

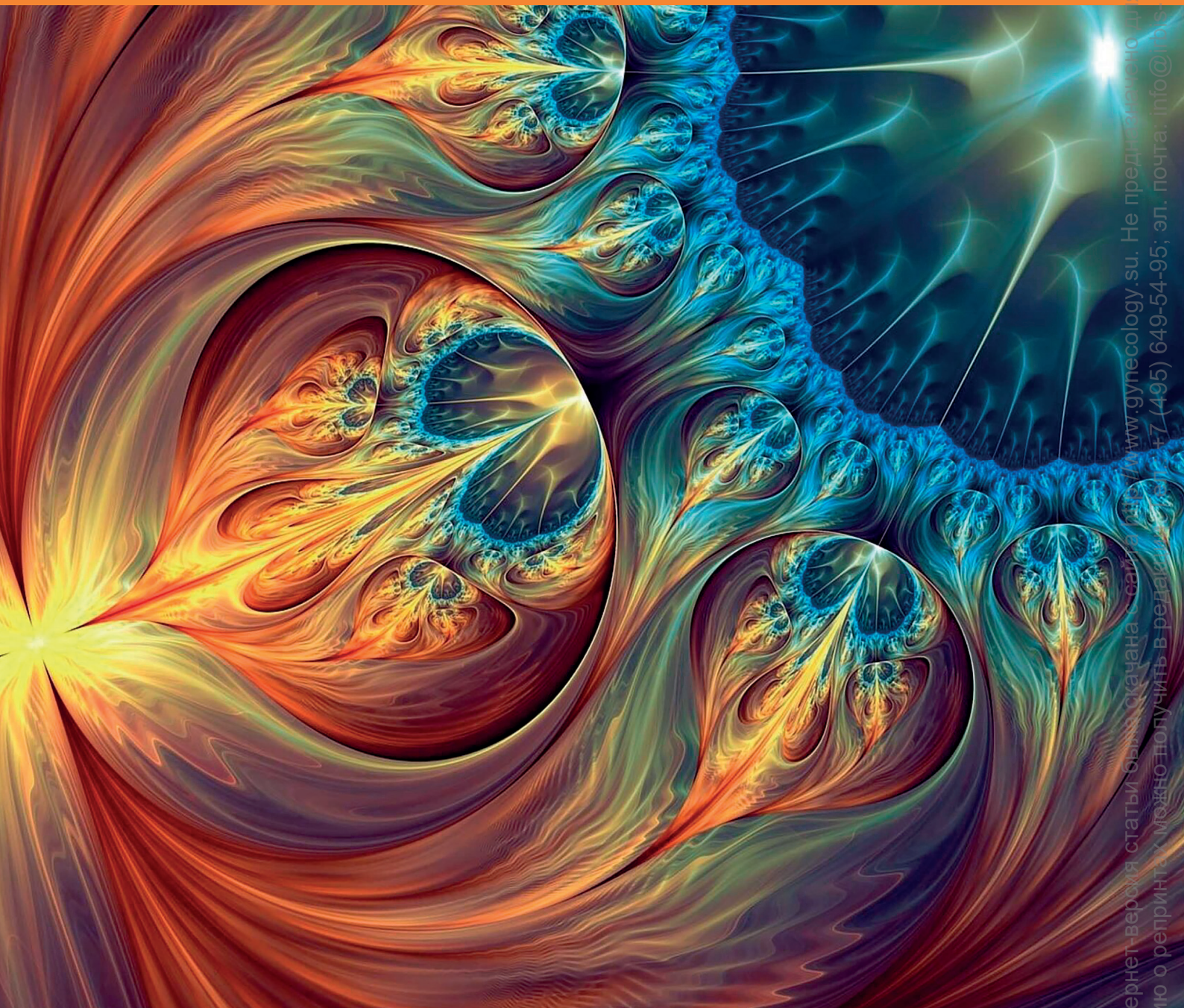
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 6

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su. Не рекомендуется использовать для цитирования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакцию по телефону +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@info.su.



Повторные неудачи ЭКО, тромбозы и тромбофилия

Д.Х. Хизроева, А.С. Антонова, Е.С. Егорова, Н.А. Макацария

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Для контактов: Джамия Хизриевна Хизроева, e-mail: totu1@yandex.ru

Резюме

За последние годы значительно выросло количество факторов риска тромбозов, связанных с беременностью, что обусловлено активным внедрением новых медицинских технологий, которые еще 30 лет назад не применялись или их роль в возникновении тромбозов не была изучена, например, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Риск венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), связанных с гиперстимуляцией яичников при ВРТ, часто упускается из виду. Мы представляем случай 37-летней женщины, у которой развился тромбоз правой внутренней яремной вены через 3 нед после переноса эмбриона в протоколе ЭКО. Гиперстимуляция яичников в процессе гормональных протоколов ЭКО провоцирует прокоагулянтные изменения в системе гемостаза и фибринолиза, что может привести к венозному и артериальному тромбозу. Характерная для ВРТ локализация ВТЭО чаще находится во внутренней яремной вене и сопровождается болью в шее и отеком. Оценка факторов риска тромбоза должна проводиться у всех женщин в программе ЭКО, и соответствующая тромбопрофилактика должна проводиться всем, кто находится в группе высокого риска.

