

ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТА-ОПОСРЕДОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОСИТЕЛЬНИЦ МУТАЦИИ *F2G20210A* НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ

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

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

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 656045, Барнаул, Россия

³Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», 656045, Барнаул, Россия

⁴СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева», 191014, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Носительство мутации гена протромбина является одним из доказанных факторов риска развития гестационных осложнений.

Цель — определить эффективность гепаринопрофилактики преэклампсии и задержки роста плода (ЗРП), проводимой с прегравидарного периода у носительниц мутации *F2G20210A* при сверхпороговом повышении активности протромбина.

Материал и методы. Проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование 80 беременных, носительниц мутации *F2G20210A*. Критерием включения в исследование явилась активность протромбина в плазме крови выше 171 %, определенная на прегравидарном этапе. Группу исследования составили 50 женщин (средний возраст — $31,2 \pm 3,7$ года), которым с фертильного цикла проводилась профилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ) в повышенных профилактических дозах с учетом массы тела. В группу сравнения вошли 30 беременных (средний возраст — $31,3 \pm 2,9$ года), не получавших профилактику НМГ.

Результаты. Применение НМГ в повышенных профилактических дозах у носительниц генотипа *F2G20210A* с уровнем активности протромбина выше 171 % с прегравидарного этапа позволило уменьшить абсолютный риск развития преэклампсии на 46,7 % ($p = 0,0001$; число пролеченных больных на одного излеченного (number needed to treat — NTT): 2,1, 95% ДИ: 3,4–1,56), в том числе тяжелой — на 30,7 % ($p = 0,0001$; NTT: 3,3; 95% ДИ: 6,7–2,2) и ЗРП — на 30,7 % ($p = 0,0001$; NTT: 3,3; 95% ДИ: 6,7–2,2).

Заключение. При сверхпороговом повышении активности протромбина у носительниц генотипа *F2G20210A* для профилактики плацента-опосредованных осложнений обосновано использование НМГ.

Ключевые слова: мутация *F2G20210A*, активность протромбина, гепаринопрофилактика, надрупарин кальция, плацента-опосредованные осложнения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Николаева М.Г., Ясафова Н.Н., Момот А.П., Зайнулина М.С., Тараненко И.А. Профилактика плацента-опосредованных осложнений у носительниц мутации *F2G20210A* низкомолекулярным гепарином. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(2): 231–241. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-231-241>

LOW MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN PROPHYLAXIS FOR PLACENTA-MEDIATED COMPLICATIONS IN WOMEN WITH *F2G20210A* MUTATION

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

¹ Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation

² Altai Territorial Clinical Hospital, 656045, Barnaul, Russian Federation

³ Altai Branch of the National Research Center for Hematology, 656045, Barnaul, Russian Federation

⁴ Maternity Hospital No. 6 named after Prof. V.F. Snegirev, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 191014, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. A prothrombin-mutant genotype is a known risk factor in gestational complications.

Aim — efficacy assessment in pregravid heparin prevention of pre-eclampsia (PE) and foetal growth retardation (FGR) in females with *F2G20210A* genotype and suprathreshold prothrombin activity.

Patients and methods. A single-centre randomised controlled study enrolled 80 pregnant women carrying prothrombin *F2G20210A*. The inclusion criterion was a pregravid plasma prothrombin activity > 171 %. The study cohort consisted of 50 women (mean age 31.2 ± 3.7 years) receiving low molecular-weight heparin (LMWH) in menstrual cycle at weight-based elevated prevention doses. A comparison group comprised 30 pregnant women (mean age 31.3 ± 2.9 years) not receiving LMWH prophylaxis.

Results. A pregravid start of LMWH treatment at high prophylactic doses in *F2G20210A* genotype carriers with prothrombin activity > 171 % allowed an absolute risk reduction (ARR) of PE by 46.7 % [$p = 0.0001$; number needed to treat (NNT): 2.1; 95 % confidence interval (CI) 3.4–1.56], severe PE by 30.7 % [$p = 0.0001$; NTT: 3.3; 95 % CI (6.7–2.2)] and FGR by 30.7 % [$p = 0.0001$; NTT: 3.3; 95 % CI (6.7–2.2)].

Conclusion. Use of LMWH is justified in prevention of placenta-mediated complications in *F2G20210A* genotype carriers with a suprathreshold-high prothrombin activity.

