

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 5

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-51-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Иммунологическая несовместимость плода и матери по резус-фактору: медицинская значимость и экономический эффект применения молекулярно-генетических технологий

А.Г. Конопляников¹, А.Н. Тороповский², Д.А. Виктор³, Ю.В. Мякишева³,
Р.Ф. Бурганова⁴, А.В. Соловьев³, А.В. Казакова³, В.Б. Мариновская³

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ООО «ТестГен»; Россия, 432072 Ульяновск, 44-й Инженерный проезд, д. 9;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; Россия, 432063 Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, д. 7

Для контактов: Виктория Борисовна Мариновская, e-mail: v.b.marinovskaya@samsmu.ru

Резюме

Введение. В статье рассматривается проблема своевременной диагностики и профилактики резус-иммунизации беременных и гемолитической болезни плода, которая на сегодняшний день остается актуальной, несмотря на наличие отработанных методов диагностики, лечения и профилактики.

Цель исследования: оценка медико-экономической эффективности использования неинвазивной пренатальной диагностики резус-фактора (англ. rhesus D antigen, RhD) плода в крови матери – RhD-генотипирование плода.

Материалы и методы. В ретроспективном наблюдательном исследовании выполнен анализ результатов определения резус-фактора плода в крови 4109 резус-отрицательных беременных, наблюдавшихся в 41 медицинской организации Ульяновской области в период 2018–2020 гг. На сроке гестации ≥ 10 недель проводили определение RhD состояния плода методом полимеразной цепной реакции. Для оценки медицинской эффективности теста определяли чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата, диагностическую точность. Собранные в ходе исследования данные сопоставляли со сведениями, полученными после родов. Для оценки экономической эффективности определяли разность стоимости иммунопрофилактики и стоимости определения антигена D системы Резус (резус-фактор) плода.

Результаты. Положительный резус-фактор плода выявлен в 67,26 % случаев ($n = 2793$), отрицательный – у 32,74% ($n = 1316$) обследованных. Диагностическая точность тест-системы «Тест-RhD» составила 99,40 %, чувствительность – 99,84 %, специфичность – 97,51 %, прогностическая ценность положительного результата – 99,43 %, отрицательного результата – 99,28 % при низких показателях ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Показано, что проведение данного исследования позволяет избежать лишних затрат на иммунизацию всех резус-отрицательных беременных.

Заключение. Данные анализа диагностических характеристик и экономической эффективности применения RhD-теста свидетельствуют о высокой медицинской значимости метода и позволяют рекомендовать его более широкое использование.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая пренатальная диагностика, резус-иммунизация, тест-системы, RhD, медико-экономическая эффективность

Для цитирования: Конопляников А.Г., Тороповский А.Н., Виктор Д.А., Мякишева Ю.В., Бурганова Р.Ф., Соловьев А.В., Казакова А.В., Мариновская В.Б. Иммунологическая несовместимость плода и матери по резус-фактору: медицинская значимость и экономический эффект применения молекулярно-генетических технологий. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(5):525–533. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.245>.

RhD-induced immunogenetic disparity between mother and fetus: medical importance and economic effect of using molecular genetic technology

Aleksandr G. Konopliannikov¹, Andrei N. Toropovskii², Denis A. Viktorov³, Yulia V. Myakisheva³, Ramilya F. Burganova⁴, Alexey V. Solovyev³, Anna V. Kazakova³, Victoria B. Marinovskaya³

¹*Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia;*

²*TestGen LLC; 9 44th InzhenernyProezd, Ulyanovsk 432072, Russia;*

³*Samara State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 89 Chapaevskaya Str., Samara 443099, Russia;*

⁴*Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; 7 Third International Str., Ulyanovsk 432063, Russia*

Corresponding author: Victoria B. Marinovskaya, e-mail: v.b.marinovskaya@samsmu.ru

Abstract

Introduction. Here we discuss the problem of timely diagnostics and prevention of Rh-immunization of pregnant women as well as fetal hemolytic disease, which remains currently relevant, despite the existence of proven diagnostic, therapeutic and preventive methods.

Aim: to assess the medico-economic efficiency of non-invasive prenatal diagnostics of using fetal Rh factor (rhesus D antigen, RhD) in maternal blood – a fetal RhD-genotyping.

Materials and Methods. A retrospective observational study was conducted to analyze determining fetal Rh-factor in the blood samples from 4109 Rh-negative pregnant women observed in the 41 medical facilities of the Ulyanovsk region in the years 2018–2020. The fetal RhD level was determined by polymerase chain reaction at gestational age of ≥ 10 weeks. To assess test-related medical effectiveness, there were examined sensitivity, specificity, predictive value of positive and negative data as well as diagnostic accuracy. The data collected during the study were compared with those obtained after delivery. To assess the economic efficiency, the difference between the cost of immunization and the cost of determining the fetal Rh factor level was determined.