Ключевые слова: тромбоз, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, низкомолекулярный гепарин, надропарин кальция

Для цитирования: Хизроева Д.Х., Антонова А.С., Егорова Е.С., Макацария Н.А. Повторные неудачи ЭКО, тромбозы и тромбофилия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):792–800. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467>.

Recurrent failure of ART, thrombosis and thrombophilia

Jamilya Kh. Khizroeva, Alexandra S. Antonova, Elena S. Egorova, Nataliya A. Makatsariya

Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: totu1@yandex.ru

Abstract

In recent years, the number of risk factors for thrombosis associated with pregnancy has increased substantially due to the active introduction of new medical technologies not used 30 years ago or because their role in emerging thrombosis has not been studied, e.g., during pregnancy after assisted reproductive technologies (ART) particularly in vitro fertilization (IVF). The risk of venous thromboembolic complications (VTEC) related to ovarian hyperstimulation during ART is often overlooked. We present the case of a 37-year-old woman who developed thrombosis of the right internal jugular vein 3 weeks after embryo transfer within the IVF protocol. Ovarian hyperstimulation during hormonal IVF protocols provokes procoagulant changes in the hemostasis and fibrinolysis system able to result in venous and arterial thrombosis. The localization of VTEC typical to ART is more often located in the internal jugular vein being accompanied by neck pain and edema. Thrombosis risk factors should be assessed in all women in the IVF program, and appropriate thromboprophylaxis should be carried out to all high risk subjects.

Keywords: thrombosis, assisted reproductive technologies, ART, in vitro fertilization, IVF, low molecular weight heparin, calcium nadroparin

For citation: Khizroeva J.Kh., Antonova A.S., Egorova E.S., Makatsariya N.A. Recurrent failure of ART, thrombosis and thrombophilia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):792–800. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является наиболее распространенной формой вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которая рекомендуется пациентам с трудностями в процессе зачатия и отсутствием эффекта от других методов лечения.
- ▶ Однако, несмотря на широкое распространение ЭКО в мире, только 30–40 % переносов эмбриона приводят к наступлению беременности.
- ▶ Отсутствие имплантации при вспомогательной репродукции является относительно распространенным явлением, и фактически это основная причина неудач ЭКО, несмотря на перенос морфологически нормальных эмбрионов.

Что нового дает статья?

- ▶ Возможным механизмом неудачной имплантации, особенно у носителей тромбофилических нарушений, является тромбоз материнских сосудов, который может снизить перфузию межворсинчатого пространства, приводя к недостаточности плацентации и потерям беременности.
- ▶ Одним из значительных факторов риска тромбозов, связанных с ВРТ, является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Однако не все случаи тромбозов в протоколах ЭКО связаны с СГЯ.
- ▶ Стимуляция яичников в протоколах ВРТ усиливает риск тромбозов и тромбоэмболии. Лежащая в основе тромбофилия может увеличить эти риски у женщин. Следует помнить, что пациенты репродуктивных клиник могут являться носителями скрытой приобретенной и/или генетической тромбофилии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Тромбофилические нарушения не только повышают риск венозных и артериальных тромбозов в протоколе ЭКО, но и могут оказывать влияние на успех ВРТ.
- ▶ Необходимо рассмотреть возможность скрининга пациентов в протоколах ЭКО на тромбофилию, а также назначения профилактической антикоагулянтной терапии пациентам, у которых развивается СГЯ.
- ▶ Тромбопрофилактика препаратами из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) должна начинаться одновременно со стимуляцией яичников, а не после переноса эмбриона.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ In vitro fertilization (IVF) is the most common form of assisted reproductive technologies (ART), which is recommended for patients with infertility and lacking effect from other treatment methods.
- ▶ However, despite the worldwide use of IVF, only 30–40 % of embryo transfers lead to pregnancy.
- ▶ The absence of implantation during assisted reproduction is a relatively common phenomenon, in fact being the main reason for IVF failures, despite the transfer of morphologically normal embryos.

What are the new findings?

- ▶ A possible mechanism of unsuccessful implantation, especially in carriers of thrombophilia is vascular thrombosis, which may reduce perfusion of the intervillous space leading to placental insufficiency and pregnancy losses
- ▶ One of the prominent thrombosis risk factors related to ART is ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). However, not all thrombosis cases within IVF protocols are associated with OHSS.
- ▶ Ovarian stimulation increases a risk of thrombosis and thromboembolic complications, whereas underlying thrombophilia only increases such risks. It should be remembered that patients from reproductive clinics may be carriers of acquired and/or genetic thrombophilia.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Thrombophilic disorders not only increase a risk of venous and arterial thrombosis within IVF protocol, but also affect ART success.
- ▶ It is necessary to consider an opportunity of screening patients for thrombophilia in IVF protocols as well as prescribing preventive anticoagulant therapy to those who develop OHSS.
- ▶ Thromboprophylaxis with low molecular weight heparins (LMWHs) should be applied simultaneously with ovarian stimulation, rather than after embryo transfer.

