

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 2

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить по адресу: info@irbis-niig.ru.
Тел: +7 (495) 620-54-95.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.288>

Маскированная истинная полицитемия, манифестировавшая спланхническим венозным тромбозом во время беременности: клинический случай

М.Ю. Надинская¹, Х.Б. Кодзоева¹, М.А. Соколова², С.В. Апресян^{3,4},
Е.Ю. Крыжановская⁵, А.А. Щукина⁵, Е.А. Киценко⁵

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 129327 Москва, ул. Ленская, д. 15;

⁵ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Для контактов: Мария Юрьевна Надинская, e-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Резюме

Rh-негативные миелопролиферативные заболевания – истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз – редкие клональные заболевания системы крови, развивающиеся в основном у лиц старше 50 лет. В репродуктивном возрасте диагностируется до 10–15 % случаев ИП, характерной особенностью дебюта служит развитие спланхнического венозного тромбоза (СВТ). Представлен случай пациентки с мертворождением и самопроизвольным абортом в анамнезе, у которой во время третьей беременности на сроке 6 нед развился СВТ. Выполненная резекция терминального отдела подвздошной кишки и правосторонняя гемиколэктомия, а также назначение в послеоперационном периоде низкомолекулярного гепарина позволили пролонгировать беременность и обеспечить её благоприятный исход. Обнаружена мутация V617F гена JAK2, пациентка консультирована гематологом, проведена трепанобиопсия, по результатам которой диагностирована ИП (маскированная форма). Обсуждаются причины развития СВТ у взрослых, влияние мутации JAK2 V617F на исходы беременности; проведен анализ исходов ИП у беременных.

Ключевые слова: миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия, ИП, мутация JAK2 V617F, рецидивирующая потеря плода, тромбоз воротной вены, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Соколова М.А., Апресян С.В., Крыжановская Е.Ю., Щукина А.А., Киценко Е.А. Маскированная истинная полицитемия, манифестировавшая спланхническим венозным тромбозом во время беременности: клинический случай. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):194–203. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.288>.

Masked polycythemia vera manifested by splanchnic venous thrombosis during pregnancy: a clinical case

Maria Yu. Nadinskaia¹, Khava B. Kodzoeva¹, Manana A. Sokolova², Sergey V. Apresyan^{3,4}, Evgenia Yu. Kryzhanovskaya⁵, Anastasiya A. Shchukina⁵, Evgeniy A. Kitsenko⁵

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation; 4 Novyi Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Health Ministry of Russian Federation;
70 Nizhnaya Pervomaiskaya Str., Moscow 105203, Russia;

⁴Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 15 Lenskaya Str., Moscow 129327, Russia;

⁵Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovsky Lane, Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Maria Yu. Nadinskaia, e-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Ph-negative myeloproliferative disorders such as polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis are rare clonal hematopoietic diseases that typically occur at age over 50. Only 10–15% of PV cases are diagnosed during the reproductive years, most commonly manifested as splanchnic venous thrombosis (SVT). Here, we demonstrate a case of a 6-weeks pregnant woman with a history of stillbirth and miscarriage presented with SVT. A terminal ileal resection and right hemicolectomy were performed, as well as the appointment of low molecular weight heparin in the postoperative period was initiated that allowed the patient to continue the pregnancy and deliver a child. The JAK2 V617F mutation was detected and masked PV was diagnosed according to bone marrow findings. In this article, we discuss the etiology of SVT in adults and effect of JAK2 V617F mutation on pregnancy outcomes as well as summarize current knowledge about pregnancy outcomes in PV.

Keywords: myeloproliferative disorders, polycythemia vera, PV, JAK2 V617F mutation, recurrent pregnancy loss, portal vein thrombosis, anticoagulation therapy

For citation: Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Sokolova M.A., Apresyan S.V., Kryzhanovskaya E.Yu., Shchukina A.A., Kitsenko E.A. Masked polycythemia vera manifested by splanchnic venous thrombosis during pregnancy: a clinical case. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):194–203. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.288>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Истинная полицитемия (ИП) повышает риск невынашивания: самопроизвольного аборта, преждевременных родов и других осложнений беременности.
- ▶ Спланхничный венозный тромбоз может развиваться у любого пациента с ИП, но чаще поражает лиц молодого возраста.
- ▶ В большинстве случаев маскированная ИП протекает с нормальными показателями красной крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит), и почти у всех пациентов обнаруживается мутация V617F гена JAK2.

Что нового дает статья?

- ▶ Наличие мутации JAK2 V617F может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В дифференциальный диагноз редких причин рецидивирующего невынашивания целесообразно включать ИП.
- ▶ У пациентов с подозрением на ИП для своевременного направления к гематологу рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Polycythemia vera (PV) increases the risk of miscarriage, stillbirth, and other fetal complications.
- ▶ Splanchnic venous thrombosis can be observed at any age in patients with PV but most frequently affects young patients.
- ▶ Patients with masked PV proceeds with normal hemoglobin, hematocrit and erythrocyte levels, and almost all patients are JAK2V617F-positive.