Keywords: *F2G20210A* variant; prothrombin activity, heparin prevention, calcium nadroparin, placenta-mediated complications

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Nikolaeva M.G., Yasafova N.N., Momot A.P., Zainulina M.S., Taranenko I.A. Low molecular weight heparin prophylaxis for placenta-mediated complications in women with *F2G20210A* mutation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2021; 66(2): 231-241. (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-231-241>

Введение

Плацента-опосредованные осложнения — это группа клинически неблагоприятных исходов беременности, включающая преэклампсию (ПЭ), задержку роста плода (ЗРП), преждевременные роды (ПР) и отслойку плаценты, в патофизиологии которых центральная роль принадлежит плаценте [1–3]. Нарушения гемостаза определяют 5–15 % плацента-опосредованных

осложнений [4, 5]. Одним из доказанных факторов риска нарушения становления плаценты является носительство протромбогенных мутаций, в том числе мутации гена протромбина. По результатам метаанализов показано, что носительство мутации *F2G20210A* увеличивает риск развития ПЭ в 2,5–7,1 раза, ЗРП — в 2,5–4,1 раза, преждевременной отслойки плаценты —

в 3,0–19,7 раза [6, 7]. Патогенетическая роль данной мутации в развитии осложнений беременности неоднозначна. Рассматривается концепция тромбоза микроциркуляторного русла плаценты и концепция ингибирования дифференцировки ворсинчатого трофобласта [8]. Антикоагулянты считаются возможным методом профилактики осложнений, связанных с дисфункцией плаценты у женщин с наследственной тромбофилией [9]. Наиболее часто при беременности, при наличии показаний, используют низкомолекулярные гепарины (НМГ), механизм антикоагулянтного действия которых связывается с образованием комплекса «антитромбин — НМГ», подавляющего активность факторов Ха (преимущественно) и Па. С другой стороны, рассматривая НМГ в качестве средства для предупреждения развития плацента-опосредованных осложнений, необходимо сделать акцент на его биологических свойствах в период развития трофобласта [10–12]. В экспериментах *in vitro* показано, что НМГ, увеличивая активность специфических протеаз, ингибирует апоптоз цитотрофобласта, тем самым способствуя его адекватной инвазии [13–15]. Повышая секрецию хорионического гонадотропина, НМГ регулирует пролиферацию, инвазию и дифференцировку трофобласта [16]. По данным исследования J. C. Kingdom и соавт. [17], НМГ вызывают супрессию активации комплемента и Т-клеточной адгезии и миграции. Однако биологические эффекты НМГ, полученные *in vitro*, не могут заменить проведение клинических исследований для поиска доказательств эффективности применения НМГ для предотвращения плацента-опосредованных осложнений.

Применение НМГ с целью профилактики гестационных осложнений изучается более 20 лет, но единого мнения относительно их эффективности так и не достигнуто. В ряде исследований был показан положительный эффект применения НМГ для исходов беременности и родов [18–21]. По данным других авторов, применение низкомолекулярных аналогов гепарина не влияет на частоту возникновения гестационных осложнений (ранние репродуктивные потери, ПЭ, ЗРП, отслойка плаценты) [22–25].

В существующих исследованиях по определению эффективности профилактики НМГ плацента-опосредованных осложнений группы гетерогенны по видам тромбофилий, что является недопустимым, так как патология нарушений в системе гемостаза для всех тромбофилий различна. Учитывая многофакторность этиопатогенеза плацента-опосредованных осложнений, для исследований важно стратифицировать беременных в соответствии с патогенезом заболевания и фенотипической проявленностью тромбофилического генотипа, так как доказательства, основанные на анамнестических данных и патологическом генотипе, малополезны для решения вопроса о применении НМГ. Для осуществления персонализированного подхода к гепаринопрофилактике у носительниц

тромбофилического генотипа необходимо выявление объективного маркера, фенотипического звена патогенеза, проводящего к дисбалансу в системе гемостаза.

В проведенном ранее проспективном когортном исследовании, включающем 140 женщин — носительниц мутации *F2G20210A*, показано, что активность протромбина может рассматриваться как прогностический маркер развития ПЭ. При активности протромбина > 171 % на прегравидарном этапе риск ПЭ прогнозируется в 86 % случаев (площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,863; $p < 0,0001$), при активности протромбина > 181 % в сроке беременности 7–8 недель — в 84 % случаев (площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,840; $p < 0,0001$) [26]. Нет работ, изучающих эффективность назначения НМГ с целью профилактики плацента-опосредованных осложнений при носительстве мутации *F2G20210A* с учетом активности протромбина.

