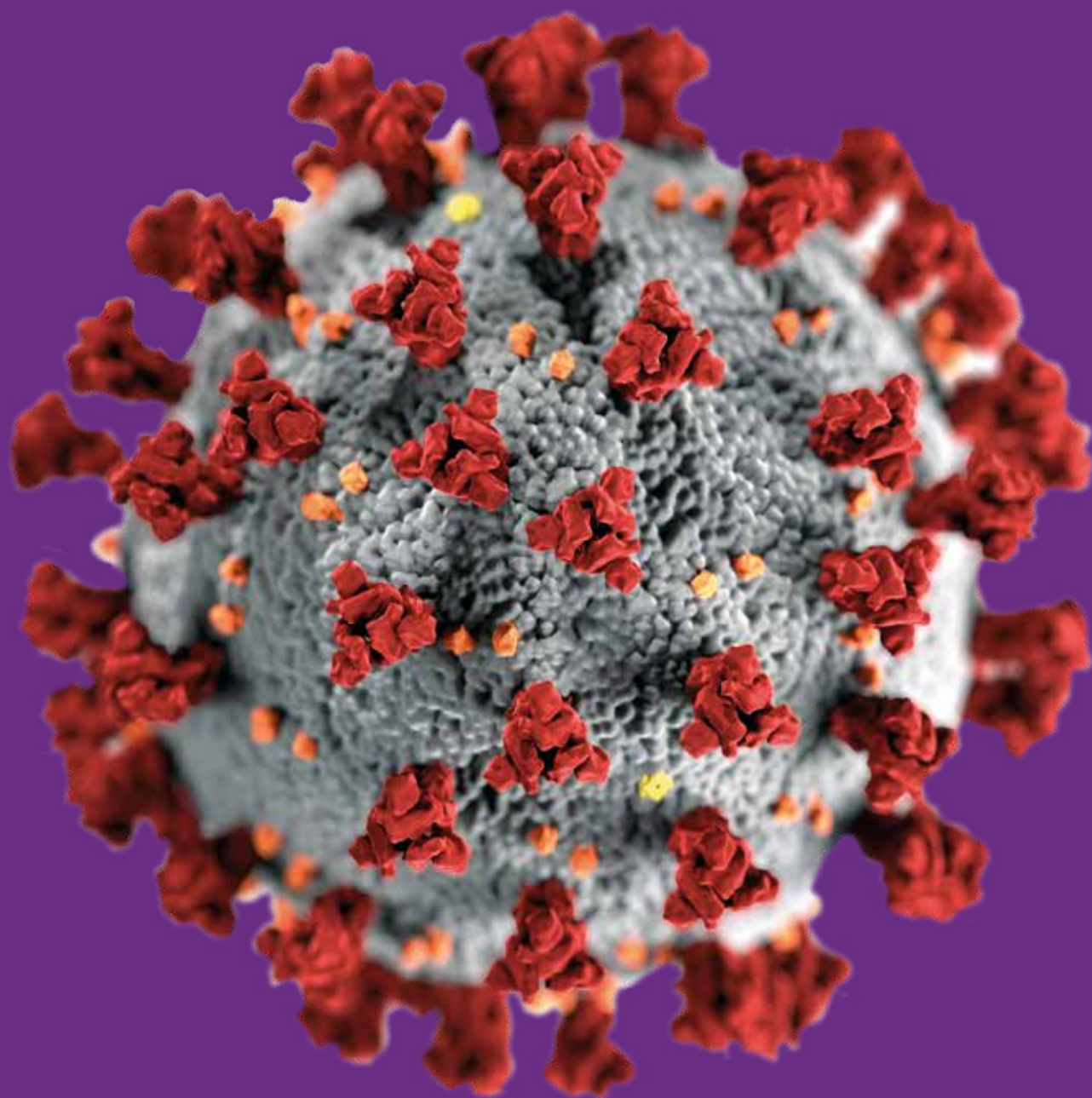


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 2

www.gynecology.su



Гестационные осложнения носительства мутации F2:G20210A, связанные с активностью протромбина

М.Г. Николаева¹, Н.Н. Ясафова², А.П. Момот³, М.С. Зайнулина^{4,5},
К.А. Момот², И.А. Тараненко²

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

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1;

³Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 656045 Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

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

Для контактов: Мария Геннадьевна Николаева, e-mail: nikolmg@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: изучить связь активности протромбина в плазме крови при носительстве мутации F2:G20210A с развитием осложнений беременности.

Материалы и методы. За период 2012–2018 гг. осуществлено проспективное когортное исследование 290 беременных (средний возраст – 31,7 ± 4,7 лет). Основную группу составили 140 пациенток с генотипом F2:G20210A, контрольную – 150 женщин, нормозиготных в отношении изучаемой мутации (генотип F2:G20210G). В группах определена активность протромбина (фактора II) в плазме венозной крови в сроки беременности, учитывающие волны инвазии цитотрофобласта; проведен ассоциативный анализ с осложнениями гестации.

Результаты. Медиана активности протромбина в контрольной группе колебалась в диапазоне от 108 % в прегравидарном периоде до 144 % во время беременности (95 % ДИ = 130–150). У пациенток основной группы (генотип F2:G20210A) данный показатель был значимо выше ($p < 0,0001$) в аналогичные периоды – от 149 до 181 % (95 % ДИ = 142–195). При активности протромбина в диапазоне 148,5–180,6 % беременность в основной группе протекала благоприятно. Более высокие уровни активности протромбина ассоциировались с развитием ранней и/или тяжелой преэклампсии (ПЭ), формированием задержки роста плода (ЗРП).

Заключение. Полученные данные по активности протромбина в плазме крови, сопоставленные с клиническими проявлениями в виде осложнений беременности, позволяют предположить, что реализация генотипа F2:G20210A в виде ранней и/или тяжелой ПЭ и ЗРП ассоциирована с уровнем активности данного фактора свертывания крови. Рассчитано пороговое значение активности фактора II при мутации F2:G20210A, позволяющее прогнозировать развитие ПЭ, проводя исследования как на прегравидарном этапе (171,0 %; AUC – 0,86; $p < 0,0001$), так и в сроке гестации 7–8 нед (181,3 %; AUC – 0,84; $p < 0,0001$).

