

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была размещена с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19

Н.Р. Гашимова¹, К.Н. Григорьева¹, В.О. Бицадзе¹, Л.Л. Панкратьева^{2,3},
Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова¹, Я.М. Шаммут¹, Е.Ю. Юпатов^{4,5},
В.И. Цибизова⁶, Ж.-К. Гри^{1,7}, Д.В. Блинов^{1,8,9}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 420015 Казань, ул. Бутлерова, д. 36;

⁵ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, Кремлёвская ул., д. 18;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁷Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁸Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁹АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а

Для контактов: Нилуфар Рамиль кызы Гашимова, e-mail: nelya.94@yandex.ru

Резюме

Введение. Коронавирусная инфекция связана с выраженной эндотелиопатией, тромбовоспалением и имунотромбозом. Эти процессы приводят к чрезмерному высвобождению мультимеров фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) из телец Вейбеля–Паладе, что может влиять на активность металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) и ось ADAMTS-13/vWF, изменения которых у небеременных с тяжелым COVID-19 показали наши предыдущие работы.

Цель: изучение клинической роли активации системы гемостаза, в частности, изменений в оси ADAMTS-13/vWF у беременных после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование «случай–контроль», в которое были включены 135 беременных. Пациентки были разделены на 3 группы: в группу 1 вошли 45 женщин с перенесенным COVID-19 во время беременности, в группу 2 – 45 беременных с COVID-19 в острый период болезни, в группу 3 – 45 здоровых беременных. У всех женщин определяли содержание vWF и ADAMTS-13 в плазме крови.

Результаты. Концентрация антигена vWF (vWF:Ag) в острый период болезни у беременных с COVID-19 была значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень ADAMTS-13 у беременных после COVID-19 не отличался от контрольной группы, в то время как концентрация vWF была гораздо выше у 66,7 % (30/45) женщин. Отношение ADAMTS-13/vWF было повышено и достоверно отличалось как у беременных в острый период болезни ($p < 0,001$), так и у беременных после перенесенной инфекции ($p = 0,0002$) от контрольной группы.

Заключение. У беременных с COVID-19 наблюдается выраженная эндотелиопатия, которая сохраняется в течение нескольких месяцев после выздоровления. Отношение ADAMTS-13/vWF определяет функционирование оси, риск микроциркуляторных нарушений и клинических осложнений.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда, vWF

Для цитирования: Гашимова Н.Р., Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Панкратьева Л.Л., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шаммут Я.М., Юпатов Е.Ю., Цибизова В.И., Гри Ж.-К., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):8–17. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.386>.

Clinical significance of assessing ADAMTS-13 and von Willebrand factor level in COVID-19 convalescent pregnant women

Nilufar R. Gashimova¹, Kristina N. Grigoreva¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Liudmila L. Pankratyeva^{2,3}, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova¹, Yana M. Shammur¹, Evgenii Iu. Iupatov^{4,5}, Valentina I. Tsibizova⁶, Jean-Christophe Gris^{1,7}, Dmitry V. Blinov^{1,8,9}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

³Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁴Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Health Ministry of Russian Federation; 36 Butlerova Str., Kazan 420015, Russia;

⁵Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya Str., Kazan 420008, Russia;

⁶Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁷University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁸Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁹Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia

Corresponding author: Nilufar R. Gashimova, e-mail: nelya.94@yandex.ru

Abstract

Introduction. Coronavirus infection is associated with severe endotheliopathy, thromboinflammation and immunothrombosis leading to excessive release of von Willebrand factor (vWF) multimers from Weibel–Palade bodies, which can affect activity of ADAMTS-13 metalloproteinase (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) and the ADAMTS-13/vWF axis previously shown by us to be altered in non-pregnant women with severe COVID-19.

Aim: to study a clinical role of hemostasis activation particularly ADAMTS-13/vWF axis in pregnant women after COVID-19.

Materials and Methods. A prospective case–control study was conducted with pregnant women (n = 135) divided into 3 groups: group 1 included 45 women with prior COVID-19 during pregnancy, group 2 – 45 women in the acute phase of the infection during pregnancy, group 3 – 45 healthy pregnant women. The level of vWF and ADAMTS-13 was assessed in all patients.

