АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. 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. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA)

Николаева М.Г.¹, Момот А.П.², Зайнулина М.С.^{3,4}, Момот К.А.⁵, Ясафова Н.Н.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

² Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 656045, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

⁴ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева»
Россия, 192014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 5

⁵ КГБУЗ «Краевая клиническая больница»
Россия, 656045, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Резюме

Цель исследования: определить эффективность гепаринопрофилактики осложнений беременности у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом – резистентность к активированному протеину С (АПС-резистентность) по $HO \leq 0,49$ мутации фактора V Лейден (генотип GA). **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование 141 беременной из числа носительниц мутации FVL(1691)GA с АПС-резистентностью $\leq 0,49$, определенной при сроке 7-8 недель. Из них в основную группу вошли 70 пациенток (средний возраст – $30,2 \pm 4,7$ лет), которым при определении АПС-резистентности $\leq 0,49$ со срока беременности 7-8 недель проводили курсы гепаринопрофилактики низкомолекулярным гепарином (НМГ) в повышенных профилактических дозах в течение 14 дней. Группу сравнения составила 71 беременная (средний возраст – $30,3 \pm 3,9$) без антенатальной профилактики НМГ. **Результаты.** Назначение курсов гепаринопрофилактики в повышенных профилактических дозах со срока беременности 7-8 недель у носительниц мутации FVL(1691)GA с выраженной АПС-резистентностью позволила уменьшить абсолютный риск (ARR) преэклампсии на 29,5% (ARR: 29,5; $p = 0,0003$; NTT: 3,4; 95% CI: 2,35-6,12), задержки роста плода на 23,8% (ARR: 23,8; $p = 0,0016$; NTT: 4,2; 95% CI: 2,8-8,7) и индуцированных преждевременных родов на 12,6% (ARR: 12,6; $p = 0,0242$; NTT: 5,8; 95% CI: 3,7-14,1). **Заключение.** У пациенток с проявленным субклиническим (лабораторно) фенотипом (АПС-резистентность по $HO \leq 0,49$) при носительстве мутации FVL(1691)GA со срока беременности 7-8 недель показано назначение НМГ в профилактических дозах на протяжении 14 дней. В случае необходимости (при значении $HO \leq 0,49$) целесообразно проведение повторных курсов гепаринопрофилактики в сроки беременности 18-19 и 27-28 недель.

Ключевые слова

Мутация фактора V Лейден, генотип FVL(1691)GA, АПС-резистентность, генерация тромбина, гепаринопрофилактика.

Статья поступила: 09.04.2018 г.; в доработанном виде: 04.05.2018 г.; принята к печати: 22.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Николаева М.Г., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Ясафова Н.Н. Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (2): 21-31. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.021-031.

Heparin prophylaxis of gestational complications in women with Factor V Leiden mutation (GA genotype)

Nikolaeva M.G.¹, Momot A.P.², Zainulina M.S.^{3,4}, Momot K.A.⁵, Yasafova N.N.⁵

¹ Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
40, pr. Lenina, Barnaul, 656038, Russia

² Altay Branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation
1, ul. Lyapidevskogo, Barnaul, 656045, Russia

³ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
6/8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia

⁴ Maternity Hospital № 6 named after professor V.F. Snegirev
5, ul. Mayakovskogo, Saint Petersburg, 192014, Russia