Ключевые слова: активность протромбина, мутация гена протромбина F2:G20210A, преэклампсия, задержка роста плода, ROC-анализ

Для цитирования: Николаева М.Г., Ясафова Н.Н., Момот А.П., Зайнулина М.С., Момот К.А., Тараненко И.А. Гестационные осложнения носительства мутации F2:G20210A, связанные с активностью протромбина. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):192–202. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.086>.

Gestational complications of the prothrombin G20210A mutation related to prothrombin activity

Mariya G. Nikolaeva¹, Natalia N. Yasafova², Andrey P. Momot³, Marina S. Zainulina^{4,5},

Ksenia A. Momot², Irina A. Taranenko²

¹Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russia;

²Altai Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo Str., Barnaul 656045, Russia;

³Altay Branch of National Research Center for Hematology,
Health Ministry of Russian Federation; 1 Lyapidevskogo Str., Barnaul 656045, Russia;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

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

Corresponding author: Mariya G. Nikolaeva, e-mail: nikolmg@yandex.ru

Abstract

Aim: to study the association between prothrombin activity in the blood plasma and gestational complications in women with the prothrombin G20210A mutation.

Materials and methods. A prospective clinical cohort study including 290 pregnant women aged 18 to 45 years was conducted from 2012 to 2018. Two cohorts were formed: a study group of 140 patients with the GA genotype and a control group of 150 women with the GG genotype. In the groups, the activity of prothrombin (Factor II) in the venous blood plasma was evaluated during pregnancy. The stages of cytotrophoblast invasion were taken into account when relating the prothrombin activity to gestational complications.

Results. The median prothrombin activity in the control group ranged from 108 % during the preconception period to 144 % during pregnancy (95 % CI = 130–150). In the study group with the GA genotype, the activity was significantly higher at the same periods: from 149 to 181 % (95 % CI = 142–195; $p < 0.0001$). With the prothrombin activity from 148.5 to 180.6 %, the pregnancy in the study group progressed normally. Higher levels of prothrombin activity were associated with early and/or severe preeclampsia (PE), and fetal growth retardation (FGR).

Conclusion. The obtained data on prothrombin activity in the blood plasma during pregnancy complications suggest that the manifestation of the GA genotype in the form of early and/or severe PE and FGR is associated with the level of plasma prothrombin activity. The threshold value of Factor II activity was calculated for patients with the G20210A mutation; based on this value it becomes possible to predict PE at the preconception stage (171.0 %; AUC – 0.86; $p < 0.0001$) and at a gestational age of 7–8 weeks (181.3 %; AUC – 0.84; $p < 0.0001$).

Key words: prothrombin activity, prothrombin G21210A mutation, preeclampsia, fetal growth retardation, ROC analysis

For citation: Nikolaeva M.G., Yasafova N.N., Momot A.P., Zainulina M.S., Momot K.A., Taranenko I.A. Gestational complications of the prothrombin G20210A mutation related to prothrombin activity. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):192–202. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.086>.

Введение / Introduction

Мутацию гена протромбина (*F2:G20210A*) впервые описали S. R. Poort с соавт. в 1996 г. [1]. Она представляет собой нуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G) в 3-нетранслируемой области гена (20210), которая приводит к повышению уровня протромбина в плазме крови в 1,5–2 раза относительно нормы [1–4]. Протромбин (или фактор II), как известно, является предшественником тромбина, витамин К-зависимым гликопротеиновым зимогеном, который под воздействием активированного фактора X свертывания превращается в тромбин. Распространенность

мутации *F2:G20210A* зависит от этнической принадлежности и составляет от 0,7 до 6,7 % [5–7].

В настоящее время имеется хорошая доказательная база об ассоциации носительства генотипа *F2:G20210A* с риском развития тромбозов [8–10], реализация которых обусловлена, в том числе, повышением как уровня, так и активности протромбина в плазме крови [1, 11, 12].

Относительно наличия ассоциативной связи мутации *F2:G20210A* с риском развития гестационных осложнений вопрос до настоящего времени спорный. По результатам серии метаанализов и систематических обзоров связь

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

- ▶ Имеется хорошая доказательная база об ассоциации носительства генотипа F2:G20210A с риском развития тромбозов, реализация которых обусловлена, в том числе, повышением как уровня, так и активности протромбина в плазме крови.
- ▶ Связь носительства мутации гена протромбина с риском развития осложнений беременности является очевидной и доказанной.
- ▶ Носительство гетерозиготного варианта F2:G20210A ассоциируется с повышением риска ранних репродуктивных потерь в 2,5–2,7 раза, преэклампсии – в 2,5–7,1 раза, задержки роста плода – в 2,5–4,1 раза.

Что нового дает статья?

- ▶ Отсутствуют данные о связи активности протромбина в плазме крови при носительстве мутации F2:G20210A с развитием осложнений беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Активность фактора II ≥ 171 % при мутации F2:G20210A, определенная на прегравидарном этапе, позволяет прогнозировать развитие преэклампсии (ПЭ) в 86 % случаев ($p < 0,0001$).
- ▶ Активность фактора II $\geq 181,3$ % при мутации F2:G20210A, определенная в сроке 7–8 нед, позволяет прогнозировать развитие ПЭ в 84 % случаев ($p < 0,0001$).
- ▶ Ассоциация степени активности протромбина с развитием ПЭ может рассматриваться как предпосылка для проведения гепаринопрофилактики гестационных осложнений у носительниц генотипа F2:G20210A в рамках персонализированной медицины.