Цель исследования — определить эффективность гепаринопрофилактики преэклампсии и задержки роста плода, проводимой с прегравидарного периода у носительниц мутации *F2G20210A* при сверхпороговом повышении активности протромбина.

Материалы и методы

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, включающее 80 беременных, носительниц мутации *F2G20210A*, проведено на базе клинических подразделений ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ с 2016 по 2018 гг. Группу исследования составили 50 беременных (средний возраст — $31,2 \pm 3,7$ года), у которых с фертильного цикла использовались НМГ в повышенных профилактических дозах — надропарин кальция по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) 2 раза в день. В группу сравнения вошли 30 беременных (средний возраст — $31,3 \pm 2,9$ года), не получавших профилактику НМГ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в исследование: носительство мутации *F2G20210A*; активность протромбина в плазме крови выше 171 %, определенная на прегравидарном этапе; одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле на фоне применения НМГ; возраст женщины от 18 до 45 лет.

Критерии исключения из исследования: гомозиготный генотип мутации гена протромбина [*F2A20210A*]; носительство мутации Лейден [*F5LG1691A*]; снижение функциональной активности антитромбина III, протеинов С или S; аномалии развития половых органов; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный синдром; наличие хромосомных aberrаций у супругов.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 28.04.2015 г.). В соответствии