⁵ Altai Regional Clinical Hospital
1, ul. Lyapidevskogo, Barnaul, 656045, Russia

Summary

*The aim of the study was to determine the efficacy of heparin prophylaxis in preventing pregnancy complications in patients with the manifested laboratory phenotype – resistance to activated protein C (APC-resistance with $NR \leq 0.49$) Factor V Leiden mutation (GA genotype). **Materials and methods.** A single-center, randomized, controlled trial of 141 pregnant women – carriers of the FVL(1691)GA mutation with $APC\text{-resistance} \leq 0.49$ was determined at a gestation age of 7-8 weeks. Of these, 70 patients were included in the main group (mean age 30.2 ± 4.7 years); after the confirmation of the APC-resistance at 7-8 weeks of gestation, these women received a 14 day low-molecular-weight heparin (LMWH) course at elevated prophylactic doses. The comparison group (71 pregnant women of 30.3 ± 3.9 years old) received no LMWH. **Results.** The heparin prophylaxis (started from 7-8 weeks of gestation) at elevated doses in carriers of the FVL(1691)GA mutation with pronounced APC-resistance reduced the absolute risk (ARR) of pre-eclampsia by 29.5% (ARR: 29.5; $p = 0.0003$; NTT: 3.4; 95% CI: 2.35-6.12), the risk of fetal growth retardation by 23.8% (ARR: 23.8; $p = 0.0016$; NTT: 4.2; 95% CI: 2.8-8.7) and the risk of induced premature birth by 12.6% (ARR: 12.6; $p = 0.0242$; NTT: 5.8; 95% CI: 3.7-14.1). **Conclusion.** The administration of LMWH at prophylactic doses for 14 days is indicated in patients with a manifested subclinical (laboratory) phenotype (APC-resistance with $NR \leq 0.49$) of the FVL(1691)GA mutation starting from the gestation period of 7-8 weeks. If necessary (with a value of $NR \leq 0.49$), it is advisable to repeat the courses of heparin prophylaxis at 18-19 and 27-28 weeks of pregnancy.*

Key words

Factor V Leiden mutation, FVL(1691)GA genotype, APC-resistance, thrombin generation, heparin prophylaxis.

Received: 09.04.2018; **in the revised form:** 04.05.2018; **accepted:** 22.06.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Nikolaeva M.G., Momot A.P., Zainulina M.S., Momot K.A., Yasafova N.N. Heparin prophylaxis of gestational complications in women with Factor V (GA genotype). *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (2): 21-31. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.021-031.

Corresponding author

Address: 40, pr. Lenina, Barnaul, 656038, Russia.

E-mail: nikolmg@yandex.ru (Nikolaeva M.G.).

Введение

В структуре причин перинатальной и материнской заболеваемости/смертности преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) занимают, как известно, основные позиции [1-2]. При этом отсутствие единых подходов прогнозирования и сложность ранней диагностики указанных плацента-опосредованных состояний не позволяет разработать единый алгоритм профилактических мероприятий с учетом основных звеньев этиопатогенеза. Одним из доказанных факторов риска нарушения становления плаценты является носительство генетических тромбофилий, в частности, мутация фактора V Лейден (FVL) [2-5]. Лейденовская мутация представляет собой дефект гена, кодирующего проакцелерин (фактор V), при этом в 1691 положении происходит замена нуклеотида гуанина (G) на аденин (A). Последующее изменение биохимических свойств проакцелерина приводит к тому, что FVa становится нечувствительным или резистентным к активированному протеину C (АПС), что ведет к АПС-резистентности и повышению коагуляционного потенциала крови [6-9]. Формирующийся дисбаланс может приводить к нарушению процесса инвазии и плацентации, что в дальнейшем клинически способно реализоваться плацента-опосредованными осложнениями [10-12]. Согласно заключению международных экспертов, при носительстве FVL(1691)GA риск развития ПЭ увеличивается в 2,19, ЗРП – в 2,68 раза, ПОНРП – в 4,7 раза [13-14].

В мировой практике использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) неоднократно рассматривалось в качестве профилактики ПЭ и ЗРП в группах высокого риска развития гестационных осложнений. Акцент был сделан не на антикоагулянтные свойства, а на дополнительные эффекты гепаринов в период развития трофобласта [15-17]. По данным ряда авторов, НМГ оказывают цитопротекторное действие, регулируя пролиферацию, инвазию и дифференцировку трофобласта, повышают секрецию хорионического гонадотропина [18]. Результаты исследований по гепаринопрофилактике гестационных осложнений достаточно противоречивы [19-25], что возможно обусловлено неоднородными критериями включения и недостаточной стратификацией пациенток в группы риска с учетом индивидуальных особенностей, технологией использования НМГ.