Введение / Introduction

Трудности с зачатием становятся реальной социальной проблемой, оказывающей важное влияние на качество жизни. Репродуктивное здоровье является важнейшей частью здоровья человека, здоровья общества в целом и приоритетной областью глобального здравоохранения. Около 48,5 млн супружеских пар не могут зачать ребенка. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно каждая шестая из всех пар сталкивается с трудностями в зачатии (первичное бесплодие) или в зачатии желаемого количества детей (вторичное бесплодие) [1]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является наиболее распространенной формой вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которая рекомендует-

ся пациентам с трудностями в процессе зачатия и отсутствием эффекта от других методов лечения. Появление ЭКО явилось крупным прорывом в терапии бесплодия и, по данным литературы, к 2015–2017 гг. на ЭКО приходилось почти 1,5 % в России [2], 1,6 % в США [3] и 4,5 % в Европе [4] всех живорождений. Факторы, влияющие на вероятность наступления беременности с помощью ЭКО, различны и включают возраст, предыдущую беременность, паритет, базальный уровень гормонов, количество антральных фолликулов до стимуляции, толщину эндометрия, качество эмбрионов, положение и размеры матки, а также технику переноса. Однако, несмотря на широкое распространение ЭКО в мире, показатели живорождения в результате ВРТ остаются относительно постоянными. Около 80–90 % циклов ЭКО приводят к переносу

эмбрионов, и только 30–40 % приводят к наступлению беременности. Отсутствие имплантации при вспомогательной репродукции является относительно распространенным явлением, и фактически это основная причина неудач ЭКО, несмотря на перенос морфологически нормальных эмбрионов. Неудача имплантации может быть обусловлена повреждением децидуальных или хорионических сосудов или уменьшением инвазивности трофобласта, что препятствует имплантации эмбриона. Возможным другим механизмом, особенно у носителей тромбофилических нарушений, является тромбоз материнских сосудов, который может снизить перфузию межворсинчатого пространства, приводя к недостаточности плацентации и потерям беременности.

Клинический случай / Clinical case

Представляем случай развития тромбоза правой внутренней яремной вены через 3 нед после переноса эмбриона у женщины в протоколе ЭКО.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Пациенткой было подписано добровольное информированное согласие на отбор биоматериала для анализов и проведение медицинских вмешательств в протоколе ЭКО.

Акушерский анамнез / Obstetric history

Пациентка Н., 37 лет, индекс массы тела (ИМТ) – 27, поступила в стационар с жалобами на боли в правой верхней конечности. Данная беременность – вторая по счету; первая завершилась антенатальной гибелью плода в 29 нед (рис. 1). Через 3 года после первой беременности пациентке было произведено лапароскопическое удаление эндометриоидной кисты яичника, коагуляция эндометриоидных гетеротопий. Впоследствии в связи со снижением овариального резерва и развившимся вторичным бесплодием пациентка обратилась к репродуктологам с целью планирования следующей беременности с помощью ВРТ. Проведенное рутинное обследование на этапе подготовки к ЭКО не выявило каких-либо отклонений.

Результаты проведения ЭКО / IVF outcome

После стимуляции овуляции было получено 3 ооцита, произведен перенос 1 эмбриона. С началом протокола ЭКО пациентка получала низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (100 мг), после переноса эмбриона – профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальция 2850 МЕ/анти-Ха 0,3 мл). Протокол ЭКО оказался успешным с имплантацией одного эмбриона.

Эпизод тромбоза / Thrombosis episode

Через несколько дней после переноса эмбриона у пациентки появилось небольшое вздутие живота, непостоянная одышка. Через 3 нед женщина почувствовала отек и боль в правой части шеи, подключичной области с ощущением покалывания и онемения правой руки. Боли сохранялись в течение 3–4 дней, и с этими жалобами она поступила в ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ. При поступлении: температура составляла 37,2 °С, частота сердечных сокращений – 96 ударов в минуту, частота дыхательных движений – 20 в минуту, артериальное давление – 108/68 мм рт. ст. Общий анализ крови показал количество лейкоцитов $11,3 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина – 114 г/л, число тромбоцитов – $167 \times 10^9/\text{л}$. Лабораторные результаты сердечных ферментов и биохимического анализа крови были в пределах нормы.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен верхних конечностей диагностировало тромбоз правой внутренней яремной вены, распространяющийся от средней части вены до соединения брахицефальной и подключичной вен с частичной закупоркой просвета (рис. 1). Эхокардиография не выявила признаков повышения давления в легочной артерии. Компьютерная томография не проводилась из-за риска потери плода и настоятельного отказа женщины от проведения процедуры.

Скрининг нарушений гемостаза / Screening for hemostasis disorders

Исследование системы гемостаза показало нормальное значение антитромбина, отсутствие нарушений в активности протеина S. Циркуляция волчаночного антикоагулянта отрицательная. Титр критерияльных и некритерияльных антифосфолипидных антител (изотипы IgG/IgM антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, аннексину V, протромбину, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу) также был в пределах нормы. Мутация в гене протромбина F2 G20210A не обнаружена. Однако, дальнейший скрининг нарушений в системе свертывания крови выявил снижение функции важнейшего естественного антикоагулянта – протеина C и гетерозиготную форму мутации в гене фактора свертывания FVG1691A (рис. 2).