Results. A positive and negative fetal Rh-factor was detected in 67.26 % (n = 2793) and 32.74 % (n = 1316) cases, respectively. Diagnostic accuracy of the test system "Test-RhD" was 99.40 %, sensitivity – 99.84 %, specificity – 97.51 %, the prognostic value of a positive result was 99.43 %, the predictive value of a negative result – 99.28 % with low rate of false positive and false negative data. It was shown that our study allows to avoid unnecessary immunization costs for all Rh-negative pregnant women.

Conclusion. Analysis of the diagnostic characteristics and cost-effectiveness of the RhD test evidences about high medical significance of the method described and allows to recommend its wider application.

Keywords: molecular-genetic prenatal diagnostics, Rh-immunization, test systems, RhD, medical and economic efficiency

For citation: Konopliannikov A.G., Toropovskii A.N., Viktorov D.A., Myakisheva Yu.V., Burganova R.F., Solovyev A.V., Kazakova A.V., Marinovskaya V.B. RhD-induced immunogenetic disparity between mother and fetus: medical importance and economic effect of using molecular genetic technology. *Akusherstvo, Ginekologia I Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):525–533. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.245>.

Введение / Introduction

Иммунологическая несовместимость матери и плода в настоящее время остается актуальной проблемой. Несмотря на значительные успехи в области перинатальной медицины, обусловленные использованием высокотехнологичных методов диагностики, адекватных схем лечения и своевременной профилактикой осложнений иммуноконфликтной беременности, гемолитическая болезнь плода тем не менее требует особого внимания и усовершенствования тактики ведения [1–3]. Основной причиной гемолитической

болезни плода и новорожденного является несовместимость матери и плода по резус-фактору [4]. Около 15 % людей европейской расы имеют отрицательный резус-фактор, аллоиммунизация против эритроцитарного D-антигена развивается у одной из 20–25 резус-отрицательных беременных, имеющих резус-положительного супруга [5]. Согласно статистике, в Российской Федерации гемолитическая болезнь плода встречается в 2,5 % случаев, и в последнее время не наблюдается уменьшение частоты развития данной патологии. Не имеет тенденции к снижению и частота развития резус-иммунизации, что приводит к до-

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ В Российской Федерации частота развития гемолитической болезни плода колеблется в пределах от 0,1 до 2,5 %, за последние годы нет тенденции к снижению. Показатели перинатальной смертности доношенных и недоношенных новорожденных с гемолитической болезнью достаточно высоки.
- ▶ На настоящий момент нет эффективных консервативных методов лечения гемолитической болезни плода. Кордоцентез сопряжен с определенными рисками, поэтому необходима своевременная диагностика.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые проанализированы данные о медицинской и экономической эффективности неинвазивного определения резус-генотипа плода в крови женщин с резус-отрицательной принадлежностью.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В будущем можно применять неинвазивную пренатальную диагностику резус-фактора плода в женских консультациях, ввести этот пункт в клинический протокол.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ In the Russian Federation, the rate of fetal hemolytic disease ranges from 0.1 to 2.5 %, not tending to decrease in recent years. The rather high perinatal mortality rates are found for full-term and premature infants with hemolytic disease.
- ▶ At the moment, no effective conservative therapeutic methods for fetal hemolytic disease are available. Cordocentesis is coupled to certain risks underlying a need for timely diagnostics.

What are the new findings?

- ▶ For the first time, data on the medical and economic efficiency of non-invasive determination of fetal Rh genotype in maternal blood samples of women with Rh-negative affiliation were analyzed.

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

- ▶ In the future, it is possible to use non-invasive prenatal diagnostics of fetal Rh factor in antenatal clinics, and introduce this method into the clinical protocol.

статочны высокими показателями перинатальной смертности доношенных и недоношенных новорожденных с гемолитической болезнью [2, 6, 7]. Отсутствие на настоящий момент эффективных консервативных методов лечения гемолитической болезни плода, а также риски при проведении кордоцентеза и последующей внутрисосудистой трансфузии плоду диктуют необходимость поиска более совершенных методов диагностики и профилактики данной патологии [8, 9]. Наряду с мероприятиями неспецифической профилактики, ключевое значение имеет ante- и постнатальное введение анти-D-иммуноглобулина беременным по показаниям, что на определенном историческом этапе сыграло существенную роль в снижении уровня заболеваемости гемолитической болезнью плода и на сегодняшний день является одним из основных подходов к специфической профилактике резус-конфликта [2, 10, 11]. Среди способов диагностики гемолитической болезни плода ведущее место отводится доплерометрическому исследованию максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии, которая после 35 нед дополняется результатами УЗИ-метрии и кардиотокографии (КТГ) [2, 12]. Выявление резус-иммунизации и определение степени ее выраженности у матери основывается на исследовании титра анти-Rh-антител в крови беременной, которое не всегда позволяет установить наличие и степень тяжести гемолитической болезни плода [13].