В соответствии с опубликованными ранее данными, полученными по результатам исследования 500 беременных – носительниц тромбофилического генотипа FVL(1691)GA, выраженность АПС-резистентности по нормализованному отношению (НО) $\leq 0,49$ рассматривается при данной мутации в качестве определяющего фактора риска развития ПЭ (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,839; $p < 0,0001$) и ЗРП (AUC – 0,867; $p < 0,0001$) с наибольшей прогностической точностью теста, проводимого при сроке беременности 7-8 недель [26]. Мы не нашли исследований, направленных на

изучение эффективности назначения НМГ с целью профилактики плацента-опосредованных осложнений при носительстве мутации FVL(1691)GA, что и явилось предпосылкой для проведения настоящей работы.

Цель исследования: установить эффективность гепаринопрофилактики осложнений беременности у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) мутации FVL(1691)GA.

Материалы и методы

Для достижения цели на клинических базах ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ с 2015 по 2017 г. проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование 141 беременной с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) мутации FVL(1691)GA при сроке беременности 7-8 недель. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в исследование: носительство мутации FVL(1691)GA с лабораторным фенотипом АПС-резистентность $\leq 0,49$; одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле; срок беременности 7-8 недель.

Критерии исключения из исследования: генотип FVL(1691)GG/AA; беременность как результат вспомогательных репродуктивных технологий; аномалии развития половых органов; многоплодие; декомпенсация экстрагенитальной патологии; антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные заболевания; хромосомные aberrации в супружеской паре.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ (протокол № 6 от 28.04.2015).

Всего за период 2015-2017 гг. была отобрана 161 пациентка, соответствующая критериям включения. Все пациентки относились к промежуточному риску развития венозных тромбоэмболических осложнений и не нуждались в проведении антенатальной тромбопрофилактики [27]. На этапе формирования групп 20 пациенток выбыло из дальнейшего наблюдения (рис. 1). В результате рандомизирована 141 пациентка: в основную группу вошли 70 пациенток (средний возраст – $30,2 \pm 4,7$ лет), которым со срока беременности 7-8 недель проводили гепаринопрофилактику; группу сравнения составила 71 беременная (средний возраст – $30,3 \pm 3,9$ лет) без антенатальной профилактики НМГ. Рандомизацию осуществляли простым блоковым методом [28].

Наряду со стандартными методами обследования, регламентированными Приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"», всем пациенткам проводили динамическое исследование АПС-резистентности и оценку образования тромбина в тесте генерации тромбина (калиброванная тромбография по Н. Hemker [29]) в 8 точках, учитывающие волны инва-

Рисунок 1. Дизайн исследования по определению эффективности гепаринопрофилактики гестационных осложнений у носительниц мутации FVL(1691)GA с выраженной АПС-резистентностью (нормализованное отношение $\leq 0,49$).

Figure 1. Design of the study on the efficacy of heparin prophylaxis of gestational complications in carriers of the FVL(1691)GA mutation with severe APC-resistance (normalized ratio ≤ 0.49).

зии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности: 7-8 недель, 12-13 недель, 18-19 недель, 22-23 недели, 27-28 недель, 32-33 недели, 36-37 недель и 2-3 сутки после родоразрешения. АПС-резистентность определяли с помощью набора реагентов «Фактор V-PC-тест» (Технология-Стандарт, Россия). Для исследования генерации тромбина использовали планшетный флуориметр Fluoroskan Ascent ThermoFisher SCIENTIFIC (Финляндия) и активаторы – тканевой фактор (5,0 пМ) и фосфолипиды (4 мкМ).

Алгоритм гепаринопрофилактики. Надропарин кальция одобрен к применению у беременных и внесен в клинический протокол «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009) [27]. При показателе АПС-резистентности $\leq 0,49$, определенном при сроке беременности 7-8 недель, пациенткам основной группы назначали

надропарин кальция по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) 2 раза в день на протяжении 14 дней. При сохраняющейся выраженности АПС-резистентности при сроках беременности 18–19 и 27–28 недель проводили повторные курсы гепаринопрофилактики.

Необходимо отметить, что в обеих группах пациентки высокого риска развития ПЭ – 52,9% (37 из 70) в основной группе и 42,1% (32 из 71) в группе сравнения ($p > 0,05$) получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг в сутки) согласно положениям клинического протокола [30].