What are the new findings?

- ▶ The JAK2 V617F mutation may be associated with unfavorable pregnancy outcomes.

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

- ▶ It is advised to include PV in the differential diagnosis as a rare cause of recurrent pregnancy loss.
- ▶ Investigation for JAK2 V617F mutation is recommended in patients with suspected PV for timely referral to hematologist.

Введение / Introduction

К редким хроническим заболеваниям, которые способствуют патологическому течению беременности, можно отнести Rh-негативные миелопролиферативные заболевания (МПЗ): истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз. Эти гематологические заболевания характеризуются клональной пролиферацией стволовых клеток, обусловленной у большинства пациентов наличием мутации в одном из трех генов: JAK2 (англ. Janus kinase 2, Янус киназа 2), кальретикулина CALR (англ. calreticulin, кальретикулин) или MPL (англ. myeloproliferative leukemia virus oncogene, онкоген вирус миелопролиферативного лейкоза) [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость Rh-негативными МПЗ оценивается от 0,7 до 2,6 случаев на 100 тыс. человек в год, пик приходится на 6–7-е десятилетия жизни [2]. В репродуктивном возрасте диагностируется до 20 % всех случаев эссенциальной тромбоцитемии и до 10–15 % ИП; в этой возрастной группе первичный миелофиброз развивается крайне редко [3, 4]. МПЗ служат ведущей причиной нецирротического неопухолевого тромбоза воротной вены (ТВВ) [5]. Развитие этого венозного тромбоза необычной локализации наиболее характерно в дебюте МПЗ у лиц молодого возраста [3, 4].

Известно, что сама беременность ассоциирована с увеличением риска тромботических осложнений. Вместе с этим диагностика МПЗ, в частности ИП, во время беременности весьма затруднительна, так как физиологическое увеличение объема плазмы крови

может приводить к снижению показателей гемоглобина и гематокрита [6].

В литературе описано около 15 случаев острого мезентериального венозного тромбоза у беременных, однако ни в одном из них не было диагностировано МПЗ [7].

Цель: представить клинический случай ТВВ как дебют ИП во время беременности и обобщить информацию опубликованных исследований по исходам беременности среди пациенток с ИП.

Клинический случай / Clinical case

Женщина Н., 30 лет, в марте 2016 г. во время третьей беременности на сроке 5–6 нед экстренно госпитализирована по поводу интенсивной абдоминальной боли.

Из анамнеза: в августе 2013 г. во время первой беременности на сроке 28 нед диагностирована антенатальная гибель плода (девочка, 1020 г, 32 см). Инфекций, передаваемых половым путем, не выявлено. При исследовании плаценты установлена хроническая плацентарная недостаточность: множественные инфаркты различной давности, функциональные зоны с множественными синцитиальными узлами, облитерационная ангиопатия ворсин, повышенное количество межворсинчатого фибриноида. Общий анализ крови и печеночные функциональные тесты в пределах референсных значений (**табл. 1**).

Исследованы врожденные и приобретенные тромбофилические факторы: активность антитромбина III, протеинов С и S, антифосфолипидный синдром (АФС) – антитела к аннексину, протромбину, β_2 -гликопротеину,

Таблица 1. Лабораторные показатели во время трех беременностей и последующего периода наблюдения пациентки Н.

Table 1. Laboratory variables during three pregnancies and follow-up in patient N.

Параметр Parameter	30.08.2013 Первая беремен- ность (28 нед) First pregnancy (28 weeks)	19.04.2014 Вторая беремен- ность (7 нед) Second pregnancy (7 weeks)	03.03.2016 Третья беремен- ность (6 нед) Third pregnancy (6 weeks)	10.03.2021	Референсные значения [8] Reference ranges [8]
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	157	124	143	134	116–139
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	4,9	4,7	3,5	5,2	3,4–4,5
Гематокрит, % Hematocrit, %			43	42	31–41
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/L$	10,5	7,2	22,2	5	5,7–13,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	252	324	159	161	174–391
Аланиновая трансаминаза, Ед/л Alanine transaminase, U/L	30	26	39	34	5–40
Аспарагиновая трансаминаза, Ед/л Aspartate transaminase, U/L	21	24	37	30	5–40
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol}/L$	15,2	11,1	7,5	12,3	1,7–18,8

кардиолипину, фосфатидилсерину – в пределах референсных значений; волчаночный антикоагулянт отрицательный. Мутаций в генах фактора II 20210 G>A и Thr165Met, фактора V G1691A, полиморфизма ингибитора активатора плазминогена-1 -675 5G>4G, метилентетрагидрофолатредуктазы 677 C>T не выявлено, уровень гомоцистеина в пределах референсных значений.