Несомненным преимуществом обладают молекулярно-генетические технологии, направленные на неинвазивное определение резус-генотипа плода в крови женщин с резус-отрицательной принадлежностью

[7, 14–18]. Данные методики предоставляют возможность установить резус-принадлежность и персонализировано подойти к назначению антирезус-иммуноглобулина и инвазивных процедур, избежать многократных скрининговых определений резус-антител, что позволяет снизить финансовые затраты на ведение беременности [19–21]. Однако при изучении систематических обзоров и сведений метаанализов вместе с констатацией высокой диагностической эффективности данных методов выявляется проблема некоторой разрозненности данных, отсутствие единого методологического подхода к исследованию в зависимости от условий его проведения, используемых методик с различными пороговыми значениями диагностической точности, специфичности, чувствительности, вариациями количества и типов целевых экзонов, разницей методов обработки, неубедительных результатов теста, репрезентативности выборки в зависимости от этнической принадлежности, количества обследуемых, гестационного срока и т. д. [22–25]. Научный интерес к данной проблеме сопровождается увеличением числа публикаций, включающих все большее количество регионов и стран [26–28].

В России в настоящее время происходит активное внедрение методики определения резус-фактора плода (англ. rhesus D antigen, RhD) в крови матери – RhD-генотипирование плода [29, 30]. Последнее время остро встает вопрос обоснованной профилактики резус-конфликта и необходимости крупномасштабных массовых исследований, результаты которых дополняют имеющуюся на сегодняшний день базу данных об особенностях использования молекулярно-гене-

тических технологий в профилактике резус-сенсibilизации и гемолитической болезни плода. Особенно актуальным является изучение эффективности использования неинвазивной пренатальной диагностики у резус-отрицательных беременных в различных регионах страны.

Цель исследования: оценка медико-экономической эффективности использования неинвазивной пренатальной диагностики резус-фактора плода в крови матери – RhD-генотипирование плода.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. Исследование проводилось в 41 медицинской организации Ульяновской области – в государственных, муниципальных, частных медицинских организациях региона. Всего за период с 2018 по 2020 гг. в исследовании приняли участие 4109 резус-отрицательных беременных. RhD-генотипирование плода у каждой беременной выполняли однократно.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: беременность сроком гестации 10 и более недель; наличие отрицательного резус-фактора, подтвержденного серологически; подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: беременные с наличием положительного резус-фактора, многоплодной беременностью.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 229 от 28.06.2021). Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие. Работы с биоматериалами проведены с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Методы исследования / Study methods

Отрицательный резус-фактор у беременных был определен серологически. Беременным, принимающим участие в исследовании, на сроке гестации 10 и более недель проводили определение RhD состояния плода методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на различных ПЦР-амплификаторах. Протоколы выделения внеклеточной фетальной ДНК (вкфДНК) и последующей ПЦР-амплификации были стандартизированы во всех лабораториях, принимающих участие в данном исследовании. С целью выделения вкфДНК использовали набор для выделения ДНК из

плазмы крови «ДНК-Плазма-2» (ООО «ТестГен», Россия); определение RhD состояния плода проводили с помощью набора «Тест-RhD» (ООО «ТестГен», Россия). Данный набор содержит все необходимые для реакции буферы, ферменты, dNTP (англ. nucleoside triphosphate), специфические праймеры для амплификации каждого из выбранных экзонов, специфичные флуоресцентно меченые зонды, отрицательный контроль и положительный контроль (RhD-положительная геномная ДНК). ПЦР-амплификацию проводили по трем экзонам гена RhD – 6, 7, 10.

Оценка диагностической значимости и экономической эффективности / Assessing of diagnostic value and cost-effectiveness

Для оценки медицинской эффективности теста анализировали данные многоцентрового исследования с определением чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата, диагностической точности. Собранные в ходе исследования данные сопоставляли со сведениями, полученными после родов. Для оценки экономической эффективности метода определяли разность стоимости иммунопрофилактики и стоимости определения антигена D системы Резус (резус-фактор) плода у всех беременных, принимавших участие в исследовании [20].

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета IBMS PSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54, лицензия Z125-3301-14 (IBM, США). Рассчитывали средние значения и ошибку средней ($M \pm m$), статистическую значимость различий принимали равной $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

По данным проведенного ДНК-анализа 4109 образцов крови резус-отрицательных беременных, положительный резус-фактор выявлен в 67,26 % случаев ($n = 2793$), у 32,74 % ($n = 1316$) обследованных резус-фактор плода был отрицательным. Данные результаты были подвергнуты сравнению и подтверждены при исследовании резус-фактора новорожденных серологически. При анализе полученных результатов в динамике с 2018 по 2020 гг. не наблюдали значимых различий в соотношении количества положительных и отрицательных результатов определения резус-фактора (рис. 1).