Конечными точками, определяющими эффективность назначения НМГ, определены: число эпизодов ПЭ, ЗРП, ПОНРП и индуцированных преждевременных родов (ПР).

ПЭ определяли согласно критериям международного консенсуса: у женщин с предгравидарной гипотензией – как повышение уровня систолического артериального давления (САД) на 30 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным (артериальное давление в I триместре беременности); у пациенток с предгравидарной нормотензией – как повышение САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., сопровождавшееся протеинурией (любая протеинурия, зафиксированная в разовой порции мочи или суточная потеря белка 0,3 г/л и более) [31]. ЗРП определяли при отставании окружности живота плода и/или его массы тела на 10% для данного срока гестации и/или при отставании на 2 недели и более морфологического возраста зрелости [32]. Индуцированными ПР являлись роды при сроке беременности от 22⁴⁰ до 36⁴⁶ недель, проведенные в

связи с критическим состоянием матери (нарастание тяжести соматических заболеваний, осложнения беременности) и/или плода (прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода) [33].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Оценку нормальности распределения анализируемых данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilks W-test). Лабораторные параметры представлены в виде выборочной медианы (Me), 95% доверительного интервала (95% CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов (U-тест Манна-Уитни). Основные критерии оценки эффективности терапии определены как абсолютный риск в основной группе (EER) и группе сравнения (CER), относительный риск (RR), снижение абсолютного риска (ARR) и относительного риска (RRR), число больных необходимых лечить (NNT), 95% CI для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования изучена клиническая характеристика пациенток по традиционно рассматриваемым факторам риска развития плацентопосредованных состояний. В итоге показано, что сравниваемые группы были репрезентативны по возрасту, тромботическому и репродуктивному анамнезу, соматической патологии (табл. 1).

Таблица 1. Соматический и репродуктивный анамнез обследованных пациенток при носительстве мутации FVL(1691)GA.

Table 1. Somatic and reproductive history of patients – carriers of the FVL(1691)GA mutation.

Соматический и репродуктивный анамнез групп сравнения	НМГ «+» (n = 70)		НМГ «-» (n = 71)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гипертензивная болезнь сердца	20	28,6	17	23,9	0,624
Варикозная болезнь нижних конечностей	34	48,6	31	43,7	0,584
Избыточная масса тела (ИМТ > 25)	29	41,4	28	39,4	0,241
Возраст > 35 лет	10	14,3	16	22,5	0,091
Отягощенный семейный тромботический анамнез	20	28,6	18	25,4	0,118
Три и более репродуктивные потери в анамнезе	12	17,1	9	12,7	0,742
Антенатальные потери в анамнезе	7	10,0	5	7,0	0,626
Преэклампсия в анамнезе	17	24,3	15	21,1	0,447
ЗРП в анамнезе	15	21,4	13	18,3	0,464
Преждевременная отслойка плаценты	3	4,3	5	7,0	0,701
Кровомазание в I триместре, требующее госпитализации	12	17,1	11	15,5	0,265

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НМГ «+» – пациентки, получавшие гепаринопрофилактику; НМГ «-» – пациентки без гепаринопрофилактики.

Note: BMI – body mass index; НМГ «+» – patients who received heparin prophylaxis; НМГ «-» – patients without heparin prophylaxis.

Установлено, что гепаринопрофилактика в основной группе способствовала уменьшению числа случаев ПЭ на 29,5% ($p = 0,0003$), ЗРП – на 23,8% ($p = 0,0016$), индуцированных ПР – на 12,6% ($p = 0,0242$) и ПОНРП – на 5,6% ($p = 0,1405$) (табл. 2).

Для конечных точек с уровнем значимости различий $p < 0,05$ по числу благоприятных и неблагоприятных исходов беременности на фоне гепаринопрофилактики в соответствии с принятой практикой были рассчитаны показатели, определяющие степень эффективности лекарственного вмешательства (табл. 3).