В апреле 2014 г. диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 7 нед. Проведено хирургическое опорожнение полости матки. Общий анализ крови без патологии (табл. 1).

В июле-декабре 2015 г. по поводу нарушения менструального цикла принимала эстроген-гестагенный препарат (норгестрел + эстрадиол, Цикло-Прогинова) с отменой в январе 2016 г.

Сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, надпочечников, урогенитального тракта, злоупотребление алкоголем и курение в анамнезе отсутствуют.

Семейный анамнез: у родственников первой линии родства тромботических осложнений, заболеваний печени не зарегистрировано.

Данные осмотра / Examination data

Состояние средней тяжести, рост 168 см, вес 51,5 кг, температура тела 37,5 °С. Кожный покров и видимые слизистые бледные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 96 ударов в мин, артериальное давление – 100/65 мм рт. ст. Болезненность при пальпации живота в правой подвздошной области, положительный симптом Щеткина–Блюмберга. Печень и селезенка не увеличены.

Анализ крови и ультразвуковое исследование / Blood tests and ultrasound examination

В общем анализе крови выявлена анемия (табл. 1). Биохимический анализ крови: общий белок, общий билирубин, α -амилаза, креатинин, глюкоза – в пределах референсных значений. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 35,3 сек, международное нормализованное отношение – 1,09, тромбиновое время – 14,9 сек, протромбиновое время – 12,7 сек, фибриноген – 3,2 г/л, D-димер – 3,6 мкг/мл (норма менее 0,6 мкг/мл).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ): эмбрион живой, 6 нед 3 дня, ЧСС – 137 ударов в мин. В брюшной полости свободная жидкость. Печень и селезенка не увеличены. В стволе воротной вены и области конfluence выявлены тромботические массы. Ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей патологии не выявила.

Диагноз / Diagnosis

Острый тромбоз в системе воротной вены. Беременность 6 нед.

Оперативное вмешательство / Surgical intervention

В экстренном порядке проведена диагностическая лапароскопия. При ревизии выявлена картина сегментарного тромбоза верхней брыжеечной вены с развитием некроза подвздошной кишки. Выполнена лапаротомия, резекция терминального отдела подвздошной кишки, правосторонняя гемиколэктомия. Назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) – надропарин кальция в дозе 0,6 мл/сут.

Ведение пациентки после оперативного вмешательства / Post-surgical patient maintenance

К 35-й неделе беременности появились признаки портальной гипертензии: спленомегалия (18×12 см) и варикозное расширение вен пищевода и желудка 3 ст., по поводу которых дополнительных вмешательств не потребовалось. Тесты на АФС, активность антитромбина III, протеинов С и S оставались в пределах референсных значений.

На сроке 37 нед пациентка Н. успешно родоразрешена путем операции кесарева сечения. Родилась доношенная гипотрофичная девочка массой тела 2520 г, ростом 47 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов.

В течение 3 мес после родов продолжена терапия НМГ – фраксипарином в дозе 0,4 мл/сут, далее пациентка переведена на ривароксабан 20 мг/сут.

В послеродовом периоде для установления причины ТВВ проведено полное гематологическое обследование. Общий клинический анализ крови без особенностей; уровень эритропоэтина – 13 МЕ/мл (норма 2,4–18,5). Проведено молекулярно-генетическое исследование крови: мутаций 9-го экзона гена CALR и W515L/K гена MPL не обнаружено, клетки с мутацией V617F в 14-м экзоне гена JAK2 составили 25 % от общего числа клеток в препарате. Цитоморфологическая картина костного мозга по данным трепанобиопсии характерна для ИП (маскированная форма). Назначена циторедуктивная терапия – гидроксикарбамид в дозе 500 мг 2–3 раза в неделю, в дальнейшем переведена на препараты интерферона альфа-2.

За последующие 5 лет наблюдения: печеночные функциональные тесты в пределах референсных значений; маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные; скрининг-тесты на болезнь Вильсона–Коновалова, наследственный гемохроматоз отрицательные; фиброз по данным эластографии печени соответствует стадии F0 по шкале METAVIR.

На март 2021 г. состояние пациентки Н. относительно удовлетворительное, консультирована гастроэнтерологом по поводу жалоб на вздутие живота и диарею. По результатам водородного дыхательного теста с лактулозой выявлен синдром избыточного бактериального роста. Проведено лечение рифаксимом в дозе 800 мг/сут в течение 14 дней с положительным эффектом. Сохраняется эндоскопическая и КТ-картина портальной гипертензии:

Маскированная истинная полицитемия, манифестировавшая спланхническим венозным тромбозом во время беременности: клинический случай

кавернозная трансформация воротной вены, спленомегалия (рис. 1). Пациентка получает карведилол 12,5 мг/сут, продолжает прием ривароксабана 20 мг/сут, терапию интерфероном альфа-2 под наблюдением гематолога.