Исходя из отсутствия значимых различий в течение трехлетнего периода, рассчитаны частоты встречаемости генотипов плодов и вероятности резус-отрицательной беременности резус-положительным плодом.

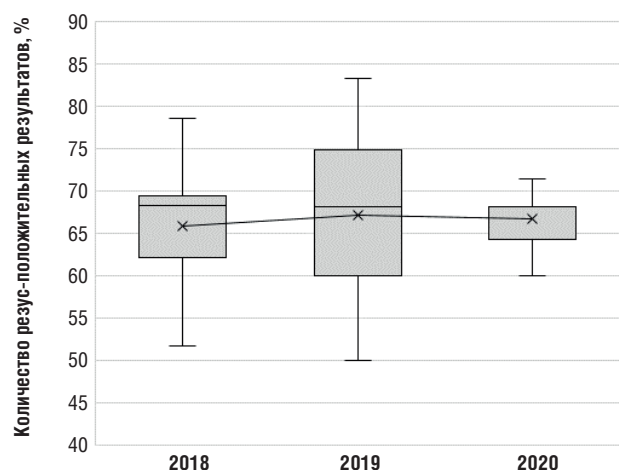


Рисунок 1. Количество резус-положительных результатов при определении резус-фактора плода по крови резус-отрицательных беременных в 2018–2020 гг. в медицинских учреждениях районов Ульяновской области и г. Ульяновска. В случае количества обследованных менее 10 данные по району за год не учитывались.

Figure 1. The number of Rh-positive results in determining fetal Rh factor in blood samples from Rh-negative pregnant women in 2018–2020 conducted in medical facilities of the Ulyanovsk districts and the City of Ulyanovsk. No data were taken into account if the number of examined women was less than 10.

Полученные результаты свидетельствуют о беременности резус-положительным плодом у 67,0 % резус-отрицательных женщин, что соответствует вероятности появления плодов-гетерозигот (с генотипом Dd, Rh+) по данному признаку в изучаемой популяции. В 1/3 случаев резус-отрицательной беременности резус-фактор плода отрицательный, что в соответствии с законами наследования данного признака говорит о распространении генотипов гомозигот (dd, Rh–) среди плодов с частотой 33,0 % (**рис. 2**).

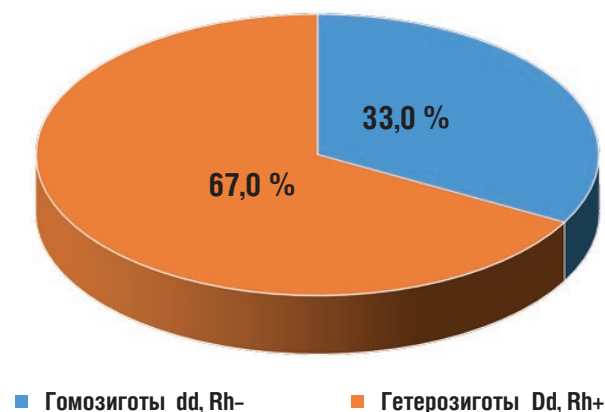


Рисунок 2. Частота встречаемости генотипов плодов при резус-отрицательной беременности (%).

Figure 2. Prevalence of fetal genotypes during Rh-negative pregnancy (%).

Оценка диагностической ценности / Assessment of diagnostic value

Все женщины, принимавшие участие в исследовании, были включены в группу для анализа диагностической ценности используемого набора. По результатам многоцентрового исследования в 13 независимых лабораториях России и стран СНГ, набор «Тест-RhD» имеет диагностическую точность 99,40 %, чувствительность – 99,84 %, специфичность – 97,51 % [30] (**табл. 1**).

Таблица 1. Аналитические характеристики RhD-теста [30].

Table 1. Analytical characteristics of the RhD test [30].

Показатель Parameter	Значение, % Value, %
Точность Accuracy	99,40
Чувствительность Sensitivity	99,84
Специфичность Specificity	97,51
Прогностическая ценность положительного результата Predictive value of positive results	99,43
Прогностическая ценность отрицательного результата Predictive value of negative results	99,28

Все случаи ложноположительных результатов были рассмотрены в отдельном порядке, в результате чего несоответствия были сняты после рождения детей посредством определения у них наличия гена RhD. Ложноотрицательные результаты были обусловлены особенностями выделения вкфДНК в лабораториях.

В нашем исследовании случаев ложноотрицательных результатов не отмечено, что обусловлено отработанными на сегодняшний день методиками выделения вкфДНК с использованием набора «ДНК-Плазма-2» во всех лабораториях, проводивших определение. Единичные ложноположительные результаты, согласно данным литературы, могут быть обусловлены подавлением или снижением экспрессии RhD-гена.

