

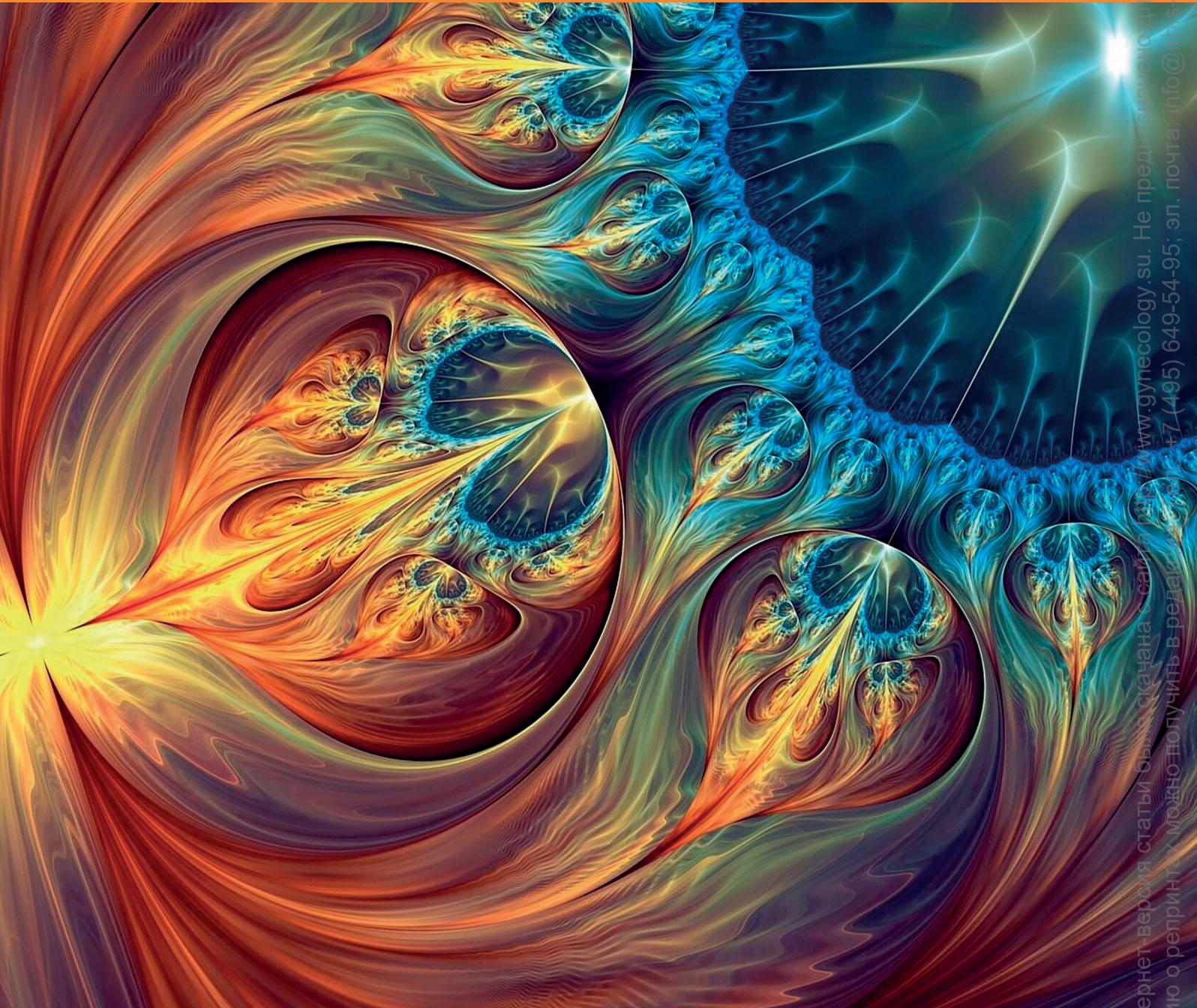
ISSN 2313-7347 (print)

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>

Данный интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакцию по телефону +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ng.uzn.ru.



Возможности применения надропарина кальция с целью профилактики тромботических осложнений при риске коагулопатического кровотечения

Т.А. Сушко¹, М.С. Зайнулина^{1,2}

¹СПбГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»; Россия, 192014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Для контактов: Татьяна Андреевна Сушко, e-mail: tanuf93@mail.ru

Резюме

В практике акушера-гинеколога встречаются случаи, когда на чаше весов стоит не только польза от назначения профилактики венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), но и определенные риски, обусловленные сочетанной коагулопатией. В статье рассмотрены вопросы применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), в частности надропарина кальция, в группе пациентов высокого риска ВТЭО при наличии иммунной тромбоцитопении как фактора коагулопатического кровотечения. Приводятся литературные данные, касающиеся профилактики ВТЭО при беременности и в послеродовом периоде. Изложены данные литературного обзора о течении беременности и родов при наличии иммунной тромбоцитопении. Приведен клинический случай пациентки с иммунной тромбоцитопенией и высоким риском тромбоза при беременности с применением надропарина кальция для профилактики ВТЭО.