Терапевтическая тактика / Therapeutic interventions

С диагностированием тромбоза незамедлительно была увеличена доза антикоагулянтной терапии (надропарин кальция 5700 МЕ/анти-Ха 0,6 мл 2 раза в сутки подкожно), что улучшило состояние пациентки. Боли прошли через 5 дней. Лечебные дозы антикоагулянтной терапии пациентка получала до окончания беременности с уменьшением до 5700 МЕ один раз в сутки за 5 дней до родов; последняя инъекция – за 24 ч с возобновлением профилактической дозы через 8 ч после родов. Родился живой здоровый доношенный ребенок

Первоначально: 2 балла по шкале риска тромбозов (возраст + ЭКО) / Baseline: PROG scale score 2 (age + ART)



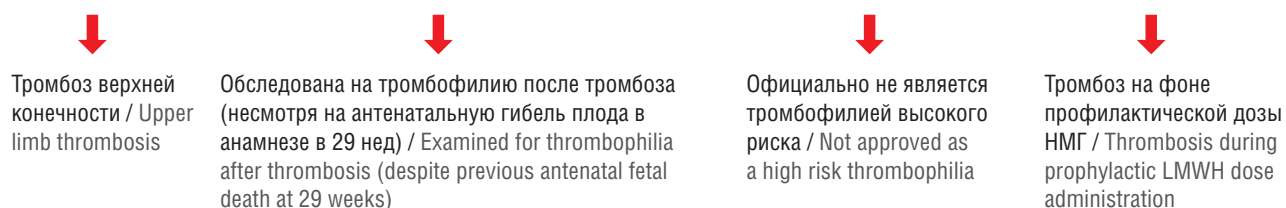
Рисунок 1. Анамнез пациентки Н. с тромбозом верхней конечности после экстракорпорального оплодотворения (рисунок авторов).

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Figure 1. History of patient N. with upper limb thrombosis after in vitro fertilization (drawn by authors).

Note: ART – assisted reproductive technologies; APTT – activated partial thromboplastin time; PT – prothrombin time; ASA – acetylsalicylic acid.

ЭКО + мутация в гене фактора V Лейден 1691A, гетерозиготная форма IVF + mutation 1691A in factor V Leiden gene, heterozygote



- Протеин С – снижение функции / Protein C – decreased function (Global C Parus test)
- Мутация в гене фактора V Лейден G1691A – обнаружена / Mutation G1691A in factor V Leiden gene – positive
- Протеин S – в норме / Protein S – within normal range
- Антифосфолипидные антитела (IgG/IgM) – отрицательные / Antiphospholipid antibodies (IgG/IgM) – negative
- Волчаночный антикоагулянт – отрицательный / Lupus anticoagulant – negative
- Антитромбин III – в норме / Antithrombin III – within normal range
- Мутация в гене протромбина F2 G20210A – не обнаружена / Mutation G20210A in prothrombin F2 gene – negative

Рисунок 2. Результаты обследования пациентки Н. (рисунок авторов).

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Figure 2. Examination results of patient N. (drawn by authors).

Note: ART – assisted reproductive technologies; LMWH – low molecular weight heparin.

массой 3450 г, рост 51 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Последующее ультразвуковое исследование показало полную реканализацию внутренней яремной вены.

Обсуждение / Discussion

Сегодня ВРТ стали частью обычной рутинной помощи. И вместе с ними значительно выросло и количество факторов риска тромбозов, связанных с беременностью, что обусловлено активным внедрением новых медицинских технологий, которые еще 30 лет назад не применялись, или их роль в возникновении тромбозов не могла быть изучена. Связь между гормональной стимуляцией овуляции в протоколах ЭКО с риском тромботических осложнений ранее рассматривалась только в тех случаях, когда у пациенток был выявлен синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) [5]. Однако в более поздних исследованиях сообщалось о значительной частоте тромботических осложнений у женщин в протоколах ВРТ без СГЯ [6]. Стимуляция яичников в протоколах ВРТ приводит к патологической среде с точки зрения мультифолликулярного роста и супрафизиологических уровней половых стероидов. Эти изменения влияют на каскад свертывания крови, приводя к повышению содержания факторов II, V, VII, VIII, X, фибриногена и фактора фон Виллебранда в плазме крови и снижая активность естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза, что усиливает риск тромбоза и тромбоэмболии. Лежащая в основе тромбофилия может увеличить эти риски у женщин. Тромбофилия часто выявляется у пациенток с повторными неудачами имплантации, поскольку хорошо известна клиническая связь между изменением гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляционному состоянию и вторичным женским бесплодием из-за повторной потери беременности [7]. Данные, накопленные за последние 2 десятилетия, свидетельствуют о том, что наследственная тромбофилия ассоциируется с повышенным риском потери плода и преэклампсии, а женщины с внутриутробной гибелью плода в анамнезе после 22 нед беременности значительно чаще являются носителями мутаций G1961A гена FV и G20210A гена протромбина FII [8].