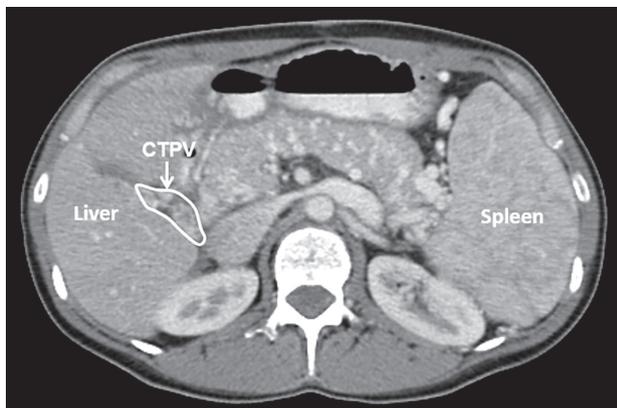


Рисунок 1. Пациентка Н. Кавернозная трансформация воротной вены (указано стрелкой) и спленомегалия по данным компьютерной томографии

Примечание: CTPV – кавернозная трансформация воротной вены; Liver – печень; Spleen – селезенка.

Figure 1. Patient N. Cavernous transformation of the portal vein visualized by computed tomography

Note: CTPV – cavernous transformation of the portal vein.

Клинический диагноз / Clinical diagnosis

Миелопролиферативное заболевание – истинная полицитемия (маскированная форма), JAK2V617F-положительная, дебютировавшая в 2016 г. во время беременности тромбозом воротной и мезентериальной вен, с развитием некроза подвздошной кишки, резекция терминального отдела подвздошной кишки и правосторонняя гемиколэктомия. Кавернозная трансформация воротной вены. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода и желудка 2–3 ст., спленомегалия, портосистемные шунты. Синдром избыточного бактериального роста.

Обсуждение / Discussion

Представлен случай редкой локализации венозного тромбоза: в общей популяции заболеваемость ТВВ составляет 0,7 на 100 тыс. человек в год [9]. Статистика по ТВВ среди беременных отсутствует, описаны единичные случаи.

Основными причинами ТВВ у взрослых служат цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Среди других факторов риска выделяют МПЗ, тромбофилии, локальные факторы (воспалительные заболевания и оперативные вмешательства на органах брюшной полости) и некоторые другие [10].

У пациентки Н. на момент тромбоза отсутствовали анамнестические и объективные признаки хрони-

ческого заболевания печени, печеночные функциональные тесты находились в пределах референсных значений, по данным УЗИ не обнаружено признаков диффузного или очагового поражения печени и спленомегалии, что позволяло исключить первичное заболевание печени как причину ТВВ. Другие факторы риска – наиболее значимые врожденные тромбофилии (мутации в генах факторов II и V, дефицит антитромбина III, протеинов С и S, АФС и гипергомоцистеинемия) также были исключены.

Показатели клинического анализа крови на момент ТВВ не соответствовали ИП согласно диагностическим критериям ВОЗ 2016 г. Для установления диагноза ИП необходимо наличие трех больших критериев (гемоглобин > 160 г/л или гематокрит > 48 % у женщин, трехростковая гиперплазия при исследовании костного мозга, мутации V617F или в экзоне 12 гена JAK2) или наличие первых двух больших и малого критерия (субнормальный уровень эритропоэтина сыворотки крови) [11].

Во время беременности значения гематокрита и гемоглобина снижены за счет увеличения объема плазмы, поэтому заподозрить ИП на основании этих стандартных критериев сложно. Кроме этого, у нашей пациентки диагностирована маскированная ИП, при которой увеличение клеточности крови, в частности количества эритроцитов, показателя гематокрита, а также концентрации гемоглобина, не наблюдается.

Открытие мутации V617F в гене JAK2 в 2005 г. явилось значительным шагом как в понимании биологических особенностей Ph-негативных МПЗ, так и доступности малоинвазивной диагностики: для анализа исследуется периферическая кровь. В настоящее время молекулярно-генетическое исследование мутации V617F в гене JAK2 выполняется в федеральных медицинских центрах и многих коммерческих лабораториях. Более чем у 95 % пациентов с ИП определяется мутация JAK2 V617F в 14-м экзоне, у 2 % – мутация в 12-м экзоне [12].

Исследование мутаций, характерных для МПЗ, нашей пациентке было впервые проведено после родоразрешения: обнаружена наиболее частая мутация V617F гена JAK2. Дальнейшее морфологическое исследование костного мозга подтвердило диагноз маскированной ИП.

Проведение этих тестов во время третьей беременности, возможно, позволило бы раньше установить диагноз, но вряд ли повлияло бы на лечение: пациентка получала с момента диагностики ТВВ препараты НМГ, которые обеспечили благоприятный исход беременности и родов.