Ключевые слова: беременность, тромбозные осложнения, низкомолекулярные гепарины, НМГ, надропарин кальция, тромбоцитопения, система свертывания крови, массивная акушерская кровопотеря

Для цитирования: Сушко Т.А., Зайнулина М.С. Возможности применения надропарина кальция с целью профилактики тромботических осложнений при риске коагулопатического кровотечения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):801–810. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.469>.

Opportunities of using nadroparin calcium for prevention thrombotic complications at risk of coagulopathic bleeding

Tatyana A. Sushko¹, Marina S. Zainulina^{1,2}

¹Snegirev Maternity Hospital № 6; 5 Mayakovskogo Str., Saint Petersburg 192014, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia

Corresponding author: Tatyana A. Sushko, e-mail: tanuf93@mail.ru

Abstract

An obstetrician-gynecologist faces in clinical practice cases requiring to weigh up not only benefits of administering preventive agents for venous thromboembolic complications (VTEC) but also risks related to concomitant coagulopathy. Here, we discuss issues related to using low molecular weight heparins (LMWHs) in pregnancy particularly nadroparin calcium for patients at high risk of VTEC and immune thrombocytopenia as a factor of coagulopathic bleedings. Published VTEC prevention data in pregnancy and postpartum are presented. Moreover, literature review about VTEC prevention effect on pregnancy course and delivery in women with immune thrombocytopenia are discussed. A clinical case of a patient with immune thrombocytopenia and high thrombosis risk during pregnancy along with administered calcium nadroparin is described.

Возможности применения надропарина кальция с целью профилактики тромботических осложнений при риске коагулопатического кровотечения

Keywords: pregnancy, thromboembolic complications, low molecular weight heparins, LMWHs, calcium nadroparin, thrombocytopenia, blood coagulation system, massive obstetric blood loss

For citation: Sushko T.A., Zainulina M.S. Opportunities of using nadroparin calcium for prevention thrombotic complications at risk of coagulopathic bleeding. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):801–810. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.469>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Описаны механизмы действия надропарина кальция, преимущества перед другими низкомолекулярными гепаринами (НМГ), частота возможных побочных эффектов.
- ▶ Активно используется стратификация риска с использованием стандартизированных инструментов оценки риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) по триместрам беременности и постнатально.
- ▶ Описаны критерии для постановки диагноза иммунной тромбоцитопении (ИТ), определен порядок ведения беременных с ИТ по триместрам. Описаны препараты для лечения, режимы дозирования и критерии для необходимости их назначения.

Что нового дает статья?

- ▶ Описана возможность применения НМГ у беременных с высоким риском тромботических осложнений и сочетанной коагулопатией.
- ▶ Даются разъяснения о различном патогенезе ИТ и направленности НМГ для профилактики ВТЭО.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Приведенные данные помогут специалистам не бояться рационального назначения НМГ в случаях с сочетанной коагулопатией, что позволит снизить процент тромботических случаев как при беременности, так и в послеродовом периоде.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The mechanisms of nadroparin action, advantages over other low molecular weight heparins (LMWHs), and rate of potential side effects are described.
- ▶ Risk stratification is actively used in standardized tool set for assessing a risk of venous thromboembolic complications (VTEC) by trimester of pregnancy and postnatally.
- ▶ The criteria for diagnosing immune thrombocytopenia (IT) are described, and management sequence for pregnant women with IT by trimester is outlined. Treatment drugs, dosage regimens and criteria required for their prescription are described.

What are the new findings?

- ▶ An opportunity for using LMWHs in pregnant women at high risk of thrombotic complications and concomitant coagulopathy is described.
- ▶ Insights into diverse IT pathogenesis types and LMWHs use for VTEC prevention are provided.

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

- ▶ The data presented may assist obstetricians-gynecologists not to be afraid of rationally prescribed LMWHs in case of concomitant coagulopathy allowing to decrease percentage of thrombotic cases, both during pregnancy and in postpartum period.

Введение / Introduction

Профилактика венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у беременных остается одной из самых актуальных тем в современном акушерстве. Венозная тромбозная эмболия является одной из ведущих причин прямой материнской смертности. Частота ВТЭО при беременности составляет примерно 1 на 1000 беременных с летальностью 2,4–6,6 % вследствие тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). В развитых странах ВТЭО, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, является второй распространенной причиной материнской смертности после кровотечения [1]. ВТЭО – наиболее распространенная причина прямой материнской смертности еще и из-за роста основных рисков ВТЭО (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), часто возникающих в позднем репродуктивном возрасте [2].