Согласно данным одного из крупнейших регистров венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (Шведский регистр ВТЭО после ВРТ), доля женщин, перенесших ЭКО и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), составила 4,2 на 1000 ($n = 99$) по сравнению с 2,5 на 1000 ($n = 291$) из 116 960 подобранных по массе тела и возрасту женщин. Риск ВТЭО после ЭКО увеличивался в течение всей беременности ($p < 0,001$; отношение рисков (ОР) = 1,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,41–2,23) и различался между триместрами ($p = 0,002$). В частности, риск был повышен в течение I триместра (1,5/1000 против 0,3/1000; ОР = 4,05; 95 % ДИ = 2,54–6,46). При этом риск не разли-

чался между двумя группами женщин до беременности (ОР = 0,85; 95 % ДИ = 0,66–1,10) и в течение года после родов (ОР = 1,29; ДИ = 0,82–2,02) [9]. Риск артериальных тромбозов повышен, начиная с первых дней после индукции овуляции и до 10 дня после переноса эмбриона. В то время как венозные тромбозы и ТЭЛА могут развиваться и в более поздние сроки от момента имплантации, риски при этом сохраняются намного дольше. Риски ВТЭО особенно высоки в течение I триместра беременности и имеют максимальную степень в течение первых 40–42 дней [10]. Результаты датского регистра, который включает почти 19000 ($n = 18787$) беременностей после ЭКО, демонстрирует, что риск развития ВТЭО значительно увеличивается при наступлении многоплодной беременности. Повышенный риск ВТЭО был наиболее выражен в течение I триместра и первых 6 нед после родов [11]. Шведское когортное исследование ($n = 902891$) показало, что ЭКО с переносом свежих эмбрионов было связано со значительным увеличением частоты ВТЭО и ТЭЛА в течение I триместра. Почти в 8 раз был повышен риск ВТЭО (ОР = 8,96; 95 % ДИ = 6,33–12,67) и ТЭЛА в течение I триместра (ОР = 8,69; 95 % ДИ = 3,83–19,71) по сравнению с женщинами со спонтанно наступившей беременностью. При этом частота ВТЭО после криопереноса эмбрионов не увеличилась в течение I триместра, что свидетельствует о том, что перенос замороженных эмбрионов может быть предпочтительным методом ЭКО с минимальным риском для матери [12].

Еще одним фактором риска тромбозов, который зачастую не принимается во внимание, являются неудачные циклы ВРТ, в которых не наступила беременность. Данные международного многоцентрового информационного регистра по борьбе с тромбоэмболией (итал. Registro Informatizzato de la Enfermedad Trombo-Embólica, ARIETE) свидетельствуют о более высоком риске ТЭЛА при неудачных циклах, чем при успешных. Риск выше, чем тот, который наблюдается во время беременности, послеродового периода и контрацепции [6].

Одним из значительных факторов риска тромбозов, связанных с ВРТ, является СГЯ. Это ятрогенное и потенциально смертельное осложнение ЭКО, встречается в легкой форме до 33 % всех циклов ЭКО, и от 3 % до 8 % успешных циклов ЭКО осложняются СГЯ средней или тяжелой степени [13]. Женщины с СГЯ демонстрируют 100-кратное увеличение риска ВТЭО в отличие от пятикратного увеличения риска, наблюдаемого при отсутствии СГЯ, и этот риск сохраняется в первые 3 года после ЭКО.

«Ранний» СГЯ возникает в течение первой недели после запуска хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), что представляет собой экзогенное воздействие ХГЧ на яичники, гиперстимулируемые гонадотропинами. «Поздний» СГЯ обычно возникает примерно через 10 дней после применения тригге-

ра ХГЧ. Это происходит из-за эндогенной выработки ХГЧ трофобластом, а не из-за введения экзогенного ХГЧ. ХГЧ играет очень важную роль в патофизиологии СГЯ, так как он стимулирует гранулезо-лютеиновые клетки [14], что приводит к увеличению выработки мРНК воспалительных медиаторов и вазоактивных веществ, из которых фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) является основным медиатором ангиогенеза [15]. VEGF входит в группу гепарин-связывающих белков, является мощным стимулятором сосудистого эндотелия и, по-видимому, играет важную роль в росте фолликулов, функции желтого тела и ангиогенезе яичников. VEGF, первоначально названный «сосудистым фактором проницаемости», связывается со своим рецептором и увеличивает проницаемость микрососудов. Выработка VEGF клетками гранулезы стимулируется ХГЧ в зависимости от времени и дозы, что может объяснить клинически наблюдаемую связь с воздействием ХГЧ: циклы, в которых наступает беременность, или для поддержки лютеиновой функции используется ХГЧ, с большей вероятностью будут осложнены СГЯ, чем циклы без воздействия эндогенного или экзогенного лютеинового ХГЧ. Возникновение многоплодной беременности с более высоким уровнем ХГЧ, чем при одноплодной беременности, является еще одним фактором риска развития СГЯ. Была замечена корреляция между концентрацией VEGF в перитонеальной жидкости и развитием и тяжестью синдрома. Перитонеальная жидкость у женщин с тяжелой формой СГЯ обладает свойствами, повышающими проницаемость сосудов, которые нейтрализуются добавлением анти-тел против VEGF [16, 17].