В основной группе женщин имелось статистически значимое снижение ARR развития ПЭ ($p = 0,0003$), ЗРП ($p = 0,0016$) и индуцированных ПР ($p = 0,0242$). В частности, беременность закончилась индуцирован-

ными ПР в основной группе у 2 пациенток (2,9% от 70), в том числе по 1 случаю ПОНРП (33 недели) и антенатальной гибели плода (32 недели). В группе сравнения индуцированные ПР состоялись у 11 (15,5% от 71) беременных в сроки 24-34 недели, в том числе в 3 случаях по поводу тяжелой ПЭ, в 3 – по поводу ПОНРП; 3 пациентки родоразрешены досрочно в связи с угрожающей внутриутробной асфиксией плода, и у 2 пациенток ПР были обусловлены антенатальной гибелью плода.

Наряду с клиническими результатами применения НМГ с целью профилактики гестационных осложнений при носительстве мутации FVL(1691)GA были проанализированы данные лабораторных исследований, характеризующих состояние гемокоагуляции, в

Таблица 2. Акушерские и перинатальные исходы обследованных пациенток в зависимости от проведения гепаринопрофилактики при носительстве мутации FVL(1691)GA.

Table 2. Obstetrical and perinatal outcomes in women – carriers of FVL(1691)GA mutation who received or not received heparin prophylaxis.

Исходы беременности	НМГ «+» (n = 70)		НМГ «-» (n = 71)		Статистические показатели		
	Абс.	%	Абс.	%	p	RR	95% CI
Всего беременностей	70		71				
РП до 12 недель	0	0,0	12	16,9	0,0253	0,04	0,002-0,67
ПЭ всего	6	8,6	27	38,0	0,001	0,23	0,1-0,51
– в том числе ПЭ тяжелая	0	0,0	6	8,5	0,0802	0,08	0,04-1,35
ЗРП	5	7,1	22	31,0	0,001	0,23	0,1-0,57
ПР индуцированные	2	2,9	14	15,5	0,001	0,18	0,04-0,8
ПОНРП	1	1,4	5	7,0	0,1405	0,2	0,02-1,69
Перинатальные потери	1	1,4	3	4,2	0,3425	0,33	0,04-3,17
В том числе:							
– антенатальная гибель плода	1	1,4	2	2,8	0,5757	0,5	0,05-5,5
– интранатальная гибель плода	0	0,0	1	1,4	0,5043	0,33	0,01-8,2

Примечание: НМГ «+» – пациентки, получавшие гепаринопрофилактику; НМГ «-» – пациентки без гепаринопрофилактики.

Note: НМГ «+» – patients who received heparin prophylaxis; НМГ «-» – patients without heparin prophylaxis.

Таблица 3. Показатели, отражающие эффективность гепаринопрофилактики у обследованных пациенток при носительстве мутации FVL(1691)GA и показателе АПС-резистентности $\leq 0,49$.

Table 3. Efficacy of heparin prophylaxis in women – carriers of the FVL(1691)GA mutation with the APC-resistance index ≤ 0.49 .

Исходы беременности	НМГ «+» (n = 70)		НМГ «-» (n = 71)		Статистические показатели			
	Абс.	EER (%)	Абс.	CER (%)	RRR (%)	ARR (%)	NTT	95% CI для NTT
Всего беременностей	70		71					
РП до 12 недель	0	0,0	12	16,9	100	16,9	5,9	3,9-13,0
ПЭ всего	6	8,6	27	38,0	77,5	29,5	3,4	2,35-6,12
ЗРП	5	7,1	22	31,0	76,9	23,8	4,2	2,8-8,7
ПР индуцированные	2	2,9	11	15,5	81,6	12,6	5,8	3,7-14,1

Рисунок 2. Динамика медианы показателя АПС-резистентности в зависимости от гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц мутации FVL(1961)GA.

Примечание: ■—■ — пациентки, получающие гепаринопрофилактику, генотип FVL(1961)GA; ○—○ — пациентки, получающие стандартные профилактические мероприятия, генотип FVL(1961)GA.

Figure 2. Effect of heparin prophylaxis on the APC-resistance index (the median value) at different gestational ages of pregnancy in women – carriers of the FVL(1961)GA mutation.

Note: ■—■ – patients with FVL(1961)GA receiving heparin prophylaxis; ○—○ – patients with FVL(1961)GA receiving standard prophylactic measures.