носительства мутации гена протромбина с риском развития осложнений беременности является очевидной и доказанной. Так, например, носительство гетерозиготного варианта F2:G20210A ассоциируется с повышением риска ранних репродуктивных потерь в 2,5–2,7 раза, преэклампсии (ПЭ) – в 2,5–7,1 раза, задержки роста плода (ЗРП) – в 2,5–4,1 раза и в 4–8 раз с вероятностью развития преждевременной отслойки плаценты [13–15]. Другие исследования отрицают наличие связи носительства генотипа F2:G20210A с риском развития осложнений беременности [16, 17]. Необходимо отметить, что в представленных работах учитывался лишь генотип, а его фенотипическая реализация в виде увеличения активности протромбина не рассматривалась. Между тем очевидно, что описанные ранее микротромбозы сосудов плацентарного ложа у носителей генетических тромбофилий [18–21] должны иметь связь с гиперкоагуляционным сдвигом, обусловленным избыточной активностью фактора II [22].

Отсутствие данных об уровне активности протромбина, предположительно инициирующего развитие осложнений беременности у носительниц генотипа F2:G20210A, и определило цель представленного исследования.

Цель исследования: изучить связь активности протромбина в плазме крови при носительстве мутации F2:G20210A с развитием осложнений беременности.

**Материалы и методы /
Materials and methods**

В период с 2012 по 2018 гг. на клинических базах ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ проведено проспективное когортное исследование 290 пациенток женского пола. Выделено 2 когорты: основная группа – 140 пациенток с генотипом F2:G20210A (средний возраст – $31,2 \pm 4,7$ лет) и группа контроля – 150 женщин (средний возраст – $32,3 \pm 3,9$ лет), нормозиготных в отношении изучаемой мутации (генотип F2:G20210G). Группы были идентичны по возрасту ($p > 0,05$) и этнической принадлежности: основная группа на 93,2 %, а группа контроля на 91,9 % представлены кавказской расой ($p > 0,05$).

**Критерии включения и исключения /
Inclusion and exclusion criteria**

Критерии включения в основную группу: носительство мутации F2:G20210A; возраст 18–45 лет; одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле; отсутствие аномалии развития внутренних половых органов; отсутствие экстрагенитальных заболеваний в стадии декомпенсации; подписанное информированное согласие женщины на проведение исследования.

Критерии включения в контрольную группу: нормозиготы в отношении изучаемой мутации (генотип F2:G20210G); клинические характеристики пациенток те же, что и в основной группе.

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

- ▶ Currently, there is good evidence regarding the association of prothrombin G20210A mutation with the risk of thromboses occurring due to an increase in both the level and activity of plasma prothrombin.
- ▶ The association of prothrombin gene mutation carriage with the risk of pregnancy complications is obvious and proven.
- ▶ Carriage of the heterozygous prothrombin G20210A mutation is associated with an increased risk of early reproductive losses by 2.5–2.7 times, preeclampsia (PE) – by 2.5–7.1 times, fetal growth retardation – by 2.5–4.1 times.

What are the new findings?

- ▶ The data are absent about association of prothrombin activity with pregnancy complications in women in cases of prothrombin G20210A mutation.

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

- ▶ In cases of prothrombin G20210A mutation factor II activity ≥ 171 % determined at the pregravid stage allow to predict PE development in 86 % of cases ($p < 0.0001$).
- ▶ In cases of prothrombin G20210A mutation factor II activity ≥ 181.3 % determined within 7–8 week of gestation allow to predict PE development in 84% of cases ($p < 0.0001$).
- ▶ The association of prothrombin activity with PE development can be considered as a prerequisite for heparin prophylaxis of gestational complications in women with prothrombin G20210A mutation in personalized medicine.

Критерии исключения из исследования: носительство мутации Лейден; снижение функциональной активности физиологических антикоагулянтов (анти-тромбина III, протеинов С или S); врожденные нарушения анатомического строения гениталий; беременность более чем одним плодом; беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; декомпенсация экстрагенитальных заболеваний; антифосфолипидный синдром; хромосомные поломки у супругов.

Методы исследования / Research methods

ПЭ и ЗРП определяли согласно критериям международного консенсуса [23, 24].

У всех пациенток определены: активность протромбина и носительство мутации *F2:G20210A*, исследование которой выполняли у пациенток, не получающих антикоагулянты. Исследование генотипа проводили на прегравидарном этапе, оценка активности протромбина исследована в фертильном цикле и сроках беременности 7–8, 12–13, 18–19, 22–23, 27–28, 32–33, 36–37 нед и на 2–3-е сутки после родоразрешения. Выбор временных точек обусловлен различными периодами активности трофобласта.

Наличие мутации гена *F2:G21210A* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК (реактивы фирмы НПО «Литех», Россия). Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов венозной крови. У всех пациенток, поступивших под наблюдение, определяли активность протромбина с использованием дефицитной по фактору II плазмы (фирма Siemens, Германия) на автоматическом коагулометре Siemens BCS XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) по ранее описанному методу [25].

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ (протокол № 5 от 25.06.2012).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверку вариационных рядов на нормальность распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk W-test). Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы (Me), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах; проверку статистических

гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия ² и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли относительный риск (RR) и 95 % ДИ. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты / Results

За период наблюдения проанализировано течение и исход 814 беременностей: 363 в группе носительниц мутации *F2:G21210A* и 451 в группе контроля. Определено, что гестационные осложнения зарегистрированы в 57,9 % (183 из 303) случаев при носительстве мутации *F2:G20210A* и в 25,1 % (102 из 406) наблюдений при генотипе *F2:G20210G* (RR 2,3; 95 % ДИ = 1,7–3,1; $p < 0,0001$), что имеет статистическую значимость (табл. 1).

Проведенный анализ данных показал, что патологический генотип *F2:G21210A* ассоциирован с развитием ранних репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности и ПЭ. Можно видеть, что все случаи ($n = 30$) преждевременных родов сопровождались развитием ПЭ и/или ЗРП. У всех антенатально погибших плодов диагностирована задержка роста, а в 83,3 % (5 из 6) случаев гибель плода произошла на фоне ПЭ.