Results. The concentration of vWF antigen (vWF:Ag) in the acute period of the disease in pregnant women with COVID-19 was significantly higher compared to the control group (p < 0.001). ADAMTS-13 level in pregnant women after COVID-19 did not differ from that of in control group, while vWF level was significantly higher in 66.7 % (30/45). The ADAMTS-13/vWF ratio was increased and significantly differed both in pregnant patients during the acute period of the disease (p < 0.001) and pregnant women after infection (p = 0.0002) compared with the control group.

Conclusion. Our results show that endotheliopathy was prominently manifested in pregnant women with COVID-19 and persisted for several months after disease. The ADAMTS-13/vWF ratio determines the pathway functioning, the risk of microcirculation disorders and clinical complications.

Keywords: pregnancy, COVID-19, ADAMTS-13, von Willebrand factor, vWF

For citation: Gashimova N.R., Grigoreva K.N., Bitsadze V.O., Pankratyeva L.L., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Shammur Ya.M., Iupatov E.Iu., Tsibizova V.I., Gris J.-C., Blinov D.V., Makatsariya A.D. Clinical significance of assessing ADAMTS-13 and von Willebrand factor level in COVID-19 convalescent pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):8–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.386>.

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

- ▶ Высокая активность антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) – независимый предиктор плохой выживаемости у небеременных пациенток с тяжелой формой COVID-19.
- ▶ В основе патогенеза COVID-19 лежит глубокое повреждение эндотелия.

Что нового дает статья?

- ▶ Высокий уровень vWF:Ag в плазме крови беременной после перенесенного COVID-19 указывает на продолжающуюся эндотелиопатию и активацию эндотелиальных клеток.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В клинической практике большое значение будет иметь определение отношения ADAMTS-13/vWF.

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

- ▶ High activity of von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) is an independent predictor of poor survival in non-pregnant patients with severe COVID-19.
- ▶ The pathogenesis of COVID-19 is based on profound endothelial damage.

What are the new findings?

- ▶ A high level of blood plasma vWF:Ag in pregnant woman after COVID-19 indicates an ongoing endotheliopathy and endothelial cell activation.

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

- ▶ In clinical practice, measuring the ADAMTS-13/vWF ratio will be of great importance.

Введение / Introduction

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) по-прежнему остается глобальной чрезвычайной проблемой в области здравоохранения. Хотя изначально считалось, что болезнь ограничена дыхательными путями, вскоре стало ясно, что это многосистемное заболевание, вызывающее коагулопатию, почечную недостаточность, дисфункцию печени и сердечную недостаточность [1]. Тяжелое течение заболевания чаще встречается у пожилых и у людей с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек [2]. Инфекция SARS-CoV-2 связана с колоссальным количеством тромботических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии [3]. Как правило, тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 наблюдается при сильной воспалительной реакции из-за высвобождения и инфильтрации нейтрофилов в различных органах с образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), повышением в плазме содержания провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящих к цитокиновому шторму, массивному поражению эндотелия, активации макрофагов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток [4, 5]. Одними из основных причин смертности у пациентов с COVID-19 являются тромбовоспалительные сопутствующие заболевания, такие как гиперкоагуляция, тромбозы и дыхательная недостаточность из-за микрососудистого тромбоза легких [6, 7].

У беременных с COVID-19 спектр клинических проявлений широко варьирует от бессимптомных до тяжелых. Действительно, клинические проявления варьируются от легких, как обычная простуда, до тяжелых заболеваний с тромботическими осложнениями [8]. Как известно, инфекция SARS-CoV-2 во время беременности может быть дополнительным триггером тяжелых тромботических осложнений [9],