Исходы беременности у пациенток с установленным диагнозом ИП изучены в ретроспективных когортных исследованиях и сериях случаев (табл. 2). Данные о наличии мутации V617F в гене JAK2 имеются в 4 из них [13–16]. У 44 (96 %) пациенток выявлена

Таблица 2. Исходы беременности у пациенток с истинной полицитемией: результаты ретроспективных когортных исследований и серий случаев

Table 2. Pregnancy outcomes in patients with polycythemia vera: results of retrospective cohort studies and case series.

Автор, год, источник Author, year, reference	Число пациенток / беременных / детей Number of patients / pregnancies / infants	JAK2V617F n (%)	Тромбоз до беременности Thrombotic events before pregnancy		Тромбоз во время беременности Thrombotic events during pregnancy		Исход у плода (расчет на число детей) Fetal outcome (total number per infant)		
			Локализация Location	Частота Incidence n (%)	Локализация Location	Частота Incidence n (%)	Рождение живого ребенка Live birth n (%)	Выкидыши и искусственные прерывания беременности Miscarriage and elective abortion n (%)	Мертворожденные и неонатальная смерть Stillbirth and neonatal death n (%)
J. Lapoirie et al., 2018 [13]	5 / 8 / 8	5 (100,0)	ТВВ / PVT – 1	1 (20)	ТВВ / PVT	1 (12,5)	7 (88,0)	1 (12,0)	
I. Bertozzi et al., 2018 [14]	14 / 24 / 24	12 (86,0)*					15 (63,0)	7 (29,0)	2 (8,0)
E.M. Elii et al., 2019 [15]	7 / 11 / 11	7 (100,0)	ТИА / TIA – 1	1 (14)			9 (82,0)	2 (18,0)	
K. Wille et al., 2021 [16]	20 / 41 / 41	20 (100,0)			ТВНК / DVTLE	1 (2,0)	21 (51,0)	18 (44,0)	2 (5,0)
S. Robinson et al., 2005 [17]	8 / 18 / 19		Не уточнена Not clarified	1 (1,03)	ТЭЛА / PE	1 (6,0)	11 (58,0)	4 (21,0)	4 (21,0)
M. Griesshammer et al., 2016 [18]	48 / 109 / 109		СБК / BCS – 5 ТВВ / PVT – 4 ТВНК / DVTLE – 3 ТВСС / SSST – 2 ТЭЛА / PE – 1	15 (31,0)	ТЭЛА / PE – 1 СБК / BCS – 2	3 (3,0)	73 (67,0)	22 (20,0)	14 (13,0)
N. Gangat et al., 2020 [19]	4 / 5 / 5			1 (25,0)	ТЭЛА / PE	1 (20,0)	5 (100,0)		
ВСЕГО / TOTAL	106 / 216 / 217	44 / 46 (96,0)*		19 (26,0)		7 (3,0) на 216 беременностей или 7 (6,6) на 106 матерей 7 (3,0) per 216 pregnancies or 7 (6,6) per 106 mothers	141 (65,0)	54 (25,0)	22 (10,0)

Примечание: * у 2 пациенток обнаружена мутация JAK2 ex12; СБК – синдром Бадда-Киари; ТВСС – тромбоз верхнего сагиттального синуса; ТВВ – тромбоз воротной вены; ТВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Note: * two patients had the JAK2ex12 mutation; BCS – Budd-Chiari syndrome; SSST – superior sagittal sinus thrombosis; PVT – portal vein thrombosis; DVTLE – deep vein thrombosis of the lower extremities; TIA – transient ischemic attack; PE – pulmonary embolism.

Маскированная истинная полицитемия, манифестировавшая спланхническим венозным тромбозом во время беременности: клинический случай

мутация в 14-м экзоне, и у 2 (4 %) – мутация в 12-м экзоне, что подтверждает общие данные о частоте этих мутаций среди всех пациентов с ИП. Тромбозы до беременности были диагностированы у 26 %, наиболее часто – ТВВ и синдром Бадда–Киари. Лечение ИП во время беременности проводилось у 69–90 % пациенток и включало применение НМГ, ацетилсалициловой кислоты или комбинацию этих препаратов; в редких случаях проводились гемоэксфузии или назначался интерферон-альфа. Развитие ТВВ во время беременности описано у одной пациентки в исследовании J. Lapoirie с соавт. [13]. Обобщенные данные исследований в **таблице 2** показывают, что беременность у пациенток с ИП закончилась рождением живого ребенка в 65 % случаев, в 10 % – мертворождением или неонатальной смертью, в 25 % случаев произошел выкидыш или беременность была прервана искусственно.