Проведено исследование уровня активности протромбина в плазме крови у 140 женщин – носительниц мутации *F2:G21210A*. Полученные данные были сопоставлены с аналогичными результатами у 40 беременных с «диким» генотипом *F2:G21210G*. Установлено, что медиана активности протромбина в точках исследования при физиологическом течении беременности у женщин группы контроля (генотип *F2:G21210G*) колебалась диапазоне от 108 % в прегравидарном периоде до 144 % во время беременности (95 % ДИ = 130–150). В то же время у беременных с генотипом *F2:G21210A* вне зависимости от характера течения беременности этот показатель был значимо выше (рис. 1), составляя в аналогичные сроки исследования от 149 до 181 % (95 % ДИ = 142–195).

У 103 (73,6 % от 140) пациенток основной группы активность протромбина во временных точках исследования определена в диапазоне 148,5–180,6 %, что ассоциировалось с благоприятным течением и исходом беременности. В 8 эпизодах (5,7 % от 140) беременность закончилась гибелью плодного яйца в сроке гестации 8–9 нед; при этом медиана активности протромбина составила 198,1 % (95 % ДИ = 191,5–201,4), что значимо больше ($p = 0,0069$), чем аналогичный показатель, определенный в сроке 8 нед при продолжении беременности – 176,3 % (95 % ДИ = 142,2–180,1). При развитии ЗРП до срока беременности 22 нед активности протромбина были сопоставимы с аналогичными при благоприятно протекающей беременности. В сроке гестации 28 нед зафиксиро-

Таблица 1. Репродуктивный анамнез пациенток.

Table 1. Reproductive history of patients.

Клиническая реализация мутации F2:G20210G Clinical manifestation of F2:G20210G mutation	Основная группа Main group (n = 140)		Группа контроля Control group (n = 150)		Статистика Statistics	
	n	%	n	%	p	OR (95 % ДИ)
Беременностей всего Total pregnancies	363	–	451	–	> 0,05	–
Аборты искусственные Artificial abortions	47	12,5	46	10,2	0,2	1,3 (0,9–1,9)
Беременности запланированные Intentional pregnancies	316	87,1	406	90,0	0,2	0,97 (0,9–1,0)
Репродуктивные потери до 12 нед Pregnancy losses up to 12 weeks	92	9,1	47	11,6	< 0,0001	2,5 (1,8–3,5)
в том числе: including:						
– неразвивающаяся беременность – non-developing pregnancy	53	16,8	11	2,4	< 0,0001	6,2 (3,2–11,7)
– самопроизвольные выкидыши – spontaneous miscarriages	32	10,1	31	7,6	0,2	1,3 (0,8–2,1)
– внематочная беременность – ectopic pregnancy	7	1,9	5	1,1	0,2	2,2 (0,7–7,6)
Благоприятное течение беременности Favorable course of pregnancy	133	42	304	74,6	< 0,0001	1,8 (1,5–2,0)
Роды всего Total childbirths	207	65,5	359	88,4	< 0,0001	1,3 (1,2–1,5)
– в том числе преждевременные – including preterm	30	9,5	6	1,5	< 0,0001	6,4 (2,7–15,2)
Задержка роста плода Fetal growth retardation	21	6,6	16	3,9	0,1	1,7 (0,9–3,2)
Преэклампсия Preeclampsia (PE)	26	8,2	13	3,2	0,004	2,6 (1,3–4,9)
– в том числе тяжелая – including severe PE	15	4,7	2	0,5	0,003	9,6 (2,2–41,8)
Аntenatalная гибель плода Antenatal fetal death	6	1,9	1	0,2	0,06	7,7 (0,9–63,7)

вано разнонаправленное изменение активности протромбина относительно 22 нед: при благоприятном течении беременности показатель снижался на 10,2 % и составлял по медиане 162,0 %, а при развитии ЗРП повышался на 11,3 %, составляя по медиане 204,0 %. Статистическая разница между медианами активности протромбина сохранялась и в точке исследования в сроке беременности 32 нед – 176,4 % и 194,7 % соответственно (рис. 2).

Наиболее значимые результаты получены при анализе лабораторного фенотипа при развитии ранней и/или тяжелой ПЭ у носительниц генотипа F2:G20210A. Активность протромбина в данной когорте беременных была достоверно выше, чем при благоприятном течении беременности, начиная с прегравидарного этапа (рис. 3). Необходимо отметить, что все женщины (n = 15) были родоразрешены досрочно в сроки беременности 28–32 нед, учитывая степень тяжести ПЭ.

Принимая во внимание полученные результаты, с целью определения прогностической значимости активности протромбина, как предиктора развития ранней и/или тяжелой ПЭ с прегравидарного периода или ранних сроков беременности, был проведен ROC-анализ [27].

В таблице 2 представлены сводные данные такого анализа активности протромбина в исследуемых точках как прогностического маркера развития ранней и/или тяжелой ПЭ.

Таким образом, применение ROC-анализа при прогнозировании ПЭ по показателю «уровень активности протромбина» позволило определить оптимальный порог отсечения с наилучшей предсказательной способностью, который составил > 171,0 % на прегравидарном этапе и > 180,0 % во всех временных точках исследования при беременности. Площадь под кривой ошибок (AUC) во всех точках исследования демон-

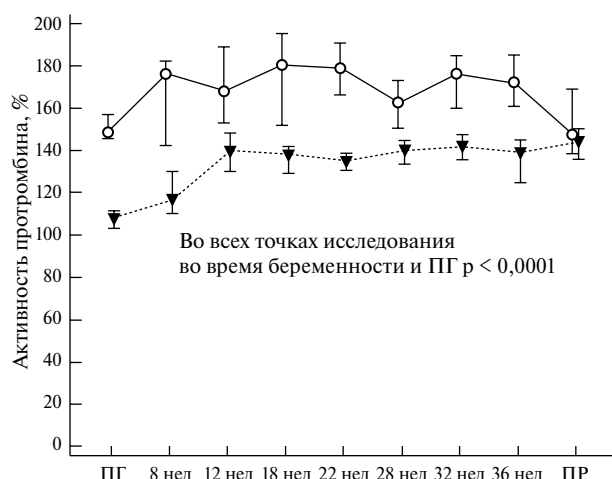


Рисунок 1. Активность протромбина в зависимости от наличия или отсутствия патологического аллеля в группах наблюдений на прегравидарном этапе, в разные сроки гестации и после родов. Результаты приведены с учетом ранее опубликованных данных, полученных при физиологически протекающей беременности [26].