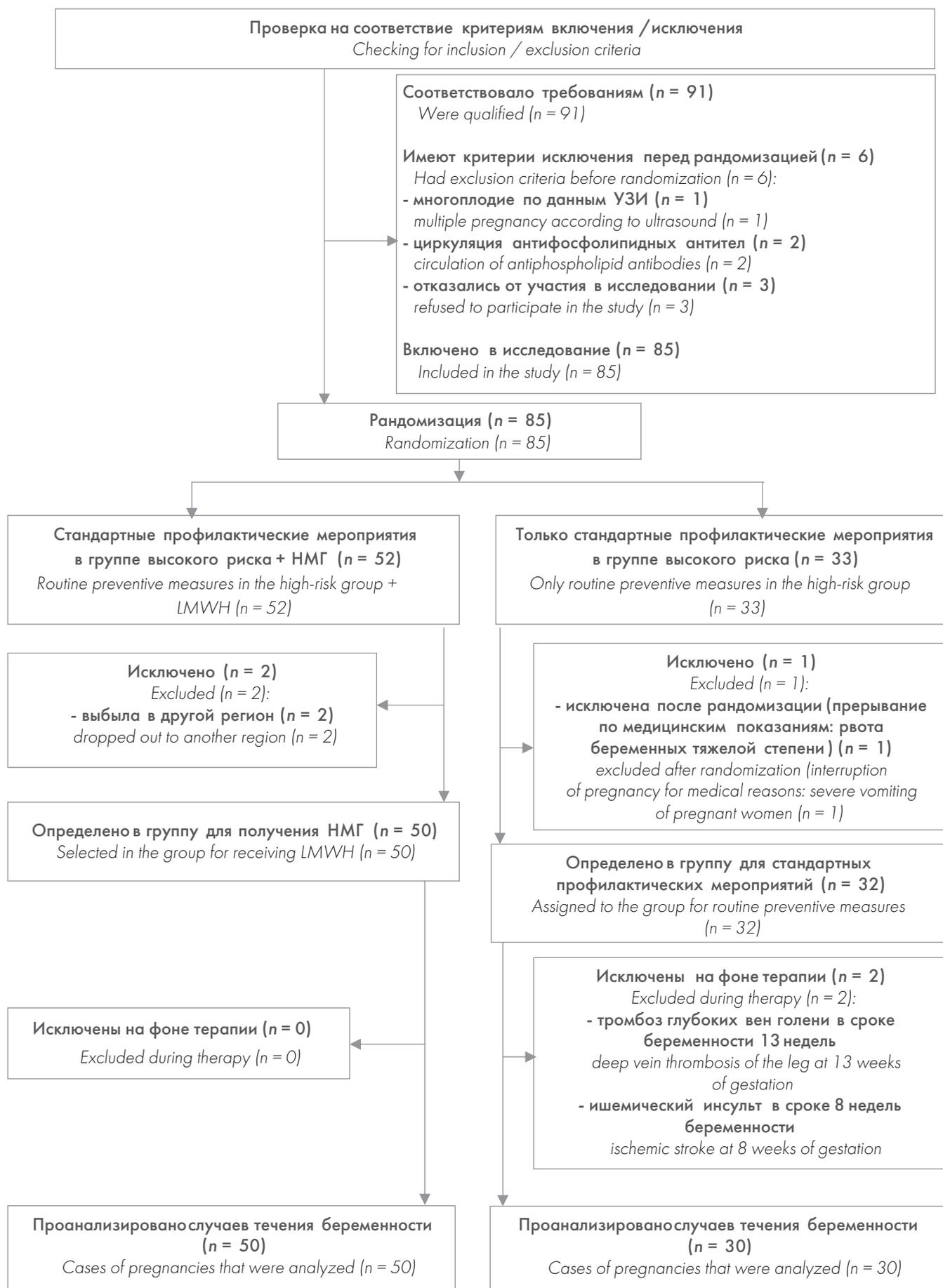


Рисунок 1. Проверка на соответствие критериям включения/исключения

Figure 1. Checking for inclusion / exclusion criteria

с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра у всех женщин до момента включения в исследование было получено информированное согласие на использование биологического материала.

Всего за период 2016–2018 гг. была отобрана 91 беременная, соответствующая критериям включения. Все беременные относились к промежуточному риску развития венозных тромбозных осложнений и не нуждались в проведении антенатальной тромбопрофилактики [27]. На этапе формирования групп 11 женщин выбыли из дальнейшего наблюдения (рис. 1). В результате рандомизировано 80 женщин: в группу исследования вошли 50 женщин, которым с фертильного цикла проводилась профилактика НМГ; группа сравнения представлена 30 беременными, не получавшими профилактику НМГ. Беременные в исследование включались не одномоментно, а последовательно. При включении первых 60 женщин был использован метод простой блоковой рандомизации. На основании результатов промежуточных анализов и данных по исходам беременности в основной группе сочли неэтичным придерживаться блоковой рандомизации. В последующем использовался метод адаптивной рандомизации, при котором распределение беременных в группы проводилось таким образом, чтобы к концу исследования наибольшее количество беременных группы высокого риска развития ПЭ получило наиболее эффективный метод лечения [28].

Стандартные профилактические мероприятия в группах наблюдения определялись риском развития гестационных осложнений. Беременные с высоким риском развития преэклампсии получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг в сутки) [29]: в группе исследования — 52,0 % (26 из 50), в группе сравнения — 46,7 % (14 из 30) женщин ($p > 0,05$). В случае риска преждевременных родов решался вопрос о назначении и длительности приема гестагенов. Набор и кратность методов дополнительного обследования (цервикометрия, доплерометрия сосудов фетоплацентарного комплекса, кардиотокография плода) определялись индивидуально, согласно клинической ситуации.

Протокол гепаринопрофилактики. Надропарин кальция одобрен к применению у беременных и внесен в клинический протокол «Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии» на основании имеющихся рекомендаций [29]. Конечными точками, определяющими эффективность назначения НМГ, определены: количество случаев умеренной/тяжелой ПЭ, ЗРП и индуцированных преждевременных родов (ПР). ПЭ и ЗРП определяли согласно критериям международного консенсуса [30, 31]. Индуцированными преждевременными родами являлись роды на сроке беременности от 22⁺⁰ до 36⁺⁶ недель, проведенные в связи с критическим состоянием матери

(нарастание тяжести соматических заболеваний, осложнения беременности) и/или плода (прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода) [31].

Наряду со стандартными методами обследования, регламентированными Приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», у всех женщин проводилось динамическое исследование активности протромбина в 9 временных точках: прегравидарно, в «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 на 2–3-е сутки после родоразрешения. Активность протромбина определяли с использованием дефицитной по фактору II плазмы и тромбопластинового реагента Thromborel S (фирмы Siemens) на автоматическом коагулометре (Siemens BCS XP) по ранее описанному методу [32]. Референсные значения активности протромбина были определены ранее ($n = 50$) у здоровых женщин, без носительства мутации гена протромбина, генотип [F2G20210G]. Активность протромбина (фактора II) выражалась в процентах: медиана (Me) — 108 (95% доверительный интервал (ДИ): 86–144) [33].