Другие медиаторы, активируемые в ходе патологического процесса, включают провоспалительные цитокины, например, интерлейкин-6 (англ. interleukin 6, IL-6). Было обнаружено значительное повышение уровня IL-6 в сыворотке крови и асцитической жидкости у женщин с СГЯ (своего рода цитокиновый шторм). IL-6 опосредует реакцию острой фазы на повреждение, которая характеризуется лейкоцитозом, повышенной проницаемостью сосудов и повышенной выработкой белков острой фазы печенью.

Внутриовариальная ренин-ангиотензиновая система (РАС) является еще одним механизмом, участвующим в регуляции проницаемости сосудов, пролиферации эндотелия, ангиогенеза и высвобождения простагландинов. Это подтверждается высокой активностью ренина в фолликулярной жидкости. Повышенные уровни ренина и проренина были обнаружены в фолликулярной жидкости у женщин, подвергающихся стимуляции яичников. РАС наряду с повышением уровня VEGF синергически усиливает СГЯ с положительной корреляцией со скоростью извлечения яйцеклеток. Другими факторами, которые были вовлечены в СГЯ, являются эстрогены, простагландины, фактор

некроза опухоли, гистамины и пролактин. Все вышеперечисленное может инициировать или ухудшать патофизиологию СГЯ. Воспаление влияет на инициацию, распространение и ингибирующие фазы свертывания крови. Это своего рода пример тромбовоспаления, когда воспаление вносит свой вклад в тромботический ответ. Риск тромбозов достаточно высок, и сохраняется на протяжении всей беременности. Легкая степень СГЯ не требует специального лечения [18]. Рекомендовано наблюдение в амбулаторных условиях с самостоятельным ежедневным мониторингом баланса жидкости на основании измерения массы тела, диуреза и количества выпитой жидкости с целью своевременной диагностики олигурии. У женщин с высоким риском СГЯ или при его развитии рекомендовано проведение тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в I триместре в течение 3 мес после регресса клинической картины. Продолжительность тромбопрофилактики индивидуальна и определяется показателями коагулограммы, факторами риска и наступлением беременности.

Однако не все случаи ВТЭО после стимуляции яичников связаны с развитием СГЯ, и не у всех пациенток с СГЯ развивается тромбоз. У пациентки Н. не было признаков явного СГЯ, не было гемоконцентрации, асцита, выраженного воспалительного ответа. Можно предположить существование других predisposing факторов, способствующих тромбообразованию. И одним из таких факторов является наличие генетической или приобретенной тромбофилии [8, 19]. К сожалению, описываемая пациентка была обследована на наличие тромбофилии лишь после произошедшего тромбоза, и в протокол ЭКО вступила без информации о ее тромбофилическом статусе. Возможно, знание о наличии у женщины генетической тромбофилии заставило бы врачей насторожиться и провести переоценку факторов риска с назначением тромбопрофилактики еще на этапе подготовки к протоколу ЭКО или с началом стимуляции яичников. Согласно официальным клиническим рекомендациям по профилактике ВТЭО у беременных [20, 21], гетерозиготная форма мутации Лейдена не относится к тромбофилии высокого риска [22]. Однако на практике клиницисты сталкиваются с тем, что при наличии дополнительных триггеров тромбофилия так называемого низкого риска представляет собой серьезный фактор риска тромбозов. ВТЭО, связанные с ЭКО, имеют необычную склонность локализоваться в верхних конечностях и шее по сравнению с их обычным возникновением в левой нижней конечности. Более естественным следствием СГЯ можно было бы считать тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, учитывая снижение венозного оттока вследствие увеличения яичников, компрессии сосудов и асцита. Объяснение большего поражения внутренней яремной вены во время беремен-

ности остается неизвестным. Предполагается, что ВРТ могут вызвать анатомические изменения в венах верхних конечностей, которые провоцируют изменение кровотока в яремных венах, что предрасполагает к образованию тромбов [23, 24]. Однако такая гипотеза требует дальнейшего изучения динамики кровотока в яремных венах после введения гормонов. Одним из возможных объяснений ТГВ верхних конечностей в протоколах ЭКО заключается в том, что повышенное количество перитонеальной жидкости, обладающей воспалительными свойствами с высокими концентрациями цитокинов и эстрогенов, выводится при асците через грудной проток в подключичные вены. Грудной проток открывается в левый венозный угол, образованный левой подключичной и левой яремной венами, или в конечные отделы образующих его вен, что является локальным анатомическим триггером возникновения тромбозов. Это приводит к снижению регуляции тромбомодулина и повышению тканевого фактора, что локально приводит к созданию среды с повышенным риском ВТЭО в верхней половине тела [25, 26]. Другая гипотеза развития ТГВ верхних конечностей предполагает, что повышенный риск может быть связан с ветвистыми боковыми кистами шеи, расположенными вблизи яремной или подключичной вены. При СГЯ эти кисты заполнены жидкостью, которая ухудшает кровообращение.