Примечание: ПГ – прегравидарный период; ПР – 2–3 сутки после родов; ▼---▼ – генотип F2:G20210G, благоприятное течение беременности; ○—○ – генотип F2:G20210A, благоприятное течение беременности; ○, ▼ – медиана; Т⊥ – нижний и верхний вертикальные бары, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилям; $p < 0,0001$ во всех точках исследования во время беременности и ПГ.

Figure 1. The activity of prothrombin in the presence or absence of a pathological allele in the observation groups at the preconception stage, at different gestational periods and after childbirth. The results incorporate the previously published data obtained with physiological pregnancy [26].

Note: ПГ – preconception period; ПР – 2–3 days after childbirth; ▼---▼ – F2:G20210G genotype, favorable course of pregnancy; ○—○ – F2:G20210A genotype, favorable course of pregnancy; ○, ▼ – median; Т⊥ – lower and upper vertical bars, corresponding to 2.5 and 97.5 percentiles; $p < 0.0001$ at all time-points before and during pregnancy.

стрировала хорошую прогностическую силу и клиническую значимость данного метода (табл. 2). При этом риск развития ранней и/или тяжелой ПЭ на прегравидарном этапе прогнозируется в 86 % случаев и в сроке гестации 7–8 нед – в 84 % случаев. На рисунке 4 проиллюстрировано графическое изображение ROC-кривых с максимальной эффективностью теста.

Обсуждение / Discussion

Результаты настоящего исследования (табл. 1) иллюстрируют наличие ассоциативной связи носительства мутации F2:G20210A с риском развития ранних репродуктивных потерь (OR 2,5), ПЭ (OR 2,6), в том числе ранней и/или тяжелой (OR 9,6), и частотой преждевременных родов (OR 6,4). Выявленные риски сопоставимы с результатами части ранее представленных работ в этом направлении [10, 13, 14].

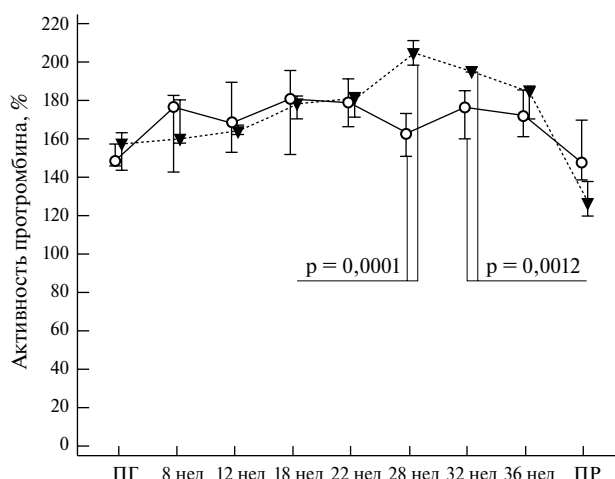


Рисунок 2. Активность протромбина у носительниц генотипа F2:G20210A при благоприятном течении беременности и в случае развития задержки роста плода.

Примечание: ПГ – прегравидарный период; ПР – 2–3 сутки после родов; ○—○ – генотип F2:G20210A, благоприятное течение беременности; ▼---▼ – генотип F2:G20210A, при развитии задержки роста плода; ○, ▼ – медиана; Т⊥ – нижний и верхний вертикальные бары, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилям.

Figure 2. Prothrombin activity in patients-carriers of the F2:G20210A genotype with a favorable course of pregnancy and in fetal growth retardation.

Note: ПГ – preconception period; ПР – 2–3 days after birth; ○—○ – F2:G20210A genotype, favorable course of pregnancy; ▼---▼ – F2:G20210A genotype, fetal growth retardation; ○, ▼ – median; Т⊥ – lower and upper vertical bars, corresponding to 2.5 and 97.5 percentiles.

Необходимо отметить, что носительство генотипа F2:G20210A не влияло на частоту самопроизвольных выкидышей в сроке гестации до 12 нед (OR 1,3; $p = 0,2$), при этом статистически значимо увеличивая риск развития неразвивающейся беременности (OR 6,2). Все эпизоды ранних репродуктивных потерь в исследовании были обусловлены гибелью плодного яйца в сроке 8–9 нед, что согласуется с данными других авторов [15, 28, 29].

Как известно, этиопатогенез неразвивающейся беременности многофакторен, и одна из его составляющих – микротромбирование сосудов плацентарного ложа [21, 30]. Такое тромбообразование в нашем исследовании могло быть вызвано повышенным уровнем активности протромбина, определенного в сроке гестации 7–8 нед. Однако число случаев наблюдения ($n = 8$) не представляет достаточным для экстраполяции выводов и требует проведения дальнейших исследований.

Мы согласны с рядом авторов в том, что носительство мутации F2:G20210A далеко не всегда сопровождается развитием тромбозов и/или гестационных осложнений [17, 31]. Однако полагаем, что реализация клинически значимого события (в виде тромбозов

и/или плацента-опосредованных осложнений) в рассмотренных случаях обусловлена сверхпороговым уровнем активности протромбина. При возникновении тромбозов такая закономерность была описана ранее [12, 32].

Выявление ассоциации фенотипической реализации генотипа F2:G20210A в виде критического повышения активности протромбина с развитием осложнений беременности представляется ключевым моментом выполненного исследования. В работе определена различная динамика активности протромбина с прегравидарного периода и на протяжении беременности в зависимости от развития ЗРП или ПЭ, что позволяет рассматривать данную активность в качестве прогностического маркера развития ПЭ, начиная с фертильного цикла.