поскольку беременность уже является физиологическим гиперкоагуляционным состоянием. Патологическими явлениями, лежащими в основе повышенного риска акушерских осложнений, в основном являются цитокиновый шторм, активация циркулирующих клеток, таких как макрофаги, Т-лимфоциты и эндотелиальные клетки. SARS-CoV-2 способствует развитию эндотелиита в различных органах и тканях, приводя к повреждению эндотелия [10] и, в свою очередь, тромботической микроангиопатии (ТМА), которая связана с наиболее угрожающими последствиями инфекции [11]. Важным этиологическим фактором, приводящим к ТМА, является недостаточность металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). ADAMTS-13 принадлежит к семейству пептидазных белков, биологической функцией которой является расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF). Эндотелиальное поражение приводит к чрезмерному высвобождению мультимеров vWF из телец Вейбеля–Паладе, что приводит к потреблению ADAMTS-13; также важно помнить, что NETs способны угнетать активность ADAMTS-13 с последующим повышением концентрации vWF. В свою очередь, избыточное накопление ультравысокомолекулярных мультимеров vWF в комплексе с тромбоцитами может вызывать тромбоз микроциркуляторного русла [12]. В мировой медицинской литературе появляется большое количество публикаций о возможной роли взаимоотношения ADAMTS-13 и vWF при оценке острых состояний, обусловленных COVID-19. В норме баланс между ADAMTS-13 и vWF играет важнейшую роль в поддержании нормальной циркуляции в жизненно важных органах. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что острая активация эндотелиальных клеток и нарушение регуляции нормальной оси ADAMTS-13/vWF играют важную роль в патогенезе лежащего в основе иммунотромбоза COVID-19. В предыдущем нашем

исследовании мы показали, что повышение значений vWF:Ag, снижение концентрации ADAMTS-13, дисбаланс оси ADAMTS-13/vWF достоверно коррелируют с низкой выживаемостью пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией [13].

В недавнем исследовании Н. Fogarty с соавт. продемонстрировали, что уровни vWF:Ag, и фактора VIII (FVIII) в плазме крови остаются значительно повышенными через 3 мес у пациентов, переболевших коронавирусной болезнью, по сравнению со здоровой контрольной группой [14]. На основании этих данных можно предположить роль устойчивой активации эндотелиальных клеток у пациентов после COVID-19. В данном исследовании мы поставили цель изучить изменения в оси ADAMTS-13/vWF у беременных с перенесенной коронавирусной инфекцией, что может быть клинически значимо.

Цель: изучение клинической роли активации системы гемостаза, в частности, изменений в оси ADAMTS-13/vWF у беременных после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проспективное рандомизированное исследование «случай-контроль» с участием 135 беременных проводилось на следующих клинических базах: Родильный дом № 4 при ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, Перинатальный центр ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова Минздрава Республики Татарстан.

Группы обследованных / Patient groups

Пациентки были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли 45 пациенток с перенесенным COVID-19 во время беременности, в группу 2 – 45 беременных с COVID-19 в острый период болезни. Контрольную группу составили 45 здоровых беременных.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст более 18 лет; беременные с установленным диагнозом COVID-19 во время беременности (SARS-CoV-2 положительный ПЦР-тест); одноплодная беременность; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст более 18 лет; одноплодная беременность; физиологическое течение беременности; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет; наличие активного инфекционного и/или воспалительного процесса; подтвержденный положительный анализ на антитела к ВИЧ; маркёры вирусных гепатитов, си-

филиса; женщины, перенесшие ОРВИ, и вакцинированные; признаки тромботического или геморрагического синдрома на момент первого обследования; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Образцы периферической крови пациенток, полученные в день госпитализации до начала лечения, помещали в 3,2 % буферизованный раствор цитрата натрия и центрифугировали в течение 20 мин при 3000 g при комнатной температуре, отбирали плазму и хранили при температуре –80 °С. В полученных пробах определяли содержание антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag), активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac), ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i) с использованием коммерческих наборов тестов TECHNOZYM® (Technoclon Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия). Согласно данным производителя, нормальным референтным диапазоном для ADAMTS-13:Ag считали 0,41–1,41 ЕД/мл, для ADAMTS-13:Ac – 0,4–1,3 МЕ/мл, для ADAMTS-13:i – менее 15 ЕД/мл; для vWF:Ag – 0,5–1,5 МЕ/мл (50–150 %).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 04-22 от 16.02.2022. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были проинформированы о характере исследования и включении результатов обследования в научно-исследовательскую работу. У всех пациенток получено письменное информированное согласие.

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ / Statistical analysis

Полученные данные были систематизированы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США). Статистическая обработка данных была выполнена с помощью программы Jamovi, версия 1.2.5 (The jamovi project, Австралия). Статистический анализ включал в себя расчёт описательных статистик: средней (M), медианы (Me), среднеквадратического отклонения (SD), границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При сравнении количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Для проверки статистической значимости факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ путем расчета точного критерия Фишера, значение которого менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, значение критерия Фишера «р» более 0,05 – об отсутствии различий.