том числе АПС-резистентность (по показателю НО) и образование тромбина (по тесту генерации тромбина).

Определение показателя АПС-резистентности в контрольных точках выявило, что на фоне гепаринопрофилактики, проведенной пациенткам основной группы при сроках беременности 7-8, 18-19 и 27-28 недель, последний статистически значимо отличался от такового у беременных группы сравнения (рис. 2).

Анализ показателей теста генерации тромбина показал, что фоне получения профилактических доз НМГ определено статистически значимое снижение интенсивности генерации тромбина в основной группе, начиная с 22 недель гестации, по обоим учитываемым параметрам (рис. 3).

Обсуждение

Показано, что курсовое (продолжительностью 14 дней) применение НМГ у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) мутации FVL(1961)GA со срока 7-8 недель беременности приводит к снижению абсолютного риска (ARR) развития плацента-опосредованных осложнений беременности.

На наш взгляд, традиционно используемый при проведении клинических исследований показатель – снижение относительного риска (RRR), являясь величиной относительной, несет лишь частичную информацию о терапевтической эффективности метода, отражая кратность изменения вероятности исхода. Для практического здравоохранения наиболее информативны показатели ARR и NTT (число больных необходимых лечить). ARR наглядно показывает клиническую эффективность (в нашем случае) лекарственного вмешательства и является основой для расчета показателя того, сколько беременных должны получать гепаринопрофилактику, чтобы избежать 1 случая нежелательного осложнения и/или исхода беременности.

Полученные в проведенном исследовании данные по уменьшению риска развития плацента-опосредованных осложнений беременности на фоне гепаринопрофилактики не противоречат результатам ранее опубликованного исследования нидерландских ученых, где был проведен соответствующий анализ у 38 носительниц мутации FVL(1961)GA [34]. В более поздних исследованиях эффективность использования НМГ для профилактики гестационных осложне-

Рисунок 3. Динамика медианы показателя «пик тромбина» (А) и «эндогенный тромбиновый потенциал» (В) в зависимости от гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц мутации FVL(1961)GA.

Примечание: ○ – пациентки, получающие гепаринопрофилактику, генотип FVL(1961)GA; ▼ – пациентки, получающие стандартные профилактические мероприятия, генотип FVL(1961)GA.

Figure 3. Effects of the heparin prophylaxis on the «thrombin peak» (A) and the «endogenous thrombin potential» (B) at different gestational ages of pregnancy in women – carriers of the FVL(1961)GA mutation; the median values are shown.

Note: ○ – patients with FVL(1961)GA receiving heparin prophylaxis; ▼ – patients with FVL(1961)GA receiving standard prophylactic measures.

ний не была подтверждена [35,36], что может быть связано с тем, что в группе исследования имелось небольшое число наблюдений случаев мутации Лейден ($n = 6-8$).

В целом, полагаем, что эффективность гепаринопрофилактики гестационных осложнений, описанная нами, обусловлена персонифицированным подходом к стратификации пациенток в группу для назначения

НМГ, основанном на пороговом показателе АПС-резистентности ($HO \leq 0,49$) при носительстве мутации FVL(1961)GA. Снижение числа плацента-опосредованных осложнений в группе исследования сочеталось со снижением выраженности как АПС-резистентности, так и интенсивности генерации тромбина в плазме крови пациенток, что, очевидно, показывает связь между адекватной инвазией цитотрофобласта и снижением коагуляционного потенциала на фоне приема НМГ.

Заключение

Проведение гепаринопрофилактики у пациенток с проявленным лабораторным фенотипом (АПС-резистентность по $HO \leq 0,49$) мутации FVL(1961)GA со срока 7-8 недель беременности курсами по 14 дней в I, II и III триместрах беременности способствует снижению числа случаев ПЭ на 29,5% ($p = 0,0003$), ЗРП – на 23,8% ($p = 0,0016$) и индуцированных ПР – на 12,6% ($p = 0,0242$).