Заключение / Conclusion

Поскольку лечение бесплодия с помощью ВРТ становится обычным явлением в современном обществе, акушеры-гинекологи должны быть лучше информированы, что у пациенток, планирующих наступление беременности с помощью ЭКО, может произойти тромбоз. К сожалению, тромбозы случаются и во время спонтанно наступившей беременности, несмотря на надлежащее лечение, и даже при профилактическом применении антикоагулянтов. А в протоколах

ЭКО этот риск еще выше, и максимальным этот риск становится при развитии СГЯ. Симптомы тромбоза глубоких вен (чаще верхних конечностей) могут появиться даже через несколько недель после исчезновения проявлений СГЯ.

Тромбопрофилактика не показана пациентам без известных факторов риска. Поэтому крайне важно проводить оценку рисков в соответствии с клиническими рекомендациями и тромбопрофилактику в группах высокого риска.

В то же время следует помнить, что не все случаи тромбозов в протоколах ЭКО связаны с СГЯ, а пациенты репродуктивных клиник также могут являться носителями скрытой приобретенной и/или генетической тромбофилии. Знание о наличии тромбофилии позволит предотвратить развитие фатальных случаев ВТЭО у женщин со стимуляцией яичников и супрафизиологическими концентрациями эстрогенов в крови. Необходимо рассмотреть возможность скрининга пациентов в протоколах ЭКО на тромбофилию, а также назначения профилактической антикоагулянтной терапии пациентам, у которых развивается СГЯ. Тромбопрофилактика препаратами из группы НМГ должна начинаться одновременно со стимуляцией яичников, а не после переноса эмбриона. Последние 20 лет акушеры-гинекологи начали активно применять антитромботическую профилактику у большинства женщин, относящихся к группе риска ввиду тромботических и плацента-ассоциированных осложнений в анамнезе. Сегодня НМГ широко используются для предотвращения осложнений беременности. Надропарин кальция (фраксипарин, «Аспен»)* – первый оригинальный низкомолекулярный гепарин европейского производства, изученный в различных клинических ситуациях, доказал свою эффективность и благоприятную безопасность в профилактике ВТЭО, на основании чего рекомендован к использованию российскими и ведущими международными (ACOG, SOGC, CHEST) клиническими рекомендациями.

*Владелец регистрационного удостоверения П N015872/01 (доступно на <https://asphepharma.ru/thrombosis/prescription-drugs/fraxiparin-instruction-for-use>) Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия. За дополнительной медицинской информацией обращаться по адресу: ru-info@asphepharma.com или по телефону +7 (495) 969-20-51. Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний «Аспен».

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 24.10.2023. В доработанном виде: 28.11.2023.	Received: 24.10.2023. Revision received: 28.11.2023.
Принята к печати: 05.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.	Accepted: 05.12.2023. Published: 30.12.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Финансирование	Funding
Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Аспен Хэлс». Компания не поддерживает и не одобряет применение препаратов вне инструкции по медицинскому применению.	The work was financially supported by Aspen Health LLC. The company does not approve or support drug administration outside prescribing information.
Согласие пациентки	Patient consent
Получено.	Obtained.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T. et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
- Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г. Исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Гинекология.* 2017;19(6):43–5. https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.6.43-45.
- Sunderam S., Kissin D.M., Crawford S.B. et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(3):1–28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1>.
- Choe J., Shanks A.L. In Vitro Fertilization. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/>. [Дата обращения: 20.11.2023].
- Di Micco P., Russo V., Mastroiacovo D. et al. In vitro fertilization procedures with embryo transfer and their association with thrombophilia, thrombosis and early antithrombotic treatments. *J Blood Med.* 2020;11:185–90. <https://doi.org/10.2147/JBM.S248988>.
- Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1962–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402>.
- D'Uva M., Di Micco P., Strina I. et al. Etiology of hypercoagulable state in women with recurrent fetal loss without other causes of miscarriage from Southern Italy: new clinical target for antithrombotic therapy. *Biologics.* 2008;2(4):897–902. <https://doi.org/10.2147/btt.s3852>.
- Brenner B., Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev.* 1997;11(2):72–9. [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(97\)90013-8](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(97)90013-8).
- Henriksson P., Westerlund E., Wallen H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ.* 2013;346:e8632. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8632>.
- Грандоне Э. Риск тромбозов и экстракорпоральное оплодотворение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022;16(1):90–5. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.286>.
- Hansen A.T., Kesmodel U.S., Juul S., Hvas A.M. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29(3):611–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/det458>.
- Olausson N., Discacciati A., Nyman A. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1965–73. <https://doi.org/10.1111/jth.14840>.
- Ironside E.C., Hotchen A.J. Ovarian hyperstimulation syndrome, the master of disguise? *Case Rep Emerg Med.* 2015;2015:510815. <https://doi.org/10.1155/2015/510815>.
- Fang L., Li Y., Wang S. et al. TGF- β 1 induces VEGF expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Exp Mol Med.* 2020;52(3):450–60. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0396-y>.
- Rizk B., Aboulghar M., Smits J., Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 1997;3(3):255–66. <https://doi.org/10.1093/humupd/3.3.255>.
- Scotti L., Abramovich D., Pascual N. et al. Local VEGF inhibition prevents ovarian alterations associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt B:392–401. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.08.013>.
- Gómez R., Soares S.R., Busso C. et al. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):448–57. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265670>.
- Клинические рекомендации – Синдром гиперстимуляции яичников – 2021–2022–2023 (02.09.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 32 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11146_kr21N98p1MZ.pdf. [Дата обращения: 20.11.2023].
- Khizroeva J., Makatsariya A., Bitsadze V. et al. In vitro fertilization outcomes in women with antiphospholipid antibodies circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(12):1988–93. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1535586>.
- Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 99 с. Режим доступа: <https://gkb1.chitazdrav.ru/node/9144>. [Дата обращения: 20.11.2023].
- Greer I.A., Nelson Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0626>.
- Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Николаева М.Г. и др. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. *Акушерство и гинекология.* 2022;12 (приложение):4–12.
- Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
- Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92–128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>.
- Chan W.S., Rey E., Kent N.E.; VTE in Pregnancy Guideline Working Group; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–53. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30569-7](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30569-7).
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>.