Результаты и обсуждение/ Results and Discussion

Клинико-анамнестические данные и перинатальные исходы обследованных участниц исследования представлены в **таблице 1**.

Обследованные женщины достоверно не различались с точки зрения материнских характеристик. У двух пациенток из группы 1 и трех пациенток из группы 2 зафиксирована артериальная гипертензия, и еще в каждой из этих групп у 2 пациенток была легкая преэклампсия во время беременности. В случаях

с перенесенным COVID-19 ни у одной из пациенток не было признаков плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Большинство беременных из группы 1 (75,5 %; 34/45) перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме, 7/45 (15,6 %) – в средней и только 4/45 (8,9 %) – в тяжелой форме, что достоверно не отличалось от группы 2. Пациентки со средним и тяжелым течением COVID-19 были госпитализированы в инфекционный стационар для лечения и наблюдения. Тяжелые случаи COVID-19 не были критическими. Низкомолекулярный гепарин в острой

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика и перинатальные исходы.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics and perinatal outcomes.

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 45	Группа 2 Group 2 n = 45	Контрольная группа Control group n = 45
Возраст, лет, M Age, years, M Min–max	28,0 19–40	27,7 18–38	27,0 19–38
Индекс массы тела до беременности, кг/м ² , M Body mass index before pregnancy, kg/m ² , M	25,3	25,8	24,5
Группа крови, n (%): Blood group, n (%):			
• группа крови O / blood group O	14 (31,2)	14 (31,2)	13 (28,9)
• группа крови A / blood group A	19 (42,2)	20 (44,4)	17 (37,8)
• группа крови B / blood group B	10 (22,2)	9 (20,0)	11 (24,4)
• группа крови AB / blood group AB	2 (4,4)	2 (4,4)	4 (8,9)
Предыдущие беременности, n (%): Previous pregnancies, n (%):			
• нерожавшие / nullipara	28 (62,2)	20 (44,4)	23 (51,1)
• своевременные роды / term delivery	25 (55,6)	34 (75,5)	29 (64,4)
• преждевременные роды / preterm delivery	0	3 (6,7)	0
• потери беременности / pregnancy losses	7 (15,6)	21 (46,7)	6 (13,3)
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	2 (4,4)	3 (6,7)	0
Преэклампсия, n (%) Preeclampsia, n (%)	2 (4,4)	2 (4,4)	0
Перинатальные исходы, n (%): Perinatal outcomes, n (%):			
• преждевременное излитие околоплодных вод / premature rupture of membranes	8 (17,8)	9 (20,0)	7 (15,6)
• преждевременные роды / preterm delivery	0	11 (24,4)	0
• преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / premature detachment of normally located placenta	0	2 (4,4)	0
• роды через естественные родовые пути / natural delivery	41 (91,1)	27 (60,0)	44 (97,8)
• роды путем операции кесарева сечения / caesarean section delivery	4 (8,9)	18 (40,0)	1 (2,2)
• оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов / Apgar score of less than 7 at 5 minutes	0	3 (6,7)	0
Степень тяжести COVID-19, n (%): COVID-19 severity, n (%):			
• легкая / mild	34 (75,5)	37 (82,2)	0
• средняя / moderate	7 (15,6)	6 (13,3)	0
• тяжелая / severe	4 (8,9)	2 (4,4)	0
Триместр беременности (+ COVID-19), n (%): Pregnancy trimester (+ COVID-19), n (%):			
• I триместр / I trimester	6 (13,3)	5 (11,2)	0
• II триместр / II trimester	19 (42,2)	11 (24,4)	0
• III триместр / III trimester	20 (44,4)	29 (64,4)	0

фазе инфицирования получали 17 (37,7 %) пациенток из группы 1 и 12 (26,6 %) пациенток из группы 2. Среди обследованных беременных не наблюдалось случаев перинатальной смертности; потери беременности в анамнезе имели 13,3 % (6/45) пациенток из группы 1, 46,6 % (21/45) из группы 2 и 15,6 % (7/45) из группы 3. Из анамнеза госпитализированных пациенток было выяснено, что на долю преждевременных родов приходилось 6,7 % (3/45) наблюдений из группы 2. В целом, роды через естественные родовые пути произошли у большинства женщин (91,1 %; 41/45) из группы 1 и группы 2 (60,0 %; 27/45). Преждевременные роды наблюдались только в группе 2 и составили 24,4 % (11/45).