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверка вариационных рядов на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро — Уилкоксона (Shapiro — Wilk's W-test). Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (ДИ) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрических методов (U-тест Манна — Уитни). Основные критерии оценки эффективности терапии определены как: абсолютный риск в группе исследования (EER) и группе контроля (SER), относительный риск (RR), снижение абсолютного риска (ARR) и относительного риска (RRR), число больных, которых необходимо лечить (NNT), 95% ДИ для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования изучена клиническая характеристика пациенток обеих групп по традиционно рассматриваемым факторам риска развития плацентопосредованных состояний. Группы были репрезентативны по возрасту, тромбоцитическому и репродуктивному анамнезу, соматической патологии (табл. 1).

Проведена оценка клинической эффективности гепаринопрофилактики по ранее представленному алгоритму в конечных точках исследования.

Таблица 1. Соматический и репродуктивный анамнез при носительстве мутации гена протромбина [F2G20210A] групп исследования при назначении гепаринопрофилактики**Table 1.** Somatic and reproductive history in prothrombin F2G20210A carriers having heparin prophylaxis

Соматический и репродуктивный анамнез испытательной и группы сравнения <i>Somatic and reproductive history in the study and comparison groups</i>	Активность протромбина > 171 % (прегравидарно); n = 80 <i>Prothrombin activity > 171 % (pregnand); n = 80</i>				P
	НМГ «+» n = 50 <i>LMWH «+» n = 50</i>		НМГ «-» n = 30 <i>LMWH «-» n = 30</i>		
	абс. <i>absolute number</i>	уд. вес <i>specific weight (%)</i>	абс. <i>absolute number</i>	уд. вес <i>specific weight (%)</i>	
Гипертензивная болезнь сердца <i>Hypertensive heart disease</i>	26	52,0 %	14	46,7 %	0,6444
Избыточная масса тела (индекс массы тела — ИМТ) > 25) <i>Overweight (body mass index > 25)</i>	13	26,0 %	9	30,0 %	0,8236
Возраст > 35 лет <i>Age > 35 years old</i>	15	30,0 %	8	26,7 %	0,7499
Отягощенный семейный тромботический анамнез <i>Burdened family thrombotic history</i>	9	18,0 %	5	16,7 %	0,8793
Варикозная болезнь нижних конечностей <i>Lower extremity varicose vein disease</i>	10	20,0 %	6	20,0 %	1
Аntenатальные потери в анамнезе <i>History of antenatal loss</i>	4	8,0 %	2	6,7 %	0,5741
Преэклампсия в анамнезе <i>History of preeclampsia</i>	17	34,0 %	9	30,0 %	0,7117
Задержка развития плода в анамнезе <i>History of Fetal Growth Retardation</i>	13	26,0 %	8	26,7 %	0,9477
Преждевременная отслойка плаценты в анамнезе <i>History of premature placental abruption</i>	5	10,0 %	3	10,0 %	1

В группе женщин, получавших гепаринопрофилактику с прегравидарного этапа, количество ПЭ уменьшилось на 46,7 % ($p = 0,0001$), в том числе тяжелой ПЭ — на 30,7 % ($p = 0,003$), ЗРП — на 30,3 % ($p = 0,003$), индуцированных ПР — на 56,7 % ($p = 0,0001$) (табл. 2).

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

Анализ исходов беременности показал, что в группе исследования отмечено статистически значимое снижение ARR развития ПЭ ($p = 0,0001$), в том числе тяжелой ($p = 0,003$), ЗРП ($p = 0,003$) и индуцированных преждевременных родов ($p < 0,0001$). Индуцированными ПР в группе исследования беременность закончилась у 5 женщин: у 3 женщин — тяжелая ПЭ (33, 35 и 36 недель) и у 2 — декомпенсация внутриутробного состояния плода на 34-й и 35-й неделях. В группе сравнения индуцированные ПР состоялись в 20 наблюдениях, в сроках гестации 24–34 недели: в 11 случаях — по поводу тяжелой ПЭ, 8 беременных родоразрешены досрочно в связи с угрожающей внутриутробной асфиксией плода, у 1 беременной ПР были обусловлены антенатальной гибелью плода.

Наряду с клиническими результатами применения НМГ с целью профилактики гестационных осложне-

ний при носительстве мутации F2G21210A в группах сравнения проанализированы данные лабораторных исследований, характеризующих состояние гемостаза, в том числе уровень активности протромбина в плазме крови.