Еще одной группой беременных высокого тромботического риска, которая популяется за счет повышения качества диагностики и нуждается в антикоагулянтной терапии и профилактике ВТЭО, представлены пациентки с генетически обусловленными и приобретенными нарушениями системы гемостаза, последстви-

ем которых является гиперкоагуляция [3]. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация фактора V Leiden, мутация в гене протромбина, дефицит протеинов C и S, антипротромбина III) и антифосфолипидный синдром (АФС), как приобретенная тромбофилия, в среднем встречаются у 15–20 % населения, а при венозных тромбозах частота тромбофилий достигает 50 %. При ряде тромбофилических состояний риск ВТЭО повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм [4].

Антифосфолипидный синдром – один из наиболее важных факторов риска тромбозных осложнений во время беременности. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные – наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями. Во время беременности тромбозы манифестируют у 30 % пациенток с АФС. Риск рецидива ВТЭО при АФС значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 70 %. Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются взаимодействие с фосфолипида-

ми эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простациклина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибирование тканевого активатора плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA), тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к активированному протеину С [5, 6].

Говоря о патогенезе тромботических нарушений, беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [7]. К ведущим факторам повышенного тромбообразования относятся: нарушения кровотока в виде стаза, изменения свертываемости крови в сторону гиперкоагуляции, повреждения сосудистой стенки, ее эндотелия, т. е. вся триада Вирхова. Во время беременности, особенно в III триместре, скорость кровотока в венах нижних конечностей снижается наполовину, а в местах замедления кровотока турбулентные движения образуют наслоения фибриновых масс. При замедлении кровотока в зону завихрения приходит большое количество форменных элементов, особенно тромбоцитов, которые осаждаются на сосудистой стенке [7]. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровня протеина S на 40 %. Торможение фибринолиза при беременности связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (англ. plasminogen activator inhibitor-2, PAI-2), а также с трехкратным увеличением его экспрессии на эндотелии. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином [7].

Организм беременной является очень динамично меняющейся системой, и различные клинические факторы (тромбофилии, водный и электролитный дисбаланс, ожирение, курение, возраст и проч.) могут увеличить риск ВТЭО у беременных более чем в 5 раз [8].

Принять решение о назначении профилактики тромбоза можно единственным способом – рассчитать риск тромботических осложнений согласно шкале стратификации рисков, определив его как высокий, промежуточный и низкий, и далее проводить его документированную переоценку в динамике: при планировании беременности, в раннем сроке гестации, при возникновении осложнений – на всем протяжении беременности, перед родоразрешением и в раннем послеродовом периоде, когда вероятность тромбозмболии максимальна [9]. Данные литературы свидетельствуют о том, что каждый единичный фактор тромботического риска увеличивает вероятность ВТЭО у беременных в 2,5 раза [10], в то время как профилактическое применение антикоагулянтов снижает его с 2,4–12,2 % до 0–5,5 % [11].

Препаратами выбора для профилактики ВТЭО во время беременности на сегодняшний день являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). В ряде работ доказаны их неоспоримые преимущества: легкость управления, лучшая (по сравнению с прочими антикоагулянтами) биодоступность и профиль безопасности, а также возможность более предсказуемого дозирования по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) [8]. Есть исследования, подтверждающие минимальный риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении, крайне низкий – остеопороза (0,04 % беременных, получающих НМГ) [12] и кровотечений, зарегистрированных у беременных, получающих НМГ, по сравнению с НФГ [13].

При беременности и в послеродовом периоде с целью профилактики и терапии тромботических осложнений в основном используют дальтепарин натрия, надропарин кальция, тинзапарин натрия, эноксапарин натрия. Среди них преимущественно надропарин кальция обладает сниженным количеством клинических осложнений, особенно таких важных, как кровотечения [14].

Многочисленные клинические исследования, говорящие об эффективности надропарина кальция по снижению числа ВТЭО, в том числе у женщин с тромбофилиями высокого риска, при низком числе серьезных нежелательных явлений позволяют рекомендовать его ведущими международными и Российскими сообществами акушеров-гинекологов для предупреждения таких серьезных осложнений, как ТГВ и ТЭЛА [8, 15, 16].

По данным метаанализа (2005) по использованию различных НМГ, основанном на результатах 81 отчета и 2777 беременностей (табл. 1), частота развития ВТЭО и артериальных тромбозов у беременных составила 0,86 % (95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,55–1,28 %) и 0,50 % (95 % ДИ = 0,28–0,84 %), соответственно. У одного пациента, получавшего 20 мг/кг эноксапарина, развилась ТЭЛА; ТГВ возник у одного пациента, получавшего 2500 МЕ далтепарина; всем, кому вводили надропарин кальция менее чем за 2 ч до кесарева сечения, имела место раневая гематома; у трех пациентов наблюдались общие аллергические реакции на введение различных НМГ. Максимальная эффективность продемонстрирована у беременных (n = 473), получавших надропарин кальция. В отличие от других НМГ, у беременных и родильниц, которые применяли надропарин кальция, не было зарегистрировано ни тромбозов, ни тяжелых кровотечений [12].