В **таблице 2** представлены результаты лабораторных показателей обследованных участниц исследования.

У обследованных женщин были выявлены значимые различия в содержании vWF:Ag между пациентками в острый период болезни (группа 2) и контрольной группой ($p < 0,001$), а также между беременными в постковидном состоянии (группа 1) и контрольной группой ($p < 0,001$). Были очевидны заметные межиндивидуальные различия в содержании vWF:Ag, которое варьировало от 1,063 до 6,074 МЕ/мл у реконвалесцентов. Соответственно, уровень vWF:Ag в плазме выше верхней границы нашего локального референтного диапазона нормы (0,5–1,5 МЕ/мл) наблюдали у 66,7 % (30/45) пациенток с перенесенным COVID-19 (группа 1), при этом средний уровень vWF:Ag в этой группе составлял 2,38 МЕ/мл, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где только у 40,0 % (18/45) беременных он был выше, составляя в среднем 1,382 МЕ/мл (**рис. 1**). Таким образом, высокий уровень vWF:Ag в плазме крови беременной после перенесенной коронавирусной инфекции указывает на продолжающуюся эндотелиопатию и активацию эндотелиальных клеток.

Значимых различий при оценке ADAMTS-13:Ac среди пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией (группа 1) и контрольной группой, а также среди пациенток с COVID-19 в острый период (группа 2) и контрольной группой выявлено не было.

При оценке концентрации ADAMTS-13:i были выявлены значимые различия при сравнении групп 1 и 2 с контрольной (**рис. 2**): у здоровых беременных (группа 3) содержание ADAMTS-13:i составило $3,144 \pm 2,657$ ЕД/мл, что существенно ниже, чем в группе 2 – $7,3920 \pm 5,817$ ЕД/мл ($p < 0,001$) и в группе 1 – $5,619 \pm 3,227$ ЕД/мл ($p = 0,0002$).

Существенные различия были обнаружены в содержании ADAMTS-13:Ag между беременными в острый период болезни (группа 2) и здоровыми беременными ($p < 0,001$); значимой статистической разницы не было установлено при сравнении постковидных (группа 1) и здоровых беременных (**рис. 3**).

Более чем у половины (55,6 %; 25/45) беременных в острый период COVID-19 (группа 2) наблюдали рост концентрации vWF:Ag с одновременным снижением уровня ADAMTS-13, что скорее всего явилось результатом вторичного потребления металлопротеиназы ADAMTS-13. А отношение vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag значительно выше, чем у здоровых пациенток ($p < 0,001$), демонстрирует нарушение в оси vWF/ADAMTS-13 и системе регуляции нормальной микроциркуляции.

В постковидном состоянии (группа 1) только в 6,7 % (3/45) случаев определено повышение значений vWF:Ag с одновременным снижением содержания ADAMTS-13, следовательно, ADAMTS-13 не потребляется в таком количестве, как в острый период болезни. Таким образом, регуляторная функция оси vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag остается неповрежденной в достоверно большем количестве процентов пациенток (**рис. 4**).

В острой фазе COVID-19 заболевание носит гипервоспалительный и протромботический характер

Таблица 2. Результаты изученных лабораторных показателей.

Table 2. Laboratory parameter assessment.

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 45	Группа 2 Group 2 n = 45	Контрольная группа Control group n = 45	p
vWF:Ag, ME/мл vWF:Ag, IU/ml	2,38 ± 1,18	2,43 ± 0,586	1,382 ± 0,465	< 0,001* < 0,001**
ADAMTS-13:Ac, ME/мл ADAMTS-13:Ac, IU/ml	0,692 ± 0,188	0,541 ± 0,171	0,588 ± 0,251	0,029* 0,478**
ADAMTS-13:Ag, ЕД/мл ADAMTS-13:Ag, U/ml	0,843 ± 0,319	0,378 ± 0,149	0,807 ± 0,159	0,550* < 0,001**
ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag	0,352 ± 0,194	0,237 ± 0,097	0,53 ± 0,458	0,031* < 0,001**
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,437 ± 0,268	0,163 ± 0,072	0,708 ± 0,507	< 0,001* < 0,001**
vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag	3,8676 ± 4,505	7,472 ± 3,638	1,794 ± 0,784	0,0002* < 0,001**

Примечание: *значимость различий между группой 1 и контрольной группой; **значимость различий между группой 2 и контрольной группой.