В результате гепаринопрофилактики, проведенной беременным, активность протромбина в контрольных точках статистически значимо отличалась от таковой у беременных из группы сравнения (рис. 2).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что использование НМГ в повышенных профилактических дозах у беременных-носительниц мутации F2G21210A при сверхпороговой активности протромбина с прегравидарного периода позволяет достоверно снизить абсолютный риск (ARR) развития плацента-опосредованных осложнений.

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [17, 34, 35]. В частности, многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование J. I. P. de Vries и соавт. [36] включало 139 женщин с наследственными тромбофилиями (в том числе 31 женщину с мутацией F2G21210A) и личным отягощенным анамнезом по преэклампсии. С целью профилактики рецидива ПЭ женщинам к профилактическому назначению аспирина (80 мг в сутки) добавляли НМГ (дальтепарин, 5000 МЕ

Таблица 2. Акушерские и перинатальные исходы в зависимости от проведения гепаринопрофилактики при носительстве мутации F2G20210A в группах сравнения**Table 2.** Obstetric and perinatal outcomes by heparin treatment in prothrombin F2G20210A carriers

	Активность протромбина > 171 %, n = 80 Prothrombin activity > 171 %; n = 80				Статистические показатели Statistical value		
	НМГ «+» n = 50 LMWH «+» n = 50		НМГ «-» n = 30 LMWH «-» n = 30		p	RR	95% ДИ 95% CI
	абс. absolute number	уд. вес specific weight (%)	абс. absolute number	уд. вес specific weight (%)			
Всего беременностей Total pregnancies	50		30		-	-	-
РП до 12 недель Reproductive losses before 12 weeks	1	2,0	2	6,7	0,3168	0,3	0,0284–3,1692
ПЭ всего Total PE	5	10,0	17	56,7	0,0001	0,1765	0,0725–0,4291
- в том числе ПЭ тяжелая - including severe PE	3	6,0	11	36,7	0,003	0,1636	0,0496–0,5399
ЗРП Fetal Growth Restriction	3	6,0	11	36,7	0,003	0,1636	0,0496–0,5399
ПР индуцированные Induced preterm delivery	5	10,0	20	66,7	<0,0001	0,15	0,0628–0,3578
Аntenатальная гибель плода Intrauterine fetal death	0	0,0	1	3,3	0,3235	0,2026	0,0085–4,8208

Таблица 3. Показатели, отражающие эффективность гепаринопрофилактики при сверхпороговом уровне активности протромбина у носителей генотипа F2G20210A**Table 3.** Heparin prophylaxis efficacy values at suprathreshold prothrombin activities in F2G20210A genotype carriers

Исходы беременности Pregnancy outcomes	Активность протромбина > 171 %; n = 80 Prothrombin activity > 171 %; n = 80				Статистические показатели Statistical value		
	НМГ «+» n = 50 LMWH «+» n = 50		НМГ «-» n = 30 LMWH «-» n = 30		ARR	NTT	95% ДИ для NTT 95% CI for NTT
	абс. absolute number	EER	абс. absolute number	CER			
Всего беременностей Total pregnancies	50	-	30	-	-	-	-
ПЭ всего Total PE	5	10	17	56,7	46,7	2,1	3,4–1,6
в том числе ПЭ тяжелая including severe PE	3	6	11	36,7	30,7	3,3	6,7–2,2
ЗРП Fetal Growth Retardation	3	6	11	36,7	30,7	3,3	6,7–2,2
ПР индуцированные Induced preterm delivery	5	10	20	66,7	56,7	1,8	2,5–1,4

в сутки) со срока гестации 12 недель. Предложенный подход позволил снизить частоту рецидива на 15,5 % ($p = 0,012$), при показателе NTT = 12.

В 2011 г. французские исследователи представили результаты 10-летнего проспективного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 224 женщины с предшествующей тяжелой ПЭ и с отрицательным результатом при анализе на антифосфолипидные антитела [37]. По протоколу женщины были рандомизированы либо на получение профилак-

тической суточной дозы эноксапарина, начиная с положительного теста на беременность ($n = 112$), либо без эноксапарина ($n = 112$). По результатам исследования авторы сделали вывод, что применение НМГ ассоциируется со снижением частоты развития плацента-опосредованных осложнений (ПЭ, ЗРП, отслойка плаценты) на 15,9 % ($p = 0,004$). Механизм, с помощью которого НМГ может уменьшить количество плацента-опосредованных осложнений беременности, остается неясным. Тем не менее, группой исследователей