При определении высокого риска ВТЭО у беременной НМГ назначают на весь срок гестации и послеродового периода, поэтому важна не только доказанная эффективность проводимой тромбопрофилактики, но и хорошая переносимость для соблюдения комплаентности терапии. Курсовое лечение НМГ недопустимо [17]. Главная дискуссия при назначении НМГ касается режима дозирования препарата. После определе-

Таблица 1. Осложнения терапии беременными различными низкомолекулярными гепаринами по разным показаниям [12].

Table 1. Pathology-related complications after using different low molecular weight heparins in pregnant women [12].

Показание к назначению НМГ Indications for LMWHs use	Всего Total	ТГВ DVT	ТЭЛА PE	Другие или неуточненные ВТЭО VTECs, other or unspecified	Артериальный тромбоз Arterial thrombosis	Тяжелое антенатальное кровотечение Severe antenatal bleeding	Послеродовая гематома 500 мл Postpartum hematoma 500 ml	Раневая гематома Wound hematoma	Аллергия Allergy	Снижение числа тромбоцитов Decreased platelet count	Остеопороз Osteoporosis
Лечение / Therapy											
Эноксапарин / Enoxaparin	105	1 (0,95)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,95)	1 (0,95)	0 (0)	2 (1,90)	1 (0,95)	0 (0)
Далтепарин / Dalteparin	49	1 (2,04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Надропарин / Nadroparin	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Тромбопрофилактика / Thromboprophylaxis											
Эноксапарин / Enoxaparin	855	7 (0,8)	3 (0,35)	0 (0)	9 (1,05)	4 (0,47)	10 (1,17)	0 (0)	1 (0,12)	2 (0,24)	0 (0)
Далтепарин / Dalteparin	385	1 (0,26)	0 (0)	2 (0,52)	4 (1,04)	2 (0,52)	14 (3,6)	0 (0)	14 (3,63)	0 (0)	1 (0,26)
Надропарин / Nadroparin	33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Неуточненные / Unspecified											
Эноксапарин / Enoxaparin	245	4 (1,63)	0 (0)	0 (0)	4 (1,63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Далтепарин / Dalteparin	420	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (4,29)	0 (0)	0 (0)
Надропарин / Nadroparin	55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (30,9)	12 (21,8)	0 (0)	0 (0)

Примечание: НМГ – низкомолекулярный гепарин; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозы; ВТЭО – венозные тромбозы; ВТЭО – венозные тромбозы; ВТЭО – венозные тромбозы.

Note: LMWHs – low molecular weight heparin; DVT – deep vein thrombosis; PE – pulmonary embolism; VTECs – venous thromboembolic complications.

ния количества баллов по шкале стратификации риска ВТЭО профилактическая доза препарата рассчитывается акушером-гинекологом при первой явке беременной, исходя из массы тела в раннем сроке [18].

В работах российских исследователей при оценке безопасности терапии НМГ не было выявлено существенных различий в частоте послеродовых кровотечений, в объеме кровопотери при самостоятельных родах и при кесаревом сечении, необходимости в гемотрансфузии в группах беременных, получавших НМГ, и контрольных группах. Однако в некоторых работах отмечается более высокий процент кровотечений, которые в большей степени были связаны с акушерскими осложнениями, протекающими на фоне хронического ДВС-синдрома; при этом существует высокий риск перехода фоновой хронической гиперкоагуляции в субкомпенсированную и декомпенсированную форму ДВС-синдрома, что сопряжено с высоким риском как тяжелых геморрагических, так и тромботических осложнений [6].

В практике акушера-гинеколога порой стоит непростая задача о назначении НМГ пациенткам из группы риска ВТЭО и одновременным коагулопатическим кровотечением. В таком случае решение в пользу необходимости назначения профилактики ВТЭО принимается консилиумом, который должен включать акушера-гинеколога и гематолога.

В данной статье приведен клинический случай пациентки с рисками ВТЭО и иммунной тромбоцитопенией, поэтому перед рассмотрением клинического случая следует привести краткий литературный обзор по данному заболеванию.

Иммунная тромбоцитопения как фактор риска кровотечения при беременности и в родах / Immune thrombocytopenia as a bleeding risk factor in pregnancy and delivery

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или первичная иммунная тромбоцитопения – это патологический процесс, обусловленный синтезом аутоантител к мембранам мегакариоцитов и тромбоцитов, что сопровождается неадекватным гемолизом тромбоцитов и их разрушением под действием клеток ретикулоэндотелиальной системы. В общем анализе крови выявляется изолированная тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, что характеризует возможность развития геморрагического синдрома различной степени выраженности [19]. Распространенность данного заболевания составляет 5–21 случай на 10 тыс. человек. Соотношение между заболеваемостью мужчин и женщин составляет в среднем 2,3:3,92, однако в репродуктивном возрасте соотношение возрастает до 1:7,5 [20].