Литература:

- Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 2 (1): 36-48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 3: 193-201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- Халфорд-Князева И.П., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Яровая Е. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии. *Доктор.Ру*. 2013; 7 (85): 58-66.
- Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (8): 633-5. DOI: 10.1080/14767050902866804.
- Wang X., Bai T., Liu S. et al. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789.
- Dissanayake V.H., Weerasekera L.Y., Gammulla C.G., Jayasekara R.W. Prevalence of genetic thrombophilic polymorphisms in the Sri Lankan population – implications for association study design and clinical genetic testing services. *Exp Mol Pathol*. 2009; 87 (2): 159-62. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.07.002.
- Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 7 (Suppl 1): 301-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
- Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369 (6475): 64-7. DOI: 10.1038/369064a0.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2013; 33 (6): 99-109.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 22-9.
- Александрова Н.В., Баяв О.Р. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод. *Акушерство и гинекология*. 2011; 8: 4-10.
- Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007; 109 (8): 3161-72. DOI: 10.1182/blood-2006-09-003004.
- Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-86. DOI: 10.1378/chest.08-0761.
- Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E. et al. Effects of low-molecular weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 354-61.
- Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 23-30.
- Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 2125-31.
- Chen Y., Wu X.X., Tan J.P. et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril*. 2012; 97 (3): 764-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.
- Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103 (10): 3695-9. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4250.
- Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol*. 2008; 28 (3): 280-4. DOI: 10.1080/01443610802042688.
- Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (1): 58-64.
- Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet*. 2014; 384 (9955): 1673-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
- Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012; 119 (14): 3269-75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391383.
- Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (5): 1053-63. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673.
- Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 295-301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334.
- Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1586-96. DOI: 10.1056/NEJMoA1000641.
- Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Момот К.А. и др. АПС-резистентность, связанная с мутацией фактор V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018; 1: 47-54. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0823.
- Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий» (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2014 № 15-4/10/2-3792. URL: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/tromboembolicheskie_oslojneniya.pdf. [Дата обращения: 22.05.2018].
- ГОСТ Р ИСО 24153-2012 Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки. URL: docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-24153-2012. [Дата обращения: 22.05.2018].
- Hemker H., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33 (1): 4-15. DOI: 10.1159/000071636.
- Клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3483. URL: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/112.html. [Дата обращения: 22.05.2018].
- Tranquilli A.L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013; 3 (2): 58-9. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.04.006.
- The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No. 31. *London, UK*:

Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2013: 34 p.

33. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.12.2013 № 15-4/10/2-9480. URL: zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf. [Дата обращения: 22.05.2018].

References:

1. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. [Problema trombofilii v klinicheskoy praktike]. *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015; 2 (1): 36-48 (in Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 3: 193-201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
3. Halford-Knyazeva I.P., Radzinsky V.E., Samokhodskaya L.M., Yarova E. Genetic markers for predicting preeclampsia. [Geneticheskie markery prognozirovaniya preeklampsii]. *Doktor.Ru*. 2013; 7 (85): 58-66 (in Russian).
4. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 (8): 633-5. DOI: 10.1080/14767050902866804.
5. Wang X., Bai T., Liu S. et al. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789.
6. Dissanayake V.H., Weerasekera L.Y., Gammulla C.G., Jayasekara R.W. Prevalence of genetic thrombophilic polymorphisms in the Sri Lankan population – implications for association study design and clinical genetic testing services. *Exp Mol Pathol*. 2009; 87 (2): 159-62. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.07.002.
7. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2009; 7 (Suppl 1): 301-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
8. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369 (6475): 64-7. DOI: 10.1038/369064a0.
9. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in the anamnesis. [Tromboprofilaktika u beremennykh s trombofiliej i trombozami v anamneze]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2013; 33 (6): 99-109 (in Russian).
10. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D. Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofilija kak vazhnejshhee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 22-9 (in Russian).
11. Alexandrova N.V., Baev O.R. The early stages of the formation of the mother-placenta-fetus system. [Rannie etapy stanovleniya sistemy mat'-placenta-plod]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 8: 4-10 (in Russian).
12. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood*. 2007; 109 (8): 3161-72. DOI: 10.1182/blood-2006-09-003004.
13. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-86. DOI: 10.1378/chest.08-0761.
14. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E. et al. Effects of low-molecular weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 354-61.
15. Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 23-30.
16. Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 2125-31.
17. Chen Y., Wu X.X., Tan J.P. et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril*. 2012; 97 (3): 764-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.
18. Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103 (10): 3695-9. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4250.
19. Badawy A.M., Khairy M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol*. 2008; 28 (3): 280-4. DOI: 10.1080/01443610802042688.
20. Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009; 7 (1): 58-64.
21. Rodger M.A., Hague W.M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomized trial. *Lancet*. 2014; 384 (9955): 1673-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
22. Martinelli I., Rugenenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012; 119 (14): 3269-75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391383.
23. De Vries J.I.P., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 64-72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
24. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. Rodger A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016; 127 (13): 1650-5. DOI: 10.1182/blood-2015-12-626739.
25. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K. et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216 (3): 296. e1-296. e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.
26. Haddad B., Winer N., Chitrit Y. et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (5): 1053-63. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673.
27. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial. *Thromb Haemost*. 2011; 105(2): 295-301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334.
28. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1586-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1000641.
29. Nikolaeva M.G., Momot A.P., Serdyuk G.V. et al. APS-resistance associated with factor V Leiden gene mutation (genotype GA): clinical realization in pregnancy. [APS-rezistentnost', svyazannaya s mutaciej gena faktor V Leiden (genotip GA): klinicheskaya realizaciya pri beremennosti]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2018; 1: 47-54 (in Russian). DOI: 10.25555/THR.2018.1.0823.
30. Clinical recommendations «Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology» (protocol of treatment). [Klinicheskie rekomendacii «Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij v akusherstve i ginekologii» (protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii ot 27.05.2014 № 15-4/10/2-3792 (in Russian). URL: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/tromboembolicheskie_oslojneniya.pdf. [Accessed: 22.05.2018].
31. GOST R ISO 24153-2012 Statistical methods. Randomization and random sampling procedures. [Statisticheskie metody. Procedury randomizacii i otbora sluchajnoj vyborki] (in Russian). URL: docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-24153-2012. [Accessed: 22.05.2018].
32. Hemker H., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33 (1): 4-15. DOI: 10.1159/000071636.
33. Clinical recommendations «Hypertensive disorders during pregnancy, in childbirth and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia» (protocol of treatment). [Klinicheskie rekomendacii «Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya» (protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii ot 07.06.2016 № 15-4/10/2-3483 (in Russian). URL: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/

- default/download/112.html. [Accessed: 22.05.2018].
31. Tranquilli A.L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3 (2): 58-9. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.04.006.
 32. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No. 31. *London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists.* 2013; 34 p.
 33. Clinical recommendations «Premature birth» (protocol of treatment). [Klinicheskie rekomendacii «Prezhdevremennyye rody» (protokol lecheniya)]. Pis'mo Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 17.12.2013 № 15-4/10/2-9480 (in Russian). URL: zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf. [Accessed: 22.05.2018].
 34. De Vries J.I.P., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 64-72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
 35. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. Rodger A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia *Blood.* 2016; 127 (13): 1650-5. DOI: 10.1182/blood-2015-12-626739.
 36. Groom K.M., McCowan L.M., Mackay L.K. et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 296. e1-296. e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.

Сведения об авторах:

Николаева Мария Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>.

Момот Андрей Павлович – д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦГ» МЗ РФ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ; главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф.Снегирева». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>.

Момот Ксения Андреевна – врач-гематолог КГБУЗ «ККБ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-0304>.

Ясафова Наталья Николаевна – врач-гематолог КГБУЗ «ККБ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>.

About the authors:

Nikolaeva Mariya Gennad'evna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ASMU HM of RF. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>.

Momot Andrey Pavlovich – MD, Professor, Director of Altai Branch of NRCH HM of RF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>.

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, I.P. Pavlov FSPb SMU HM of RF; Physician-in-Chief of Snegirev Maternity Hospital № 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>.

Momot Ksenia Andreevna – Hematologist, Altai RCH. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-0304>.

Yasafova Natalya Nikolaevna – Hematologist, Altai RCH. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>.