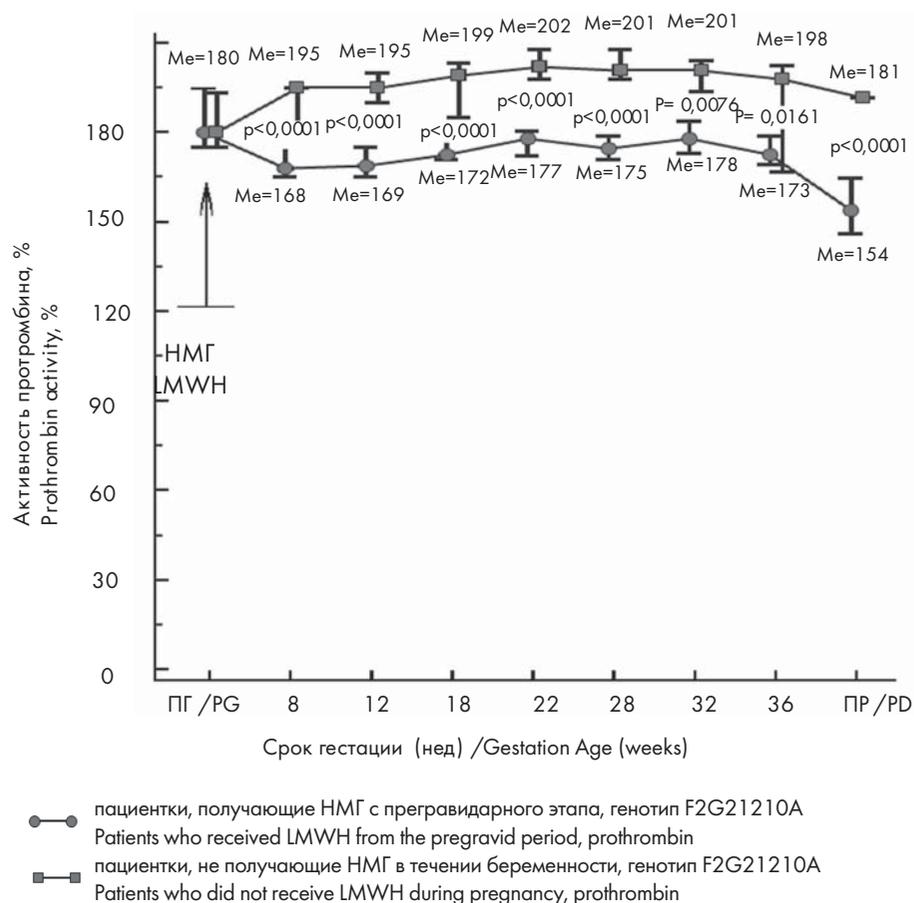


Рисунок 2. Показатели медианы активности протромбина в зависимости от гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц мутации *F2G21210A*
Figure 2. Heparin prophylaxis efficacy values at suprathreshold prothrombin activities in *F2G21210A* genotype carriers Median prothrombin activity by gestation term in *F2G21210A* genotype carriers having heparin prophylaxis

в 2017 г. проведены клиничко-морфологические параллели, иллюстрирующие связь между исходами беременности, морфологией плаценты и применением антикоагулянтов. Назначение НМГ с прегравидарного этапа или с первых недель беременности ассоциировалось с достоверно большим удельным объемом ворсин, сосудов терминальных ворсин плаценты, сосудисто-стромального коэффициента, с большей массой плаценты, низкой частотой инфарктов плацентарной ткани, преобладанием разветвляющегося ангиогенеза в плаценте и высокой удельной площадью ворсин и сосудов. Частота развития ПЭ и ЗРП у данных женщин была значимо меньше [37].

Сильной стороной настоящего исследования являются строгие критерии включения в группу проведения гепаринопрофилактики, позволяющие обеспечить персонализированный подход, основанный не на носительстве патологического генотипа *F2G21210A* (по сути, фактора риска), а на его фенотипической проявленности в виде сверхпорогового повышения активности протромбина. Обоснованность выбранной тактики подтверждается тем, что на фоне получения надропарина кальция отмечается достоверно значимое уменьшение активности протромбина во временных точках

исследования, ассоциированного с уменьшением количества плацента-опосредованных осложнений.