Note: *significance of differences between group 1 and control group; **significance of differences between group 2 and control group.

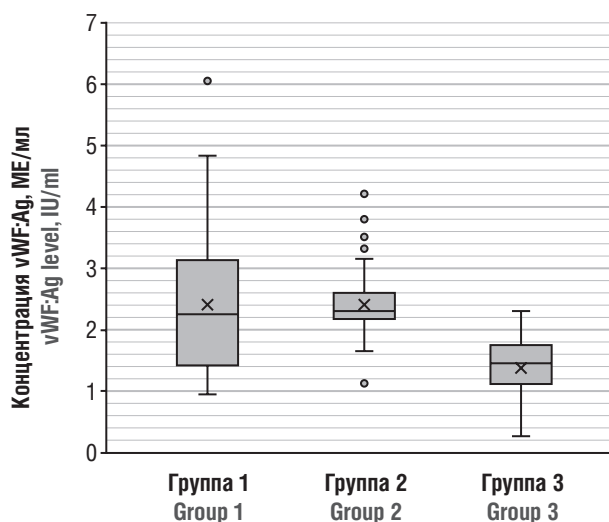


Рисунок 1. Концентрация антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) у беременных пациенток после перенесенного COVID-19 (группа 1), в острый период COVID-19 (группа 2) и у здоровых беременных (группа 3).

Figure 1. von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) level in post-COVID-19 pregnant patients (Group 1), acute COVID-19 (Group 2), and healthy pregnant women (Group 3).

и поэтому негативно влияет на уровень нескольких тромбовоспалительных маркеров, что приводит к эндотелиопатии и повышает восприимчивость к тромботическим и микрососудистым нарушениям (в том числе микротромбозам и TMA) [15]. Поэтому неудивительно, что ось ADAMTS-13/vWF может участвовать в TMA и цитокиновом шторме, наблюдаемых во время COVID-19 вне беременности. У взрослых неберемен-

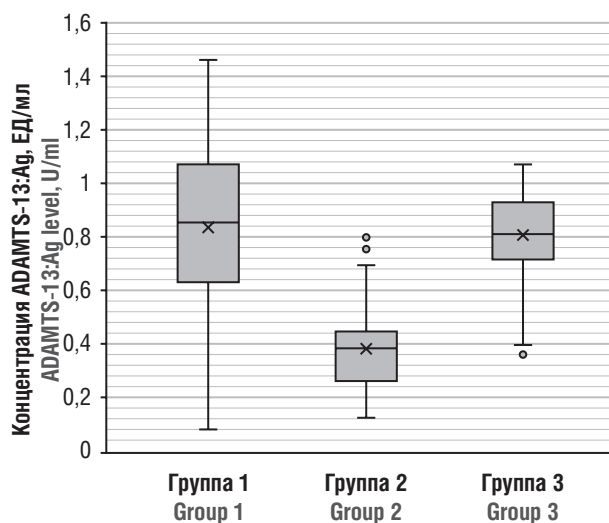


Рисунок 3. Концентрация антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) у беременных пациенток после перенесенного COVID-19 (группа 1), в острый период COVID-19 (группа 2) и у здоровых беременных (группа 3).

Figure 3. ADAMTS-13 antigen (ADAMTS-13:Ag) level in post-COVID-19 pregnant patients (Group 1), acute COVID-19 (Group 2), and healthy pregnant women (Group 3).