Заключение / Conclusion

Изучение уровня и динамики активности протромбина при развитии гестационных осложнений позволяет изменить взгляд на стратификацию прогноза осложнений беременности у носительниц мутации F2:G20210A. Активность протромбина может рассматриваться как прогностический маркер развития ПЭ с наибольшей точностью на прегравидарном этапе (AUC – 0,86; $p < 0,0001$) и в сроке 7–8 нед беременности (AUC – 0,84; $p < 0,0001$). Выявленные закономерности могут быть перспективными в рамках персонализированной медицины в части рассмотрения целесообразности проведения гепаринопрофилактики при носительстве генотипа F2:G20210A.

Таблица 2. Результаты ROC-анализа при прогнозировании ранней и/или тяжелой преэклампсии в разные сроки беременности с использованием в качестве маркера активность протромбина при носительстве мутации F2:G20210A.

Table 2. ROC-analysis of the model for predicting early and/or severe preeclampsia in F2:G20210A carriers at different stages of pregnancy using the prothrombin activity as a marker.

Статистические показатели Statistical parameters	ПГ (n = 15)	7–8 нед 7–8 weeks (n = 15)	12–13 нед 12–13 weeks (n = 15)	18–19 нед 18–19 weeks (n = 15)	22–23 нед 22–23 weeks (n = 14)	27–28 нед 27–28 weeks (n = 11)	32–33 нед 32–33 weeks (n = 10)
Порог отсечения для активности протромбина, % Cut-off threshold for prothrombin activity, %	> 171,0	> 181,3	> 180,0	> 180,6	> 191,5	> 196,0	> 192,1
Чувствительность Sensitivity	80	93,3	95	100	100	100	72,7
Специфичность Specificity	87,8	70	71	55,6	69,2	93,3	75
Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under ROC curve (AUC)	0,863	0,840	0,792	0,756	0,788	0,958	0,741
95 % ДИ для AUC 95 % CI for AUC	0,779–0,925	0,677–0,942	0,609–0,916	0,575–0,888	0,654–0,889	0,844–0,996	0,605–0,849
Уровень значимости (p) Significance (p)	< 0,0001	< 0,0001	0,0022	0,0031	< 0,0001	< 0,0001	0,002

Примечание: ПГ – прегравидарный период.

Note: ПГ – preconception period.

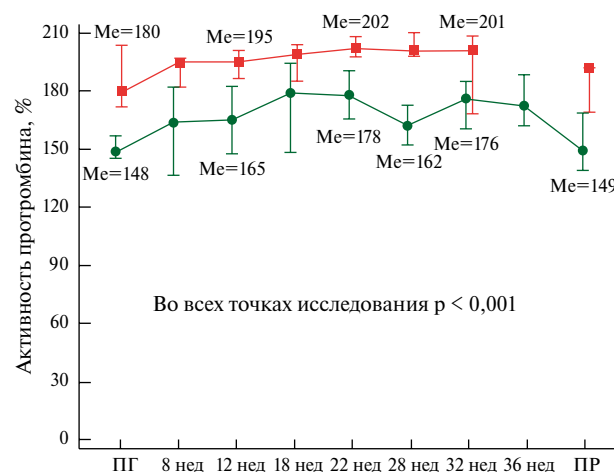


Рисунок 3. Активность протромбина у носительниц генотипа F2:G20210A при благоприятном течении беременности и в случае развития ранней и/или тяжелой преэклампсии.

Примечание: ПГ – прегравидарный период; ПР – 2–3 сутки после родов; ● – генотип F2:G20210A, благоприятное течение беременности; ■ – генотип F2:G20210A, развитие тяжелой преэклампсии; ●, ■ – медиана; ⊥ – нижний и верхний вертикальные бары, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилем; $p < 0,001$ во всех точках исследования.

Figure 3. Prothrombin activity in carriers of the F2: G20210A genotype with a favorable course of pregnancy and with early and/or severe preeclampsia.

Note: ПГ – preconception period; ПР – 2–3 days after birth; ● – F2:G20210A genotype, favorable course of pregnancy; ■ – F2:G20210A genotype, development of severe preeclampsia; ●, ■ – median; ⊥ – lower and upper vertical bars, corresponding to 2.5 and 97.5 percentiles; $p < 0.001$ at all time-points.