Причины ИТП до конца не установлены. Существуют данные о влиянии стрессовых факторов, нарушения питания, вирусных инфекций, воздействии иони-

зирующего излучения на возникновение заболевания. Также провоцирующими факторами могут быть беременность, роды и искусственное прерывание беременности [21].

По степени тяжести выделяют 3 формы тромбоцитопении [21]:

- легкая – уровень тромбоцитов составляет $(100–150) \times 10^9/\text{л}$;
- среднетяжелая – уровень тромбоцитов составляет $(50–100) \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелая – уровень тромбоцитов составляет менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Патогенез иммунной тромбоцитопении заключается в том, что к гликопротеинам мембраны тромбоцитов типа IIb/IIIa (реже Ib-IX-V, Ia/IIa, IV, VI) синтезируются антитела класса IgG1. В результате происходит образование комплекса «антиген-антитело» с последующей фиксацией Fc-фрагментом IgG к Fc-рецепторам дендритных клеток и макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, которые осуществляют цитотоксический и комплемент-независимый лизис. Разрушение иммунных комплексов происходит в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах. Мегакариоциты в своем составе также имеют гликопротеины типов IIb/IIIa и Ib, что вызывает лизис и этих клеток. Также в патогенезе ИТП участвуют Т-лимфоциты, что проявляется дисбалансом между Т-хелперами 1-го и 2-го типов, CD8-клетками и регуляторными Т-лимфоцитами, цитокинами. Данный патологический процесс относится к аутоиммунному [22].

Основным клинически значимым синдромом у данных пациентов является геморрагический. Он проявляется возникновением сыпи (единичной/генерализованной, петехиальной), экхимозов на слизистых оболочках и коже, эпистаксиса, десневых кровотечений, метrorрагий, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, гематурией. Субарахноидальные кровоизлияния встречаются в 1 % случаев [23].

При беременности таких женщин относят к группе высокого риска ВТЭО. Это обусловлено возможным ростом развития осложнений беременности в 3 раза. К ним относятся в 20 % случаев самопроизвольные выкидыши, в 30 % – угроза прерывания беременности в I триместре, в 17 % – угроза прерывания беременности во II триместре, в 19 % – преждевременные роды, в 20 % – гипертензивные расстройства [24].

При этом риск развития кровотечений составляет 22 %, что обусловлено компенсацией тромбоцитарного звена гемостаза плазменным; в то же время в 32 % случаев необходима терапия, направленная на восстановление нормального уровня тромбоцитов в крови. В результате гормональной перестройки организма, снижения иммунной резистентности организма, сдвига тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, развивающихся вследствие наступления беременности, у 30 % женщин диагностируются обостре-

ние и ухудшение клинических проявлений ИТП, что чаще всего наблюдается в I триместре беременности, реже – в последнем триместре и в послеродовом периоде, в течение 1–2 мес. Кровотечения зачастую вызваны отсутствием адекватной терапии ИТП на прегравидарном этапе; на них также влияют неправильный подбор доз и длительность использования гормональных препаратов, отказ женщины от спленэктомии при наличии показаний, специфические или неспецифические воспалительные заболевания половых органов в хронической стадии, беременность в момент клинического обострения ИТП. Массивные кровотечения встречаются лишь в 4 % случаев [24, 25].

И снова возвращаясь к профилактике ВТЭО, следует сказать, что физиологические изменения, свойственные беременности и послеродовому периоду, в значительной степени повышают риск ВТЭО, что сопряжено с материнской и неонатальной заболеваемостью и смертностью. Своевременная стратификация факторов риска тромботических событий в период прегравидарной подготовки, на протяжении беременности и послеродового периода, опираясь на разработанные Российские клинические рекомендации, позволяет минимизировать ВТЭО. Оправданной является динамическая оценка рисков и реализуемой стратегии антиромботической терапии у беременных в силу меняющейся клинической картины и гематологического профиля на разных сроках гестации и в послеродовом периоде [7].

Клинический случай / Clinical case

Клинический случай характеризует возможность применения профилактики ВТЭО надропаринном кальцием у пациентки с иммунной тромбоцитопенией.

Повторнородящая пациентка К., 38 лет, поступила в СПбГБУЗ РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева (Санкт-Петербург) в плановом порядке в доношенном сроке для выбора метода родоразрешения.

У пациентки К. имеется хронический пиелонефрит на фоне неполного удвоения левой почки. Семейный тромботический и геморрагический анамнез не отягощен. Наблюдается у гематолога с 2017 г. по поводу иммунной тромбоцитопении, которая дебютировала в детском возрасте в виде носовых кровотечений, требующих хирургического гемостаза.

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 со-

гласие на отбор биоматериала для анализов и проведение медицинских вмешательств.