Оценка экономической эффективности / Cost-effectiveness assessment

При оценке динамики количества исследований за анализируемый период 2018–2020 гг. выявлен рост числа проводимых тестов, причем данная тенденция наблюдается при направлении на анализ как в медицинских организациях крупных городов, так и в районных больницах Ульяновской области (**рис. 3**).

Количество исследований ожидаемо больше в городских больницах и составляет 83,0 % от всех исследований в регионе. Среди медицинских организаций региона, осуществляющих и направляющих бере-

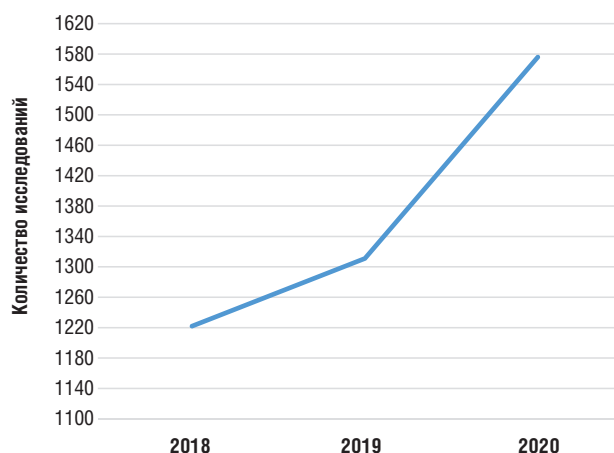


Рисунок 3. Количество исследований резус-фактора плода по крови матери в медицинских организациях Ульяновской области в 2018–2020 гг.

Figure 3. The number of studies examining fetal Rh factor in maternal blood samples in medical facilities of the Ulyanovsk region in the years 2018–2020.

менных на неинвазивное определение резус-фактора плода в крови матери, значимую часть составляют государственные, муниципальные учреждения (75,0 %), однако имеются и частные медицинские организации (25,0 %).

Вероятно, что достаточно большой объем проводимых в области исследований связан с тем, что определение антигена D системы Резус (резус-фактор) плода у беременных входит в перечень отдельно выделенных медицинских услуг, оказываемых в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС) региона.

При расчете экономической эффективности нами учитывалась стоимость одного анализа по определению резус-фактора плода у беременных, которая согласно Тарифному соглашению в системе ОМС Ульяновской области (Приложение № 6 к Тарифному соглашению в системе обязательного медицинского страхования Ульяновской области на 2020 г. от 30.12.2019) составляет 2,5 тыс. руб. Основываясь на стоимости двукратного введения анти-D-иммуноглобулина, рассчитан экономический эффект неинвазивного определения резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных.

При расчете экономической эффективности RhD-теста с учетом генотипа плода были получены следующие результаты. Учитывая вероятность появ-

ления резус-положительного плода у резус-отрицательной беременной по полученным нами результатам, обязательным введение анти-D-иммуноглобулина является лишь в 67,0 % случаев. В остальных случаях у резус-отрицательных женщин наблюдается беременность резус-отрицательным плодом, что не требует анти-резус-иммунизации. Следовательно, учитывая количество резус-отрицательных женщин, стоявших на учете по беременности в Ульяновской области в 2020 г., вероятность появления у них резус-положительного плода и развития резус-конфликта, а также исключение расходов на введение анти-D-иммуноглобулина 33,0 % женщин, беременным резус-отрицательным плодом, затраты на профилактику резус-иммунизации могут быть снижены на 5,4 млн рублей ежегодно. При этом на пренатальное определение резус-фактора плода у всех резус-отрицательных беременных области в среднем в год будет затрачено 4,1 млн, что приведет к снижению нагрузки на бюджет высокотехнологичной медицинской помощи по данной статье расходов на 8,0 %.

Таким образом, полученные результаты, свидетельствующие о высокой медико-экономической эффективности RhD-теста, позволяют рекомендовать более широкое использование неинвазивного определения резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных с целью скринингового выявления антигена D плода, решения вопроса о дальнейшей анти-резус-иммунизации беременной, прогнозирования развития гемолитической болезни плода и новорожденного.

Заключение / Conclusion

Проведенное определение резус-фактора плода у 4109 резус-отрицательных беременных выявило наличие положительного резус-фактора плода в 67,26 % случаев и отрицательного – у 32,74 % обследованных. Это согласуется с генетическими законами и соответствует частоте появления гетеро- и гомозигот по изучаемому признаку в исследуемой популяции.

Отмечен рост количества проводимых в Ульяновской области в 2018–2020 гг. исследований резус-фактора плода по крови матери.

Анализ диагностических характеристик RhD-теста свидетельствует о высокой медицинской значимости метода.