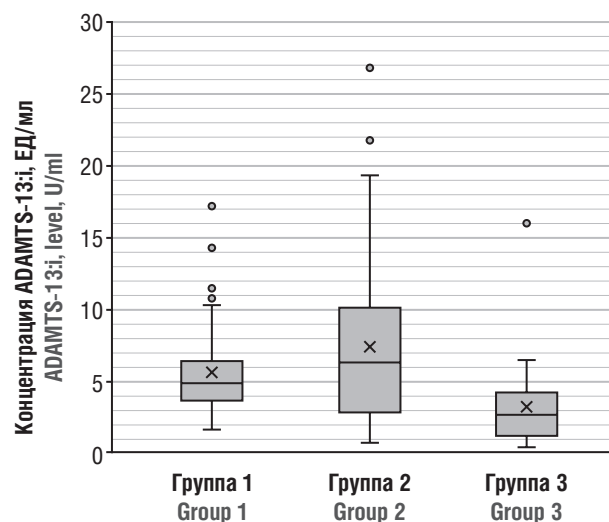


Рисунок 2. Концентрация ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i) у беременных пациенток после коронавирусной инфекции (группа 1), в острый период болезни (группа 2) и здоровых беременных (группа 3).

Figure 2. ADAMTS-13 inhibitor (ADAMTS-13:i) level in post-COVID-19 pregnant patients (Group 1), period COVID-19 (Group 2), and healthy pregnant women (Group 3).

ных, чем больше нарушена ось ADAMTS-13/vWF, тем тяжелее заболевание [13]. В данном исследовании большинство беременных с инфекцией SARS-CoV-2 имели легкую форму заболевания, но что касается исходов для плода и матери, мы обнаружили значительно более высокую распространенность преждевременных родов в острый период COVID-19 (24,4 %). Заслуживает внимания точка зрения E. Grandone с соавт.,

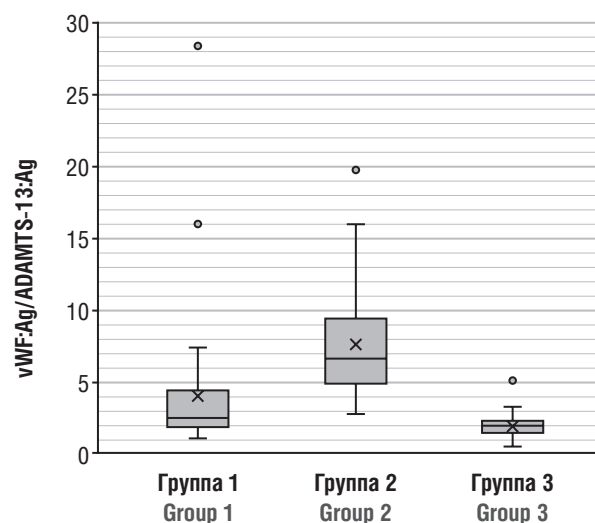


Рисунок 4. Ось vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag у беременных пациенток после перенесенного COVID-19 (группа 1), в острый период COVID-19 (группа 2) и у здоровых беременных (группа 3).

Figure 4. vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag axis in post-COVID-19 pregnant patients (Group 1), acute COVID-19 (Group 2), and healthy pregnant women (Group 3).

что одним из важнейших факторов преждевременных родов у женщин с COVID-19 является эндотелиопатия и дисбаланс vWF и ADAMTS-13, что может способствовать многоорганному тромбозу с клинической картиной ТМА [16]. Мы считаем крайне важным дальнейшее исследование в этой области для подтверждения роли эндотелиопатии и других скрытых нарушений гемостаза в возникновении осложнений беременности.

Заключение / Conclusion

Наши данные дают новое представление о природе устойчивой эндотелиопатии и дисбаланса оси ADAMTS-13/vWF у беременных после перенесенного COVID-19. Именно отношение ADAMTS-13/vWF опре-

деляет функционирование оси, риск микроциркуляторных нарушений и клинических осложнений. Таким образом, в клинической практике большое значение имеет определение отношения ADAMTS-13/vWF. В соответствии с ключевой ролью иммунотромбоза при остром COVID-19, наши результаты подтверждают гипотезу о том, что сохраняется стойкая эндотелиопатия и дисфункция гемостаза после COVID-19 во время беременности, что клинически значимо для ведения данных пациенток. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с более длительным последующим наблюдением для подтверждения этих данных. Если полученные нами данные подтвердятся, то это может открыть новые возможности в терапии постковидных состояний.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 25.12.2022. В доработанном виде: 27.01.2023.	Received: 25.12.2022. Revision received: 27.01.2023.
Принята к печати: 30.01.2023. Опубликовано: 28.02.2023.	Accepted: 30.01.2023. Published: 28.02.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Ограничения	Restrictions
Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с более длительным последующим наблюдением.	Further studies are required with larger patient samples and longer follow-up.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 04-22 от 16.02.2022.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, protocol № 04-22 dated of February 16, 2022.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик nelya.94@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox nelya.94@yandex.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):846–7. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
- Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О., Панкратьева Л.Л. и др. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(6):692–705. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372>.
- Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х. и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):75–85. <https://doi.org/10.15690/vramn1395>.
- Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical

- pre-COVID19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54–56.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>.
- Ribes A., Vardon-Boues F., Mémier V. et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul.* 2020;77:100735. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100735>.
 - Cardona-Pérez J.A., Villegas-Mota I., Helguera-Repetto A.C. et al. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>.
 - Martinelli I., Ferrazzi E., Ciavarella A. et al. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:36–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.022>.
 - Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
 - Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O. et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. *J Matern Neonatal Med.* 2022;35(13):2536–44. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786811>.
 - Tiscia G., Favuzzi G., De Laurenzo A. et al. The prognostic value of adamts-13 and von willebrand factor in covid-19 patients: prospective evaluation by care setting. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1648. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091648>.
 - Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Гри Ж. и др. Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS-13/vWF у больных тяжелой формой COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022;16(3):228–243. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.
 - Fogarty H., Townsend L., Morrin H. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546–53. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
 - Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319–29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>.
 - Grandone E., Vimercati A., Sorrentino F. et al. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04405-8>.

References:

- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846–7. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
- Gashimova N.R., Bitsadze V.O., Pankratyeva L.L. et al. Dysregulated platelet function in COVID-19 patients. [Disregulyaciya funkci trombocitov u bol'nyh COVID-19]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(6):692–705. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372>.
- Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Khizroeva J.Kh. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammation. [Vnekletochnye lovushki nejtrofilov (NETs) v patogeneze tromboza i trombovospalitel'nyh zabolevanij]. *Vestnik RAMN.* 2021;76(1):75–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1395>.
- Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54–56.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>.
- Ribes A., Vardon-Boues F., Mémier V. et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul.* 2020;77:100735. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100735>.
- Cardona-Pérez J.A., Villegas-Mota I., Helguera-Repetto A.C. et al. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>.
- Martinelli I., Ferrazzi E., Ciavarella A. et al. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:36–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.022>.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O. et al. Thrombotic microangiopathy, DIC-syndrome and COVID-19: link with pregnancy prothrombotic state. *J Matern Neonatal Med.* 2022;35(13):2536–44. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786811>.
- Tiscia G., Favuzzi G., De Laurenzo A. et al. The prognostic value of adamts-13 and von willebrand factor in covid-19 patients: prospective evaluation by care setting. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1648. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091648>.
- Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Gris J.-C. et al. Pathogenetic and prognostic significance of inflammation and altered ADAMTS-13/vWF axis in patients with severe COVID-19. [Patogeneticheskoe i prognosticheskoe znachenie vospaleniya i narushenij v osi ADAMTS-13/vWF u bol'nyh tyazhelej formoj COVID-19]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(3):228–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.
- Fogarty H., Townsend L., Morrin H. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546–53. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
- Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319–29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>.
- Grandone E., Vimercati A., Sorrentino F. et al. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04405-8>.

Сведения об авторах:

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: nelya.94@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Григорьева Кристина Николаевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. ResearcherID: F-8409-2017.

Панкратьева Людмила Леонидовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; врач-неонатолог, врач-гематолог, руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

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

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Шаммут Яна Мархафовна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8764-4727>.

Юпатов Евгений Юрьевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия; доцент кафедры хирургии и последипломного образования Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>. Scopus Author ID: 57201192778.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, Университет Монпелье, Монпелье, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газаза», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Nilufar R. Gashimova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: nelya.94@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Kristina N. Grigoreva – MD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Liudmila L. Pankratyeva – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Professor, Department of Pediatrics and Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; Neonatologist, Hematologist, Head of the Clinical Research Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>.

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

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Yana M. Shammut – Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8764-4727>.

Evgenii Iu. Iupatov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia; Associate Professor, Department of Surgery and Postgraduate Education, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>. Scopus Author ID: 57201192778.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Assistant, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.