Акушерский анамнез / Obstetric history

В 2008 г. были роды в доношенном сроке через естественные родовые пути без осложнений, с физиологической кровопотерей, масса тела ребенка составила 3960 г.

В 2013 г. в сроке 39 нед беременность закончилась антенатальной гибелью плода, причина не установлена, роды проходили через естественные родовые пути, масса тела ребенка составила 3900 г.

В 2014 г. в доношенном сроке беременности родоразрешена путем операции кесарева сечения по поводу начавшейся гипоксии плода; учитывая тромбоцитопению тяжелой степени и геморрагический синдром, перед и во время родоразрешения проводилось переливание тромбоконцентрата.

В ходе обследования исключена генетическая тромбофилия. Определение АФА не установило повышения их уровня, волчаночный антикоагулянт был отрицательным.

Течение настоящей беременности / Ongoing pregnancy

Данная беременность наступила самостоятельно, состояла на учете в женской консультации с 8/9 нед беременности. Общая прибавка массы тела за беременность составила 12 кг, артериальное давление в динамике при беременности 125/80–110/80–115/80 мм рт. ст.

При сроке беременности 22 нед имело место обострение хронической герпетической инфекции, лабиальная форма, при сроке 25 нед – острая респираторная вирусная инфекция, легкое течение, без повышения температуры тела, проводилась симптоматическая терапия. При беременности получала поливитамины. Биохимический скрининг на риски преэклампсии, задержки роста плода, хромосомные аномалии – низкий риск.

Впервые при беременности попала к гематологу при женской консультации в сроке 21 нед, уровень тромбоцитов при первой явке составил $98 \times 10^9/\text{л}$, геморрагического синдрома не наблюдалось.

Оценка гемостазиологического статуса / Hemostatic status assessment

При оценке риска ВТЭО получено 4 балла (возраст 38 лет, тяжелая варикозная болезнь, ожирение 1-й степени – индекс массы тела (ИМТ) = 31,5), тромботическая наследственность (инфаркт миокарда у отца в возрасте 49 лет); ежедневно до родов беременная начала получать профилактику ВТЭО низкомолекулярным гепарином – надропаринном кальцием (фраксипарин, «Аспен»)* в профилактической до-

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

зировке 0,3 мл. Динамика уровня тромбоцитов при настоящей беременности: в I триместре – $98 \times 10^9/\text{л}$, во II триместре – $104 \times 10^9/\text{л}$, в III триместре – $98 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагического синдрома на протяжении всей беременности не наблюдалось. По данным коагулограммы в III триместре: протромбиновый индекс (ПТИ) составил 91,5 %, международное нормализованное отношение (МНО) – 0,94, уровень фибриногена – 4,8 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 31 сек, что свидетельствовало о нормокоагуляции.

При беременности была госпитализирована в отделение патологии беременности СПбГБУЗ РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева в сроке 32/33 нед с признаками угрозы преждевременных родов, проводилась терапия микронизированным прогестероном, токолитическая терапия, нейропротективная терапия, профилактика ВТЭО.

Родоразрешение / Delivery

Повторно поступила в СПбГБУЗ РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева в плановом порядке в доношенном сроке в 38/39 нед для выбора метода и срока родоразрешения.

По данным лабораторного обследования: уровень тромбоцитов – $109 \times 10^9/\text{л}$ (по Фонио – $121 \times 10^9/\text{л}$), показатель гемоглобина – 119 г/л, ПТИ – 110 %, АЧТВ – 31,2 сек, содержание фибриногена – 4,8 г/л, МНО – 0,9. По данным тромбоэластометрии – нормокоагуляция.

По данным наружного акушерского осмотра и ультразвукового исследования предполагаемый вес плода составил 4100 г и, учитывая предполагаемые крупные размеры плода у повторнородящей с рубцом на матке после кесарева сечения, в сроке 38 нед 6 дней пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

На этапе госпитализации пациентка была осмотрена гематологом – рекомендована отмена надропарина кальция за 12 ч до родоразрешения с последующим возобновлением через 24 ч после родоразрешения и, учитывая тромбоцитопению, показано введение антифибринолитика – транексамовой кислоты 1000 мг перед началом операции. Родилась живая доношенная девочка массой тела 4090 г, ростом 52 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. Операция прошла без технических сложностей. Общая кровопотеря составила 580 мл.

Течение послеродового периода / Course of postpartum period

Через 24 ч возобновлена терапия НМГ – надропарин кальция 0,3 мл (учитывая риски ВТЭО в 5 бал-

лов) на 6 нед послеродового периода с последующим контролем показателей свертывающей системы крови и консультацией гематолога.

После операции показатель гемоглобина составил 106 г/л, уровень тромбоцитов – $101 \times 10^9/\text{л}$. По данным коагулограммы и тромбоэластометрии наблюдалась нормокоагуляция.