Рассчитана экономическая эффективность неинвазивного определения RHD-гена плода, которая позволяет рекомендовать его более широкое использование.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 13.08.2021. В доработанном виде: 27.09.2021.	Received: 13.08.2021. Revision received: 27.09.2021.
Принята к печати: 29.09.2021. Опубликована онлайн: 30.09.2021.	Accepted: 29.09.2021. Published online: 30.09.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Конопляников А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Тороповский А.Н., Мякишева Ю.В., Казакова А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Викторов Д.А., Соловьев А.В., Мариновская В.Б. — сбор и обработка материала, редактирование текста; Бурганова Р.Ф. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.	Konoplyannikov A.G. — study concept and design, collection and processing of material, statistical data processing, text writing and editing; Tropovskii A.N., Myakisheva Yu.V., Kazakova A.V. — study concept and design, text editing; Viktorov D.A., Solovyev A.V., Marinovskaya V.B. — collection and processing of material, text editing; Burganova R.F. — collection and processing of material, statistical data processing.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, протокол № 229 от 28.06.2021.	The study was approved by the Ethics Committee of Ural State Medical University, protocol № 229 dated of 28.06.2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию. Предложения следует направлять на почтовый ящик v.b.marinovskaya@samsmu.ru .	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author. Proposals should be directed to tov.b.marinovskaya@samsmu.ru .
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Конопляников А.Г., Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 324–34.
- Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 17 с.
- Jensen M.P., Damkjaer M.B., Clausen F.B. et al. Targeted Rhesus immunoglobulin for RhD-negative women undergoing an induced abortion: A clinical pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(9):1164–71. <https://doi.org/10.1111/aogs.13606>.
- Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 1088 с.
- Трубинова Л.И., Тороповский А.Н., Жмырко Е.В. и др. Опыт внедрения не инвазивного перинатального исследования пола и резус-фактора плода на раннем сроке по крови беременной женщины. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;(2):71–9.
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. 169 с.
- Хабаров С.В., Денисова О.В., Девиченский В.М. Роль молекулярно-генетической неинвазивной лабораторной диагностики в профилактике резус-конфликтной беременности. *Медицинский алфавит*. 2019;3(22):78–83. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22\(397\)-78-83](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-78-83).
- Михайлов А.В. Внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем во время беременности. В кн.: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митькова. М., 1996. Т. 2. 280–99.
- Deka D., Dadhwal V., Sharma A.K. et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):967–73. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3915-7>.
- Ткаченко А.В., Костенко Т.И., Свиридова Н.И. и др. Профилактика резус-изоиммунизации беременных женщин. *Лекарственный вестник*. 2018;12(3):27–30.
- Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G. et al.; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) and Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO) working group. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus*. 2015;13(1):109–34. <https://doi.org/10.2450/2014.0119-14>.
- Babovic I., Plesinac S., Radojicic Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(6):792–6.
- Ирюгова Э.З., Шерхова А.З., Берекетова М.А., Нахушева А.Р. Резус-конфликт при беременности. *Естественные и технические науки*. 2019;(12):131–4. <https://doi.org/10.25633/ETN.2019.12.13>.
- Van der Schoot, de Haas M., Clausen F.B. Genotyping to prevent Rh disease: Has the time come? *Curr Opin Hematol*. 2017;24(6):544–50. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000379>.
- Mahdavi S., Karami F., Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071–4. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1586851>.
- Wienzek-Lischka S., Bachmann S., Fröhner V., Bein G. Potential of next-generation sequencing in noninvasive fetal molecular blood group genotyping. *Transfus Med Hemother*. 2020;47(1):14–22. <https://doi.org/10.1159/000505161>.
- Orzińska A., Guz K., Mikula M. et al. Prediction of fetal blood group and platelet antigens from maternal plasma using next-generation sequencing. *Transfusion*. 2019;59(3):1102–7. <https://doi.org/10.1111/trf.15116>.
- Addai-Mensah O., Afriyie E.Y., Sakyi S.A. et al. Fetal Rhesus D genotyping and sex determination from maternal plasma of Rhesus D-negative

- antenatal population: the usefulness of conventional polymerase chain reaction in resource-limited settings. *Obstet Gynecol Int*. 2020;2020:4913793. <https://doi.org/10.1155/2020/4913793>.
19. Тюмина О.В., Тихонова О.М., Ключников Д.Ю., Мельников В.А. Оценка медико-экономической эффективности пренатального неинвазивного скрининга резус-фактора плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(6):3–35. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-6-30-35>.
 20. Soothill P.W., Finning K., Latham T. et al. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG*. 2015;122(12):1682–6. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13055>.
 21. Hu P., Liang D., Chen Y. et al. An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: A feasibility study. *J Transl Med*. 2019;17(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1871-x>.
 22. Bearak J., Popinchalk A., Alkema L., Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Global Health*. 2018;6(4):e380–e389. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30029-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30029-9).
 23. Sarfago P., Yang H., Llewellyn A. et al. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018;22(13):1–172. <https://doi.org/10.3310/hta22130>.
 24. Yang H., Llewellyn A., Walker R. et al. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1254-4>.
 25. De Haas M., Thurik F.F., van der Ploeg C.P.B. et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i5789. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5789>.
 26. Haimila K., Sulin K., Kuosmanen M. et al. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women: outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(10):1228–33. <https://doi.org/10.1111/aogs.13191>.
 27. Bohmova J., Lubusky M., Holuskova I. et al. Two reliable methodical approaches for non-invasive RHD genotyping of a fetus from maternal plasma. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):564. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080564>.
 28. Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Генетические и молекулярно-клеточные технологии в диагностике резус-фактора плода у беременных с резус-отрицательной кровью. *Проблемы репродукции*. 2016;22(5):39–43. <https://doi.org/10.17116/repro201622539-43>.
 29. Takahashi K., Migita O., Sasaki A. et al. Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. *Clin Chem*. 2019;65(10):1307–16. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.307074>.
 30. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Викторов Д.А., Конопляников А.Г. Неинвазивная пренатальная диагностика пола и резус-фактора плода (результаты многоцентрового исследования). *Доктор.Ру*. 2016;(8–9):38–43.

