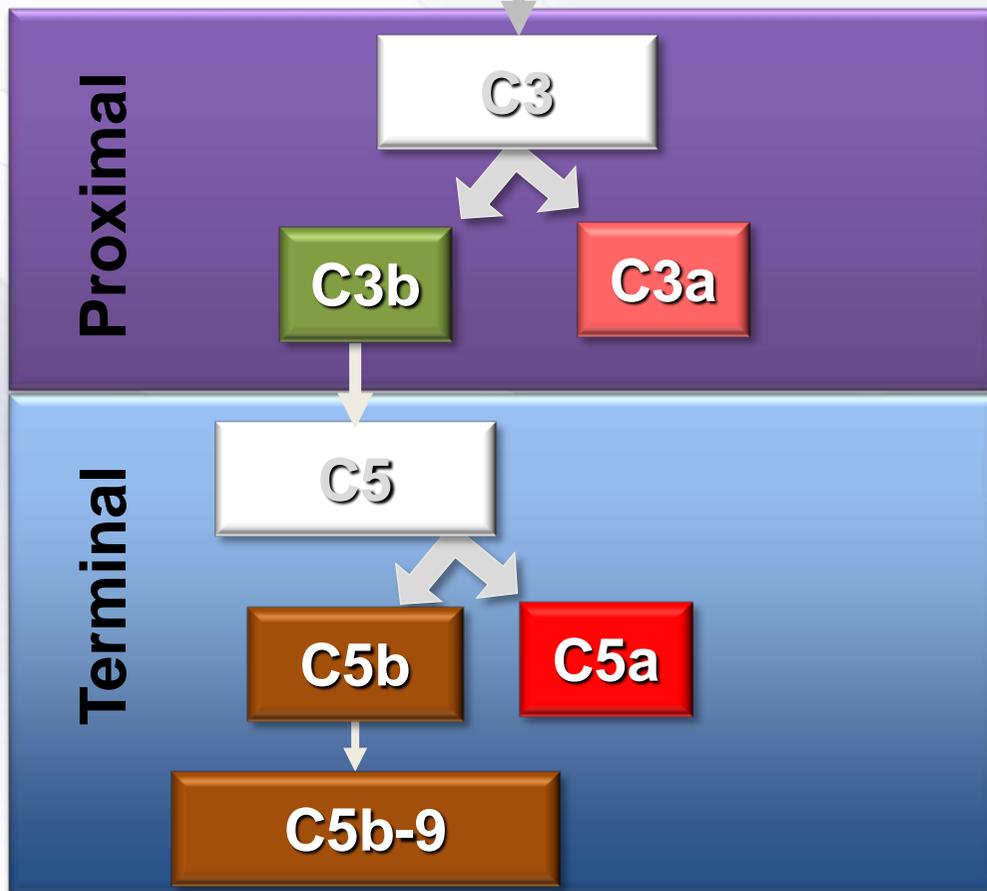
Гематологические показатели в норме. Креатинин сыворотки 116 мкмоль/л

## Заключение :

1. Акушерский аГУС может манифестировать HELLP-синдромом
2. У пациенток с генетической предрасположенностью к развитию ТМА (мутации генов факторов АПК?) возможна быстрая генерализация микроангиопатического процесса с фульминантным развитием тяжелой системной патологии (СПОН)
3. В подобных случаях безотлагательное назначение экулизумаба может спасти жизнь пациентке

# Экулизумаб блокирует терминальные компоненты комплемента

Каскад комплемента



- Экулизумаб связывает C5
- Активно блокирует C5a и C5b-9 компоненты
- Сохраняет интактным проксимальное звено
  - Слабый анафилотоксин
  - Клиренс ИК
  - Опсонизация микробов

# Подходы к терапии при верификации ТМА в акушерской практике

- **Инициальная терапия: СЗП в режиме ПО или инфузий** (патогенетическая при ТТП, при аГУС «подготовительная», при HELLP с-ме дополнительная)
  - Коррекция анемии
  - Устранение гипергидратации
  - Антикоагулянты (при отсутствии кровоточивости и умеренной тромбоцитопении)
  - Заместительная почечная терапия
  - В случае верификации диагноза аГУС – экулизумаб
  - **При ТМА тромбоконтрат противопоказан!!!**

## **Цель терапии СЗП: роль ПО**

- при ТТП: устранение дефицита ADAMTS 13
- При аГУС: устранение дефицита регуляторов системы комплемента (факторы H, I, B, C3)
- Элиминация измененных (мутантных) эндогенных ингибиторов комплемента
- Удаление антител к фактору H
- Удаление продуктов активации внутрисосудистого свертывания крови

**Гепарины в сочетании с СЗП усиливают ее антитромботический эффект, способствуют купированию тромбоцитопении потребления**



# Заключение

- ❖ Акушерская ТМА – важная причина ОПП/ синдрома полиорганной недостаточности при беременности и после родов
- ❖ Акушерский аГУС ассоциирован с высоким риском материнской и перинатальной смертности, неблагоприятным общим и почечным прогнозом
- ❖ Подозрение на акушерскую ТМА требует дифференциальной диагностики между аГУС, ТТП, преэклампсией, HELLP-синдромом, КАФС, острой жировой печенью беременных для выбора тактики лечения
- ❖ Возможна манифестация акушерского аГУС развернутыми признаками HELLP-синдрома. Напротив, ранний дебют аГУС может привести к развитию преэклампсии
- ❖ СЗП – основа лечения большинства акушерских ТМА, в т.ч. аГУС, ТТП, КАФС и, скорее всего, HELLP. Раннее начало плазмотерапии в режимах ПО или ИП способствует улучшению прогноза при акушерских ТМА
- ❖ Пациентки с аГУС и полиорганной дисфункцией должны быть подготовлены к введению **экулизумаба** путем своевременно начатой адекватной органопротективной заместительной терапии

# ДАВАЙТЕ СОТРУДНИЧАТЬ !!!

Междисциплинарный подход к проблеме акушерских ТМА – путь к улучшению прогноза для пациенток и их потомства

Спасибо за внимание!