Послеоперационный период у матери протекал без осложнений. Пациентка была выписана с ребенком на 5-е сутки послеоперационного периода.

Действие надропарина кальция было направлено на плазменное звено гемостаза, связываясь с белком плазмы крови антитромбином III и приводя к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем был обусловлен высокий антитромботический потенциал при беременности и в послеродовом периоде. Дополнительно надропарин обеспечивает следующие эффекты: активацию ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения t-PA из эндотелиальных клеток и модификацию реологических свойств крови (снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов) [26].

Заключение / Conclusion

Мы нередко встречаемся с ситуациями, когда у беременной есть и геморрагические и тромботические риски, в таких случаях необходимо проводить консилиумы, включающие смежных специалистов (акушеров-гинекологов и гематологов) для выбора оптимального метода профилактики, лечения и ведения этих пациентов.

Основные постулаты, которые необходимо помнить при рациональном и персонифицированном подходе к назначению НМГ, это:

- раннее выявление и комплексная оценка факторов риска ВТЭО четырехкратно: при первой явке, в 11–13, 18–20 и 30–34 нед беременности до окончания послеродового периода;

- стратификация риска с использованием стандартизированных инструментов оценки риска ВТЭО (системы оценки Королевского колледжа акушеров и гинекологов; англ. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG);

- антенатальная и послеродовая тромбопрофилактика НМГ с учетом риска, подбор НМГ и коррекция дозировки при необходимости, а также продление профилактики в соответствии с индивидуальным риском пациента.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 29.11.2023. В доработанном виде: 05.12.2023.	Received: 29.11.2023. Revision received: 05.12.2023.
Принята к печати: 07.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.	Accepted: 07.12.2023. 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.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
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 пациента	Patient consent
Получено.	Obtained.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Rath W.H., Stelzl P. Strategies for the prevention of maternal death from venous thromboembolism clinical recommendations based on current literature. *J Perinatal Med.* 2023;51(2):213–8. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0069>.
- Rath W., Tsikouras P. Maternal deaths worldwide falling – but commonly preventable. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2018;222(4):143–51. (In German). <https://doi.org/10.1055/a-0607-2816>.
- Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4452. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4452>.
- Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):700–8. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951298>.
- Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res.* 2009;124(5):521–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.07.011>.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень СО РАМН.* 2013;33(6):99–109.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. и др. Профилактика тромбозов. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы). *Consilium Medicum.* 2018;20(6):53–6. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.6.53-56.
- 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>.
- Письмо Минздрава России от 6.12.2018 N 15-4/10/2-7862 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) "Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве"». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. 50 с. (In Russ.). Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/анестезия_и_интенсивная_терапия_у_пациенток.pdf. [Дата обращения: 30.10.2023].
- Sultan A.A., Tata L.J., West J. et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121(19):3953–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>.
- Roeters van Lennepe J.E., Meijer E., Klumper F.J.C.M. et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: Is it effective? *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):473–80. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04186.x>.
- 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>.
- Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No 37b. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)*, 2015. 32 p. Режим доступа: <https://www.rcog.org.uk/media/wj2lpc05/gtg-37b-1.pdf>. [Дата обращения: 30.10.2023].
- Бицадзе В.О., Зайнулина М.С., Хизроева Д.Х. и др. Что изменилось за год в профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий у беременных и родильниц? *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(4):533–45. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.439>.
- 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>.
- Клинические рекомендации – Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия – 2022-2023-2024 (14.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 66 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1153_kr22022MZ.pdf. [Дата обращения: 30.10.2023].
- Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.
- Stephenson M.L., Serra A.E., Neeper J.M. et al. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol.* 2016;36(2):95–9. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.130>.
- Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю. и др. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология.* 2023;68(3):317–34. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>.
- Клинические рекомендации – Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых – 2021-2022-2023 (02.09.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 36 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1117_kr21D69p3MZ.pdf. [Дата обращения: 30.10.2023].
- Мустафакулов Г.И., Атаходжаева Ф.А., Эргашев У.Ю. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура при беременности. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2016;(1):104–7.

22. Петров Ю.А., Спириденко Г.Ю. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. *Главный врач Юга России*. 2021;76(1):26–9.
23. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1056 с.
24. Суярова З.С., Худоярова Д.Р. Ведение беременности и родов при

идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. *Достижения науки и образования*. 2019;(12):41–6.

25. Цхай В.Б., Гребенникова Э.К. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных. Акушерские и перинатальные риски. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2015;9(2):72–9. <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.2.072-079>.