References:

1. Konoplyannikov A.G., Pavlova N.G. Isoserological incompatibility of the blood of the mother and the fetus. Hemolytic disease of the fetus and newborns. In: *Obstetrics. National leadership*. Eds. G.M. Savelyeva, V.N. Serova, G.T. Sukhikh, V.E. Radzinsky. [Izoserologicheskaya nesovместimost' krovi materi i ploda. Gemoliticheskaya bolezni' ploda i novorozhdennyh. V kn.: Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M. Savel'evoy, V.N. Serova, G.T. Suhikh, V.E. Radzinskogo]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 324–34. (In Russ.).
2. Rh sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines (protocol). [Rez-us-sensibilizatsiya. Gemoliticheskaya bolezni' ploda. Klinicheskie rekomendatsii (protokol)]. Moscow: Ministerstvo zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2017. 15 p. (In Russ.).
3. Jensen M.P., Damkjaer M.B., Clausen F.B. et al. Targeted Rhesus immunoglobulin for RhD-negative women undergoing an induced abortion: A clinical pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(9):1164–71. <https://doi.org/10.1111/aogs.13606>.
4. Obstetrics: national guidelines. Eds. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 1088 p. (In Russ.).
5. Trubnikova L.I., Toropovsky A.N., Zhmyrko E.V. et al. Experience in the introduction of non-invasive perinatal sex and Rh-factor studies of the fetus at an early stage using the blood of pregnant woman. [Opyt vnedreniya ne invazivnogo perinatal'no go issledovaniya pola i rezus-faktora ploda na rannem sroke po krovi beremennoj zhenshchiny]. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2015;(2):71–9. (In Russ.).
6. Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. The main indicators of the health of mothers and children, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebjonka, deyatel'nost' sluzhby ohrany detstva i zdorovopomozheniya v Rossijskoj Federacii]. Moscow: Ministerstvo zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2018. 169 p. (In Russ.).
7. Khabarov S.V., Denisova O.V., Devichensky V.M. Role of molecular genetic non-invasive laboratory diagnostics in prevention of Rh-conflict pregnancy. [Rol' molekulyarno-geneticheskoy neinvazivnoj laboratornoj diagnostiki v profilaktike rezus-konfliktnoj beremennosti]. *Meditsinskij al'favit*. 2019;3(22):78–83. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22\(397\)-78-83](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-78-83).
8. Mikhailov A.V. Ultrasound-guided intrauterine interventions during pregnancy. In: *Clinical guidelines for ultrasound diagnostics*. [Vnutrimatochnye vmeshatel'stva pod ul'trazvukovym kontrolom v vremya beremennosti. V kn.: Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Pod red. V.V. Mit'kova]. Moscow, 1996. Vol. 2. 280–99. (In Russ.).
9. Deka D., Dadhwal V., Sharma A.K. et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):967–73. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3915-7>.
10. Tkachenko A.V., Kostenko T.I., Sviridova N.I. et al. Prevention of Rh isoimmunization in pregnant women. [Uglov N.D. Profilaktika rezus-izoimmunizatsii beremennyh zhenshchin]. *Lekarstvennyy vestnik*. 2018;12(3):27–30. (In Russ.).
11. Bennardello F., Coluzzi S., Ciurciello G. et al.; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) and Italian Society of Gynaecology and Obstetrics (SIGO) working group. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus*. 2015;13(1):109–34. <https://doi.org/10.2450/2014.0119-14>.
12. Babovic I., Plesinac S., Radojicic Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(6):792–6.
13. Irugova E.Z., Sherkhova A.Z., Bereketova M.A., Nakhushcheva A.R. Rh-conflict during pregnancy. [Rez-us-konflikt pri beremennosti]. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2019;(12):131–4. (In Russ.). <https://doi.org/10.25633/ETN.2019.12.13>.
14. Van der Schoot, de Haas M., Clausen F.B. Genotyping to prevent Rh disease: Has the time come? *Curr Opin Hematol*. 2017;24(6):544–50. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000379>.
15. Mahdavi S., Karami F., Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071–4. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1586851>.
16. Wienzek-Lischka S., Bachmann S., Fröhner V., Bein G. Potential of next-generation sequencing in noninvasive fetal molecular blood group genotyping. *Transfus Med Hemother*. 2020;47(1):14–22. <https://doi.org/10.1159/000505161>.
17. Orzińska A., Guz K., Mikula M. et al. Prediction of fetal blood group and platelet antigens from maternal plasma using next-generation sequencing. *Transfus*. 2019;59(3):1102–7. <https://doi.org/10.1111/trf.15116>.
18. Addai-Mensah O., Afriyie E.Y., Sakyi S.A. et al. Fetal Rhesus D genotyping and sex determination from maternal plasma of Rhesus D-negative