Особый интерес для нашего случая представляет описание N. Aggarwal с соавт. пациентки с осложненным течением четырех беременностей [20]. Первая завершилась выкидышем на 10-й неделе, вторая – на 33-й неделе антенатальной гибелью плода и мертворождением. Во время третьей беременности развилась тяжелая преэклампсия, задержка роста плода; на 31-й неделе пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения, родился живой ребенок. Во время четвертой беременности появилось покраснение глаз, нечеткость зрения, головная боль и генерализованный зуд, усиливающийся после принятия ванны; уровень гемоглобина впервые повысился до 188 г/л, гематокрита – до 56 %, выявлена спленомегалия. Обнаружена JAK2 V617F мутация, исследование костного мозга подтвердило диагноз ИП. Проводилась гемоэксфузия, назначалась ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, на 36-й неделе беременность завершилась преждевременными самопроизвольными родами, родился живой ребенок.

Как и в описанном нами случае, первая и вторая беременности закончились неблагоприятными исходами для плода, и только появление характерных клинических симптомов и гематологической картины ИП с высоким уровнем гемоглобина и гематокрита во время четвертой беременности позволило установить диагноз МПЗ. В нашем случае диагноз ИП установлен пациентке в ходе дифференциального поиска причин ТВВ.

Влияет ли наличие мутации V617F в гене JAK2 на исходы беременности, и необходимо ли включать исследование этой мутации в число рекомендуемых анализов у пациенток с рецидивирующей потерей плода? Данные опубликованных исследований противоречивы. Так, в исследовании I.J. Dahabreh с соавт. не обнаружено увеличения частоты JAK2 V617F мутации среди пациенток с рецидивирующими выкидышами или потерей плода [21]. В более позднем исследовании

R. Irshad с соавт. для пациенток с JAK2 V617F мутацией отношение шансов рецидивирующей потери плода составило 3,03 (95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,28–76,13) по сравнению с популяцией без мутации [22]. В исследовании E. Mercier с соавт. оценивалось отношение шансов потери плода во время первой беременности: для пациенток с JAK2 V617F мутацией оно составило 5,33 (95 % ДИ = 2,37–11,90) по сравнению с популяцией беременных без мутации [23].

Следует отметить, что мутация V617F в гене JAK2 может выявляться за 5–15 лет до установления диагноза развернутого МПЗ [24]. JAK2 V617F мутация очень чувствительна для выявления ранних (латентных) стадий маскированной ИП, особенно у молодых пациентов со спланхническим венозным тромбозом [25]. Такие пациенты обычно не соответствуют критериям ВОЗ для ИП, при этом в трепанобиоптате может определяться характерная картина МПЗ.

Выявление JAK2 V617F мутации у беременной со спланхническим венозным тромбозом и/или рецидивирующей потерей плода позволит своевременно диагностировать МПЗ (в том числе маскированную форму) и назначить лечение либо оставить пациентку под наблюдением гематолога с учетом высокого риска развития тромботических осложнений.

Заключение / Conclusion

В репродуктивном возрасте Rh-негативные МПЗ встречаются достаточно редко. У беременных из-за физиологической гемодилюции диагностика ИП с помощью стандартных критериев (измерение значений гемоглобина, гематокрита) зачастую затруднена. Кроме этого, существует маскированная ИП, протекающая без повышенной клеточности (эритроцитоза), диагноз которой может быть установлен только после эпизода клинически значимого тромбоза. Особенность МПЗ у молодых – частый дебют в виде спланхнического венозного тромбоза, что демонстрирует представленный клинический случай. Одним из малоинвазивных исследований, позволяющих заподозрить МПЗ, является молекулярно-генетическое исследование крови на наличие мутации V617F гена JAK2.

Данные об ассоциации этой мутации с рецидивирующей потерей плода противоречивы. Широкомасштабных исследований по этому вопросу из-за редкости патологии нет. Включать ли этот анализ в план обследования пациентки с наличием в анамнезе рецидивирующей потери плода – вызов в каждом отдельном случае.