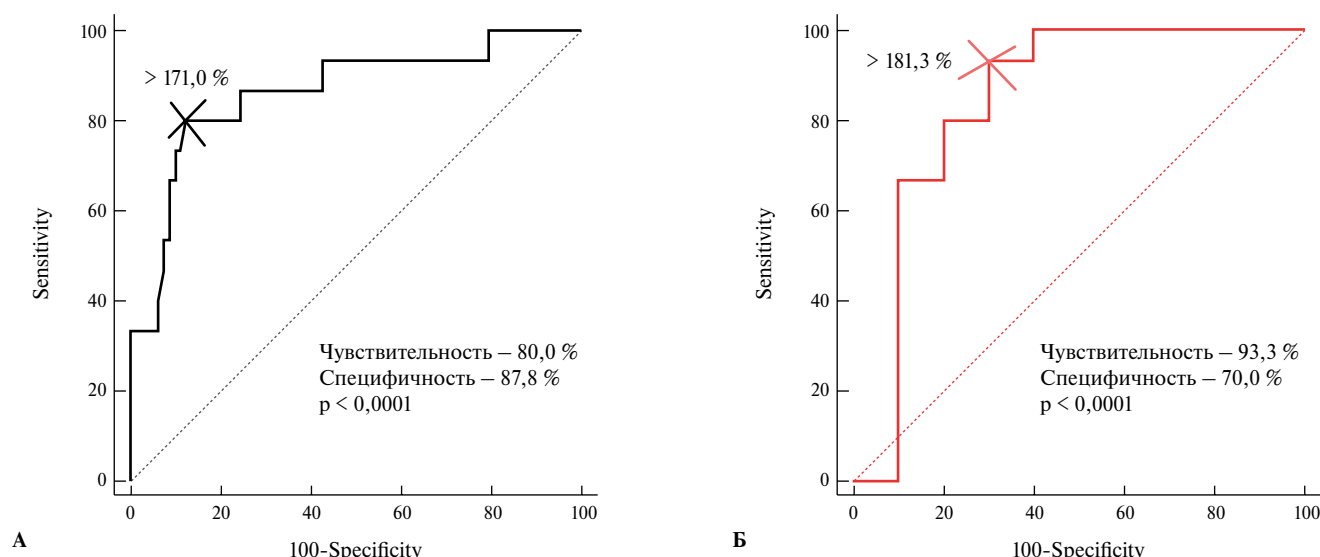


Рисунок 4. ROC-кривые модели прогнозирования развития преэклампсии по уровню активности протромбина (%) при носительстве мутации *F2:G20210A*: **А** – на прегравидарном этапе; **Б** – в сроке гестации 7–8 нед.

Figure 4. ROC-curves of the prognostic preeclampsia model based on the level of prothrombin activity (%) in *F2:G20210A* carriers: **A** – at the preconception stage; **B** – at 7–8 weeks of gestation.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 11.10.2019. В доработанном виде: 05.11.2019.	Received: 11.10.2019. Revision received: 05.11.2019.
Принята к печати: 09.12.2019. Опубликована: 30.06.2020.	Accepted: 09.12.2019. Published: 30.06.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Николаева М.Г., Момот А.П. – концепция и дизайн исследования; Ясафова Н.Н., Тараненко И.А. – сбор и обработка материала; Момот К.А. – статистическая обработка материала; Николаева М.Г., Зайнулина М.С. – написание текста; Момот А.П. – редактирование текста.	Nikolaeva M.G., Momot A.P. – conceptualization and design; Yasafova N.N., Taranenko I.A. – data collection and processing; Momot K.A. – statistical analysis; Nikolaeva M.G., Zainulina M.S. – drafting the manuscript; Momot A.P. – text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Собственные средства. Исследование проводилось без стороннего финансового участия.	Internal funds. The study was conducted without a third-party financial participation.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ (протокол № 5 от 25.06.2012).	The study was approved by the local ethics committee of ASMU (protocol № 5 from June 25, 2012).
Политика раскрытия данных клинических исследований	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников, спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик nikolmg@yandex.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analysis principles and data of individual participants that underlie the results presented in this article after deidentification (text, tables, pictures and applications) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically reasoned proposal for a meta-analysis of individual participants' data 9 months later and up to 3 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the e-mail nikolmg@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:

- Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–703.
- Simioni P., Tormene D., Manfrin D. et al. Prothrombin antigen levels in symptomatic and asymptomatic carriers of the 20210A prothrombin variant. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1045–50. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01112.x.
- Kyle P.A., Mannhalter C., Béguin S. et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(8):1287–91. DOI: 10.1161/01.atv.18.8.1287.
- Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001;109(4):369–84. DOI: 10.1007/s004390100593.
- Zivelin A., Rosenberg N., Faier S. et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood*. 1998;92(4):1119–24.
- Nowak-Göttl U., Junker R., Kreuz W. et al; Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97(4):858–62. DOI: 10.1182/blood.V97.4.858.
- Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):706–8. DOI: 10.1055/s-0037-1615049.
- Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809–16. DOI: 10.1055/s-0037-1616136.
- Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
- Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top Guideline No. 37b. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2015. 32 s. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>. (Accessed: 10.10.2019).
- Butenas S., van't Veer C., Mann K.G. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1999;94(7):2169–78.
- Momot A.P., Nikolaeva M.G., Yasafova N.N. et al. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med*. 2019;10:255–263. DOI: 10.2147/JBM.S212759.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень СО РАМН*. 2013;33(6):99–109.
- Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
- Gao H., Tao F.B. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res*. 2015;135(2):339–46. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
- Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):182–92. DOI: 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9.
- Rodger M.A., Walker M.C. et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):469–78. DOI: 10.1111/jth.12509.
- Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В. и др. Клиническое значение тромбофилии в развитии апоптоза и пролиферации при плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010;9(4):5–12.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012;(5):22–9.
- Надеев А.П., Жукова В.А., Карпов М.А. и др. Морфология плаценты при наследственной тромбофилии. *Архив патологии*. 2014;76(3):33–6.
- Милованов А.П., Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О. Морфология, характерные сочетания полиморфных генов гемостаза и особенности патогенеза ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности. *Архив патологии*. 2016;78(5):3–8. DOI: 10.17116/patol20167853-8.
- Карпич С.А., Шмелева В.М., Капустин С. И. и др. Оценка протромботического фенотипа у асимптомных носителей мутации G1691A в гене фактора V или/и G20210A в гене протромбина с помощью теста генерации тромбина. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;(3):11–6. DOI: 10.25555/THR.2018.3.0845.
- 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. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2014. 34 s. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf. (Accessed: 10.10.2019).
- Балуда В.П., Баркаган З.С., Кузник Б.И., Лакин К.М. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Под ред. Е.Д. Гольдберга. *Томск: Изд-во «Красное знамя»*, 1980. 313 с.
- Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референсные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции*. 2015;21(1):89–97. DOI: 10.17116/repro20152189-97.
- Song B., Zhang G., Zhu W., Liang Z. ROC operating point selection for classification of imbalanced data with application to computer-aided polyp detection in CT colonography. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2014;9(1):79–89. DOI: 10.1007/s11548-013-0913-8.
- Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2015. 48 с. Режим доступа: https://www.rooag.ru/sites/default/files/userupload_files/2018-03/mars_polnaya_versiya_2015.pdf. (Дата обращения: 10.10.2019).
- Mierla D., Szmal C., Neagos D. et al. Association of prothrombin (A20210G) and factor V Leiden (A506G) with recurrent pregnancy loss. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(3):222–6.
- Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008;57(4):89–95.
- Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5–13. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c68907.
- Soria J.M., Almasy L., Souto J.C. et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. *Blood*. 2000;95(9):2780–5.