- antenatal population: the usefulness of conventional polymerase chain reaction in resource-limited settings. *Obstet Gynecol Int*. 2020;2020:4913793. <https://doi.org/10.1155/2020/4913793>.
19. Tyumina O.V., Tikhonova O.M., Klyuchnikov D.Yu., Melnikov V.A. Medical and economical efficacy evaluation of non-invasive prenatal fetal Rh factor screening. [Ocenka mediko-ekonomicheskoy effektivnosti prenatal'nogo neinvazivnogo skrininga rezus-faktora ploda]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16(6):3–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-6-30-35>.
20. Soothill P.W., Finning K., Latham T. et al. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG*. 2015;122(12):1682–6. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13055>.
21. Hu P., Liang D., Chen Y. et al. An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: A feasibility study. *J Transl Med*. 2019;17(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1871-x>.
22. Bearak J., Popinchalk A., Alkema L., Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Global Health*. 2018;6(4):e380–e389. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30029-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30029-9).
23. Sarfago P., Yang H., Llewellyn A. et al. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018;22(13):1–172. <https://doi.org/10.3310/hta22130>.
24. Yang H., Llewellyn A., Walker R. et al. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1254-4>.
25. De Haas M., Thurik F.F., van der Ploeg C.P.B. et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i5789. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5789>.
26. Haimila K., Sulín K., Kuosmanen M. et al. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women: outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(10):1228–33. <https://doi.org/10.1111/aogs.13191>.
27. Bohmova J., Lubusky M., Holuskova I. et al. Two reliable methodical approaches for non-invasive RHD genotyping of a fetus from maternal plasma. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):564. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080564>.
28. Kravchenko E.N., Ozhereleva M.A. Genetic and molecular cell technologies in diagnostics Rh factor fetus in pregnant women with Rh-negative blood. [Geneticheskie i molekulyarno-kletchnye tekhnologii v diagnostike rezus-faktora ploda u beremennykh s rezus-otricatel'noy krov'yu]. *Problemy reprodukcii*. 2016;22(5):39–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201622539-43>.
29. Takahashi K., Migita O., Sasaki A. et al. Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. *Clin Chem*. 2019;65(10):1307–16. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.307074>.
30. Toropovskiy A.N., Nikitin A.G., Viktorov D.A., Konoplyannikov A.G. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal sex and Rh factor (results of a multicenter study). [Neinvazivnaya prenatal'naya diagnostika pola i rezus-faktora ploda (rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya)]. *Doktor.Ru*. 2016;(8–9):38–43. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Конопляников Александр Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФGAOУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>.

Тороповский Андрей Николаевич – к.м.н., генеральный директор ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9779-5708>.

Викторов Денис Александрович – к.б.н., доцент кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-875X>.

Мякишева Юлия Валерьевна – д.м.н., зав. кафедрой общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-511X>.

Бурганова Рамиля Фаритовна – зав. клинико-диагностической лабораторией ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0527-4150>.

Соловьев Алексей Вячеславович – к.б.н., доцент кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4837-2554>.

Казакова Анна Владимировна – д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9483-8909>.

Мариновская Виктория Борисовна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. E-mail: v.b.marinovskaya@samsmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-576X>.

About the authors:

Aleksandr G. Konoplyannikov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>.

Andrei N. Toropovskii – MD, PhD, General Director, TestGen LLC, Ulyanovsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9779-5708>.

Denis A. Viktorov – MD, PhD (Biology), Associate Professor, Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-875X>.

Yulia V. Myakishева – MD, Dr Sci Med, Head of the Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0947-511X>.

Ramiliya F. Burganova – MD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0527-4150>.

Alexey V. Solov'yev – MD, PhD (Biology), Associate Professor, Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4837-2554>.

Anna V. Kazakova – MD, Dr Sci Med, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9483-8909>.

Victoria B. Marinovskaya – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: v.b.marinovskaya@samsmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1962-576X>.