Лечение ИП во время беременности включает применение антикоагулянтов, по показаниям назначается циторедуктивная терапия – интерфероны альфа-2 и проводятся сеансы гемоэксфузий; частота неблагоприятных исходов беременности выше, чем в популяции.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.01.2022. В доработанном виде: 18.02.2022.	Received: 17.01.2022. Revision received: 18.02.2022.
Принята к печати: 19.03.2022. Опубликовано: 30.04.2022.	Accepted: 19.03.2022. Published: 30.04.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Надинская М.Ю. – разработка концепции и дизайна, обзор публикаций, обработка материала, написание и редактирование текста; Кодзоева Х.Б. – обзор публикаций, обработка материала, написание текста; Соколова М.А., Апресян С.В., Крыжановская Е.Ю., Щукина А.А. – разработка концепции и дизайна, редактирование текста. Киценко Е.А. – разработка концепции и дизайна, координация проекта, редактирование текста.	Nadinskaia M.Yu. – concept and design, review of publications, material processing, text writing and editing; Kodzoeva Kh.B. – review of publications, material processing, text writing; Sokolova M.A., Apresyan S.V., Kryzhanovskaya E.Yu., Shchukina A.A. – concept and design, text editing; Kitsenko E.A. – concept and design, material processing, project coordination, text editing.
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 interest.
Финансирование	Funding
Статья подготовлена без спонсорской поддержки.	The study was not sponsored.
Согласие пациента	Patients consent
Получено.	Obtained.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Griesshammer M., Sadjadian P. The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(18):1929–38. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1404574>.
- Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms in the revised fourth edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(4):275–88. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0456-8>.
- Palandri F., Mora B., Gangat N., Catani L. Is there a gender effect in polycythemia vera? *Ann Hematol.* 2021;100(1):11–25. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04287-w>.
- Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol.* 2005;129(3):293–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x>.
- De Stefano V., Qi X., Betti S., Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):240–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0326>.
- Spivak J.L. Polycythemia vera, the hematocrit, and blood-volume physiology. *N Engl J Med.* 2013;368(1):76–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1213283>.
- Guan X., Huang L., Li L. Acute mesenteric venous thrombosis in a pregnant woman at 35 weeks of gestation: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):487. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2126-1>.
- Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326–31. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318c2bde8>. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):387.
- Rajani R., Björnsson E., Bergquist A. et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1154–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x>.
- Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Ульянова К.А. и др. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены при циррозе печени: исследование случай-контроль. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):73–81. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000153>.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391–405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- Pardani A., Lasho T.L., Finke C. et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia.* 2007;21(9):1960–3. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404810>.
- Lapoirie J., Contis A., Guy A. et al. Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(1):49–56. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1484097>.
- Bertozzi I., Rumi E., Cavalloni C. et al. Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. *Am J Hematol.* 2018;93(9):E234–E235. <https://doi.org/10.1002/ajh.25210>.
- Elli E.M., Diral E., Gambacorti-Passerini C. et al. Management and outcome of 11 pregnancies in women with polycythemia vera. *Leuk Res.* 2019;81:25–6. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.04.003>.
- Wille K., Bernhardt J., Sadjadian P. et al. The management, outcome, and postpartum disease course of 41 pregnancies in 20 women with polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2021;107(1):122–8. <https://doi.org/10.1111/ejh.13627>.
- Robinson S., Bewley S., Hunt B.J. et al. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica.* 2005;90:1477–83.
- Griesshammer M., Andreoli A., Schauer S. et al. Outcome of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV). 21st EHA Annual Meeting. *Copenhagen, Denmark*, 2016.
- Gangat N., Joshi M., Shah S. et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. *Am J Hematol.* 2020;95(5):E114–E117. <https://doi.org/10.1002/ajh.25748>.
- Aggarwal N., Chopra S., Suri V. et al. Polycythemia vera and pregnancy: experience of four pregnancies in a single patient. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):393–5. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1446-9>.
- Dahabreh I.J., Jones A.V., Voulgarelis M. et al. No evidence for increased prevalence of JAK2 V617F in women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Haematol.* 2009;144(5):802–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07510.x>.
- Irshad R., Farooq U., Haroon Z., Malik S. Jak 2 mutation in recurrent foetal loss. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(4):608–11.
- Mercier E., Lissalde-Lavigne G., Gris J.C. JAK2 V617F mutation in unexplained loss of first pregnancy. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1984–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc071528>.
- McKerrell T., Park N., Chi J. et al. JAK2 V617F hematopoietic clones are present several years prior to MPN diagnosis and follow different

expansion kinetics. *Blood Adv.* 2017;1(14):968–71. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007047>.

25. Michiels J.J., De Raeve H. The PVSG/WHO versus the Rotterdam European clinical, molecular and pathological diagnostic criteria for the

classification of myeloproliferative disorders and myeloproliferative neoplasms (MPD/MPN): From Dameshek to Georgii, Vainchenker and Michiels 1950–2018. *Int J Bone Marrow Res.* 2019;2:027–050. <https://doi.org/10.29328/journal.ijbmr.1001004>.