References:

- Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–703.
- Simioni P., Tormene D., Manfrin D. et al. Prothrombin antigen levels in symptomatic and asymptomatic carriers of the G2010A prothrombin variant. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1045–50. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01112.x.
- Kyrle P.A., Mannhalter C., Béguin S. et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(8):1287–91. DOI: 10.1161/01.atv.18.8.1287.
- Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001;109(4):369–84. DOI: 10.1007/s004390100593.
- Zivelin A., Rosenberg N., Faier S. et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood*. 1998;92(4):1119–24.
- Nowak-Göttl U., Junker R., Kreuz W. et al; Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97(4):858–62. DOI: 10.1182/blood.V97.4.858.
- Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the G20210A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):706–8. DOI: 10.1055/s-0037-1615049.
- Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin G20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809–16. DOI: 10.1055/s-0037-1616136.
- Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
- Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top Guideline No. 37b. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2015. 32 s. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>. (Accessed: 10.10.2019).
- Butenas S., van't Veer C., Mann K.G. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1999;94(7):2169–78.
- Momot A.P., Nikolaeva M.G., Yasafova N.N. et al. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med*. 2019;10:255–263. DOI: 10.2147/JBM.S212759.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thrombosis in past medical history. [Tromboprofilaktika u beremennykh s trombofiliei i trombozami v anamneze]. *Byulleten' SO RAMN*. 2013;33(6):99–109. (In Russ.).
- Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
- Gao H., Tao F.B. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res*. 2015;135(2):339–46. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
- Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):182–92. DOI: 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9.
- Rodger M.A., Walker M.C. et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):469–78. DOI: 10.1111/jth.12509.
- Strizhakov A.N., Voloschuk I.N., Timokhina E.V. et al. A clinical significance of thrombophilia in the development of apoptosis and proliferation in placental insufficiency. [Klinicheskoe znachenie trombofilii v razviti apoptoza i proliferacii pri placental'noy nedostatochnosti]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010;9(4):5–12. (In Russ.).
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Hizroeva D.H. et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy m complications. [Trombofilija kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012;(5):22–9. (In Russ.).
- Nadeev A.P., Zhukova V.A., Karpov M.A. et al. Morphology of placenta in hereditary thrombophilia. [Morfologiya placenty pri nasledstvennoj trombofilii]. *Arhiv patologii*. 2014;76(3):33–6. (In Russ.).
- Milovanov A.P., Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O. The morphology, typical combinations of polymorphic genes of hemostasis, and specific features of the pathogenesis of retrochorial hematoma in missed abortion. [Morfologiya, harakternye sochetaniya polimorfnykh genov gemostaza i osobennosti patogeneza retrohorial'noj gematomy pri nerazvivayushchejsya beremennosti]. *Arhiv patologii*. 2016;78(5):3–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20167853-8.
- Karpich S.A., Shmeleva V.M., Kapustin S.I. et al. Assessment of prothrombotic phenotype by thrombin generation test in asymptomatic carriers of G1691A mutation in factor FV and/or G20210A mutation in prothrombin gene. [Ocenka protromboticheskogo feno-tipa u asimptomnykh nositelej mutacii G1691A v gene V i/ili G20210A v gene protrombina s pomoshch'yu testa generacii trombina]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2018;(3):11–6. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2018.3.0845.
- 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. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, 2014. 34 s. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf. (Accessed: 10.10.2019).
- Baluda V.P., Barkagan Z.S., Kuznik B.I., Lakin K.M. Laboratory methods for hemostasis studying: monograph. Ed. E.D. Goldberg. [Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza: monografiya. Pod red. E.D. Gol'dberga]. *Tomsk: Izd-vo «Krasnoe znamya»*, 1980. 313 s. (In Russ.).
- Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A. et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. [Referensnye znacheniya pokazatelej sistemy gemostaza pri fiziologicheski protekayushchej beremennosti i posle rodorazresheniya]. *Problemy reprodukcii*. 2015;21(1):89–97. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20152189-97.
- Song B., Zhang G., Zhu W., Liang Z. ROC operating point selection for classification of imbalanced data with application to computer-aided polyp detection in CT colonography. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2014;9(1):79–89. DOI: 10.1007/s11548-013-0913-8.
- Radzinsky V.E. Non-developing pregnancy. Methodical recommendations of MARS (Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine). [Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendacii MARS (Mezhdisciplinarnoj associacii specialistov reproduktivnoj mediciny)]. *Moskva: Redakciya zhurnala StatusPraesens*, 2015. 48 s. (In Russ.). Available at: https://www.rooag.ru/sites/default/files/userupload_files/2018-03/mars_polnaya_versiya_2015.pdf. (Accessed: 10.10.2019).
- Mierla D., Szmajl C., Neagos D. et al. Association of prothrombin (A20210G) and factor V Leiden (A506G) with recurrent pregnancy loss. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(3):222–6.
- Kornyushina E.A., Zainulina M.S. Abnormalities of coagulation system, methods of their correction and pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and miscarriage. [Naruseniya sistemy gemostaza, metody ih korrekcii i iskhody beremennosti u bol'nykh s nevnashivaniem i trombofiliej]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2008;57(4):89–95. (In Russ.).
- Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):5–13. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c68907.
- Soria J.M., Almasy L., Souto J.C. et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. *Blood*. 2000;95(9):2780–5.

Сведения об авторах:

Николаева Мария Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907.

Ясафова Наталья Николаевна – врач-гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>.

Момот Андрей Павлович – д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680.

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

Момот Ксения Андреевна – врач-гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-0304>.

Тараненко Ирина Алексеевна – к.м.н., врач-гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-4991>.

About the authors:

Mariya G. Nikolaeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907.

Natalia N. Yasafova – MD, Hematologist, Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>.

Andrey P. Momot – MD, Dr Sci Med, Professor, Director of the Altai Branch of National Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680.

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

Ksenia A. Momot – MD, Hematologist, Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6325-0304>.

Irina A. Taranenko – MD, PhD, Hematologist, Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-4991>.