References:

- Rath W.H., Stelzl P. Strategies for the prevention of maternal death from venous thromboembolism clinical recommendations based on current literature. *J Perinatal Med*. 2023;51(2):213–8. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0069>.
- Rath W., Tsikouras P. Maternal deaths worldwide falling – but commonly preventable. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2018;222(4):143–51. (In German). <https://doi.org/10.1055/a-0607-2816>.
- Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J. et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4452>.
- Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(7):700–8. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951298>.
- Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res*. 2009;124(5):521–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.07.011>.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in past medical history. [Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе]. *Byulleten' SO RAMN*. 2013;33(6):99–109. (In Russ.).
- Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. et al. Prevention of thromboembolism. Rational approach of maintaining patients in the postoperative period (review). [Профилактика тромбоемболий. Рациональный подход к ведению пациенток в послеоперационном периоде (обзор литературы)]. *Consilium Medicum*. 2018;20(6):53–6. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.6.53-56.
- 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>.
- Letter of the Ministry of Health of Russia dated of December 6, 2018 N 15-4/10/2-7862 «On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) "Anesthesia and intensive care in patients receiving anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications in obstetrics"». [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 6.12.2018 N 15-4/10/2-7862 «O napravlenii klinicheskikh rekomendatsiy (protokola lecheniya) "Anesteziya i intensivnaya terapiya u pacientok, poluchayushchih antikoagulyanty dlya profilaktiki i lecheniya venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij v akusherstve"». Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2018. 50 p. (In Russ.). Available at: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/anesteziya_i_intensivnaya_terapiya_u_pacientok.pdf. [Accessed: 30.10.2023].
- Sultan A.A., Tata L.J., West J. et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121(19):3953–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>.
- Roeters van Lennep J.E., Meijer E., Klumper F.J.C.M. et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: Is it effective? *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):473–80. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04186.x>.
- 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>.
- Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No 37b. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)*, 2015. 32 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/media/wj2lpc05/gtg-37b-1.pdf>. [Accessed: 30.10.2023].
- Bitsadze V.O., Zainulina M.S., Khizroeva J.K. et al. What has changed over the year in the prevention of venous thromboembolic events in pregnant women and puerperas? [Chto izmenilos' za god v profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij u beremennyh i rodil'nic?] *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. (In Russ.). 2023;17(4):533–45. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.439>.
- 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>.
- Clinical guidelines – Venous complications during pregnancy and the postpartum period. Obstetric thromboembolism – 2022-2023-2024 (14.02.2022). [Klinicheskie rekomendacii – Venoznye oslozhneniya vo vremya beremennosti i poslerodovom periode. Akusherskaya tromboemboliya – 2022-2023-2024 (14.02.2022). Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 66 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/11/1153_kr22022MZ.pdf. [Accessed: 30.10.2023].
- Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.
- Stephenson M.L., Serra A.E., Neeper J.M. et al. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatal*. 2016;36(2):95–9. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.130>.
- Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu. et al. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura – diagnostic difficulties and errors. [Immunnaya trombocitopenicheskaya purpura i tromboticheskaya trombocitopenicheskaya purpura – slozhnosti i oshibki diagnostiki]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023;68(3):317–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334>.
- Clinical guidelines – Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults – 2021-2022-2023 (02.09.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Idiopaticeskaya trombocitopenicheskaya purpura (ITP) u vzroslyh – 2021-2022-2023 (02.09.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 36 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/11/1117_kr21D69p3MZ.pdf. [Accessed: 30.10.2023].
- Mustafahodov G.I., Atakjiodzhaeva F.A., Ergashev U.Yu. Idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. [Idiopaticeskaya trombocitopenicheskaya purpura pri beremennosti]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2016;(1):104–7. (In Russ.).
- Petrov Yu.A., Spiridenko G.Yu. Idiopathic thrombocytopenic purpura. [Idiopaticeskaya trombocitopenicheskaya purpura]. *Glavnyj vrach Yuga Rossii*. 2021;76(1):26–9. (In Russ.).
- Guidelines for outpatient care in obstetrics. Eds. V.I. Kulakov, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky. [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve. Pod red. V.I. Kulakova, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 1056 p. (In Russ.).
- Suyarova Z.S., Khudoyarova D.R. Management of pregnancy and delivery in idiopathic thrombocytopenic purpura. [Vedenie beremennosti i rodov pri idiopaticeskoy trombocitopenicheskoy purpure]. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2019;(12):41–6. (In Russ.).
- Tskhay V.B., Grebennikova E.K. Idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Obstetric and perinatal risks. [Idiopaticeskaya trombocitopenicheskaya purpura u beremennyh. Akusherskie i perinatal'nye riski]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(2):72–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.2.072-079>.

Возможности применения надропарина кальция с целью профилактики тромботических осложнений при риске коагулопатического кровотечения

Сведения об авторах:

Сушко Татьяна Андреевна – врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности № 2 СПбГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tanuf93@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0180-7370>.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор, главный врач СПбГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.

About the authors:

Tatyana A. Sushko – MD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Pregnancy Pathology № 2, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tanuf93@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0180-7370>.

Marina S. Zainulina – MD, Dr Sci Med, Chief Physician, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.