References:

- Griesshammer M., Sadjadian P. The BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms: a review of JAK inhibitors in the therapeutic armamentarium. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(18):1929–38. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1404574>.
- Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms in the revised fourth edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(4):275–88. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0456-8>.
- Palandri F., Mora B., Gangat N., Catani L. Is there a gender effect in polycythemia vera? *Ann Hematol.* 2021;100(1):11–25. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04287-w>.
- Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol.* 2005;129(3):293–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x>.
- De Stefano V., Qi X., Betti S., Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):240–9. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-0326>.
- Spivak J.L. Polycythemia vera, the hematocrit, and blood-volume physiology. *N Engl J Med.* 2013;368(1):76–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1213283>.
- Guan X., Huang L., Li L. Acute mesenteric venous thrombosis in a pregnant woman at 35 weeks of gestation: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):487. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2126-1>.
- Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326–31. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8>. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):387.
- Rajani R., Björnsson E., Bergquist A. et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1154–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x>.
- Nadinskaia M.Y., Kodzoeva K.B., Ulyanova K.A. et al. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a case-control study. [Faktoy riska, associrovannye s trombozom vorotnoy veny pri cirroze pecheni: issledovanie sluchaj-kontrol']. *Terapevticheskij zhiv.* 2019;91(2):73–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000153>.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391–405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- Pardanani A., Lasho T.L., Finke C. et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia.* 2007;21(9):1960–3. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404810>.
- Lapoirie J., Contis A., Guy A. et al. Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(1):49–56. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1484097>.
- Bertozzi I., Rumi E., Cavalloni C. et al. Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. *Am J Hematol.* 2018;93(9):E234–E235. <https://doi.org/10.1002/ajh.25210>.
- Elli E.M., Diral E., Gambacorti-Passerini C. et al. Management and outcome of 11 pregnancies in women with polycythemia vera. *Leuk Res.* 2019;81:25–6. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.04.003>.
- Wille K., Bernhardt J., Sadjadian P. et al. The management, outcome, and postpartum disease course of 41 pregnancies in 20 women with polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2021;107(1):122–8. <https://doi.org/10.1111/ejh.13627>.
- Robinson S., Bewley S., Hunt B.J. et al. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *Haematologica.* 2005;90:1477–83.
- Griesshammer M., Andreoli A., Schauer S. et al. Outcome of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV). 21st EHA Annual Meeting. *Copenhagen, Denmark*, 2016.
- Gangat N., Joshi M., Shah S. et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. *Am J Hematol.* 2020;95(5):E114–E117. <https://doi.org/10.1002/ajh.25748>.
- Aggarwal N., Chopra S., Suri V. et al. Polycythemia vera and pregnancy: experience of four pregnancies in a single patient. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):393–5. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1446-9>.
- Dahabreh I.J., Jones A.V., Voulgarelis M. et al. No evidence for increased prevalence of JAK2 V617F in women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Haematol.* 2009;144(5):802–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07510.x>.
- Irshad R., Farooq U., Haroon Z., Malik S. Jak 2 mutation in recurrent foetal loss. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(4):608–11.
- Mercier E., Lissalde-Lavigne G., Gris J.C. JAK2 V617F mutation in unexplained loss of first pregnancy. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1984–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc071528>.
- McKerrell T., Park N., Chi J. et al. JAK2 V617F hematopoietic clones are present several years prior to MPN diagnosis and follow different expansion kinetics. *Blood Adv.* 2017;1(14):968–71. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017007047>.
- Michiels J.J., De Raeve H. The PVSG/WHO versus the Rotterdam European clinical, molecular and pathological diagnostic criteria for the classification of myeloproliferative disorders and myeloproliferative neoplasms (MPD/MPN): From Dameshek to Georgii, Vainchenker and Michiels 1950–2018. *Int J Bone Marrow Res.* 2019;2:027–050. <https://doi.org/10.29328/journal.ijbmr.1001004>.

Сведения об авторах:

Надинская Мария Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>. Scopus Author ID: 6507949442. Researcher ID: T-9316-2019.

Кодзоева Хава Багаудиновна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>. Scopus Author ID: 57208035765. Researcher ID: P-6999-2018.

Соколова Манана Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>. Scopus Author ID: 7101745419. Researcher ID: N-4843-2014.

Апресян Сергей Владиславович – д.м.н., профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. Scopus Author ID: 57208050125.

Крыжановская Евгения Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-8266>. Scopus Author ID: 57192997015.

Щукина Анастасия Андреевна – аспирант, лаборатория экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9349-8327>.

Киценко Евгений Александрович – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>. Scopus Author ID: 6602462726.

About the authors:

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>. Scopus Author ID: 6507949442. Researcher ID: T-9316-2019.

Khava B. Kodzoeva – MD, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>. Scopus Author ID: 57208035765. Researcher ID: P-6999-2018.

Manana A. Sokolova – MD, PhD, Senior Researcher, Consultative Hematology Department with a Day Hospital for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>. Scopus Author ID: 7101745419. Researcher ID: N-4843-2014.

Sergey V. Apresyan – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Institute for Postgraduate Medical Education, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia; Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. Scopus Author ID: 57208050125.

Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiation Diagnostics, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-8266>. Scopus Author ID: 57192997015.

Anastasyia A. Shchukina – MD, Postgraduate Student, Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9349-8327>.

Evgeniy A. Kitsenko – MD, Dr Sci Med, Leading Researcher, Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>. Scopus Author ID: 6602462726.