References:

- Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T. et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
- Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D., Syrkasheva A.G. Outcome of art programs for patients with habitable inequality of pregnancy in anamnesis. [Iskhody programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy u pacientok s privychnym nevynashivaniem beremennosti v anamneze]. *Ginekologiya.* 2017;19(6):43–5. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.6.43-45.
- Sunderam S., Kissin D.M., Crawford S.B. et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(3):1–28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1>.
- Choe J., Shanks A.L. In Vitro Fertilization. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/>. [Accessed: 20.11.2023].
- Di Micco P., Russo V., Mastroiacovo D. et al. In vitro fertilization procedures with embryo transfer and their association with thrombophilia, thrombosis and early antithrombotic treatments. *J Blood Med.* 2020;11:185–90. <https://doi.org/10.2147/JBM.S248988>.
- Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1962–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402>.
- D'Uva M., Di Micco P., Strina I. et al. Etiology of hypercoagulable state in women with recurrent fetal loss without other causes of miscarriage from Southern Italy: new clinical target for antithrombotic therapy. *Biologics.* 2008;2(4):897–902. <https://doi.org/10.2147/btt.s3852>.

8. Brenner B., Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev.* 1997;11(2):72–9. [https://doi.org/10.1016/s0268-960x\(97\)90013-8](https://doi.org/10.1016/s0268-960x(97)90013-8).
9. Henriksson P., Westerlund E., Wallen H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ.* 2013;346:e8632. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8632>.
10. Grandone E. Thrombosis risk and in vitro fertilization. [Risk trombozov i ekstrakorporal'noe oplodotvorenije]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(1):90–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.286>.
11. Hansen A.T., Kesmodel U.S., Juul S., Hvas A.M. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29(3):611–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/det458>.
12. Olausson N., Discacciati A., Nyman A. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1965–73. <https://doi.org/10.1111/jth.14840>.
13. Ironside E.C., Hotchen A.J. Ovarian hyperstimulation syndrome, the master of disguise? *Case Rep Emerg Med.* 2015;2015:510815. <https://doi.org/10.1155/2015/510815>.
14. Fang L., Li Y., Wang S. et al. TGF- β 1 induces VEGF expression in human granulosa-lutein cells: a potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Exp Mol Med.* 2020;52(3):450–60. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0396-y>.
15. Rizk B., Aboulghar M., Smits J., Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 1997;3(3):255–66. <https://doi.org/10.1093/humupd/3.3.255>.
16. Scotti L., Abramovich D., Pascual N. et al. Local VEGF inhibition prevents ovarian alterations associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt B:392–401. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.08.013>.
17. Gómez R., Soares S.R., Busso C. et al. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):448–57. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265670>.
18. Clinical guidelines – Ovarian hyperstimulation syndrome – 2021–2022–2023 (02.09.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Sindrom giperstimuljacji yaichnikov – 2021–2022–2023 (02.09.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 32 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_Id/11/1146_kr21N98p1MZ.pdf. [Accessed: 20.11.2023].
19. Khizroeva J., Makatsariya A., Bitsadze V. et al. In vitro fertilization outcomes in women with antiphospholipid antibodies circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(12):1988–93. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1535586>.
20. Clinical guidelines. Venous complications during pregnancy and the postpartum period. Obstetric thromboembolism. [Klinicheskie rekomendacii. Venoznye oslozhneniya vo vremya beremennosti i v poslerodovom periode. Akusherskaya tromboemboliya]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 99 p. (In Russ.). Available at: <https://gkb1.chitazdrav.ru/node/9144>. [Accessed: 20.11.2023].
21. Greer I.A., Nelson Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0626>.
22. Shmakov R.G., Vavilova T.V., Nikolaeva M.G. et al. Brief algorithms for the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Kratkie algoritmy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;12 (appendix):4–12. (In Russ.).
23. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
24. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92–128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>.
25. Chan W.S., Rey E., Kent N.E.; VTE in Pregnancy Guideline Working Group; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–53. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30569-7](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30569-7).
26. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>.

Сведения об авторах:

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Антонова Александра Сергеевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4534-2157>. Scopus Author ID: 57215934525.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5449>. Scopus Author ID: 57209828598.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

About the authors:

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Alexandra S. Antonova – MD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4534-2157>. Scopus Author ID: 57215934525.

Elena S. Egorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5449>. Scopus Author ID: 57209828598.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.