Таким образом, назначение НМГ в повышенных профилактических дозах у носительниц генотипа *F2G21210A* с активностью протромбина выше 171 % с прегравидарного этапа позволяет уменьшить абсолютный риск (ARR) развития таких гестационных осложнений как ПЭ (на 46,7 %, $p = 0,0001$), тяжелой ПЭ (на 30,7 %, $p = 0,0001$) и ЗРП (на 30,7 %, $p = 0,0001$).

Политика раскрытия данных клинических исследований

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 месяцев 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.

Литература

1. Щербина Н.А., Макаренко М.В., Кузьмина И.Ю. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Молодий вчений. 2014; 7(10): 145–8.
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., et al. 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. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8): 633–5. DOI: 10.1080/14767050902866804.
4. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5(60): 22–9.
5. Колосков А.В., Чернова Е.В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина. *Гематология и трансфузиология.* 2018; 63(3): 250–7. DOI: 10.25837/HAT.2019.63.13.004.
6. Robertson L., Wu O., Langhorne P., et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132(2): 171–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
7. 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.
8. Quenby S., Mounfield S., Cartwright J.E., et al. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril.* 2005; 83: 691–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.978.
9. Akinshina S., Makatsariya A., Bitsadze V., et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med.* 2018; 46(8): 893–9. DOI: 10.1515/jpm-2017-0329.
10. 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(1): 23–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.09.029.
11. 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(6): 2125–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.014.
12. 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.
13. D'Ippolito S., Ortiz A.S., Veglia M., et al. Low molecular weight heparin in obstetric care: A review of the literature. *Rep Sci.* 2011; 18(7): 602–13. DOI: 10.1177/1933719111404612.
14. Greer I.A., Brenner B., Gris J.C. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: Which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014; 165(5): 585–99. DOI: 10.1111/bjh.12813.
15. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: An update. *Br J Haematol.* 2015; 168: 619–38. DOI: 10.1111/bjh.13209.
16. 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.
17. Kingdom J.C., Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood.* 2011; 118(18): 4780–8. DOI: 10.1182/blood-2011-07-319749.
18. Brenner B., Hoff R., Blumenfeld Z., et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5): 693–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
19. Carp H., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(3): 433–8. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00066.x.

References

1. Scherbina N.A., Makarenko M.V., Kuzmina I.Uy. Role of violations of angiogenesis in forming of placenta insufficiency and syndrome of fetus retardation of growth. *Molodij vchenij.* 2014; 7(10): 145–8. (In Russian).
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., et al. 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. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(8): 633–5. DOI: 10.1080/14767050902866804.
4. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Hizroeva D.H., et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Practicheskaya meditsina.* 2012; 5(60): 22–9. (In Russian).
5. Koloskov A.V., Chernova E.V. Clinical significance of factor V and prothrombin genes polymorphism. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2018; 63(3): 250–7. DOI: 10.25837/HAT.2019.63.13.004. (In Russian).
6. Robertson L., Wu O., Langhorne P., et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132(2): 171–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
7. 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.
8. Quenby S., Mounfield S., Cartwright J.E., et al. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril.* 2005; 83: 691–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.978.
9. Akinshina S., Makatsariya A., Bitsadze V., et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med.* 2018; 46(8): 893–9. DOI: 10.1515/jpm-2017-0329.
10. 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(1): 23–30. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.09.029.
11. 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(6): 2125–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.014.
12. 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.
13. D'Ippolito S., Ortiz A.S., Veglia M., et al. Low molecular weight heparin in obstetric care: A review of the literature. *Rep Sci.* 2011; 18(7): 602–13. DOI: 10.1177/1933719111404612.
14. Greer I.A., Brenner B., Gris J.C. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: Which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014; 165(5): 585–99. DOI: 10.1111/bjh.12813.
15. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: An update. *Br J Haematol.* 2015; 168: 619–38. DOI: 10.1111/bjh.13209.
16. 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.
17. Kingdom J.C., Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood.* 2011; 118(18): 4780–8. DOI: 10.1182/blood-2011-07-319749.
18. Brenner B., Hoff R., Blumenfeld Z., et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5): 693–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
19. Carp H., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(3): 433–8. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00066.x.

20. Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S., et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown a etiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(3): 280–4. DOI: 10.1080/01443610802042688.
21. Tormene D., Grandone E., De Stefano V., et al. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin **G20210A** mutation. *Thromb Haemost.* 2012; 107(3): 477–84. DOI: 10.1160/TH11-07-0470.
22. Clark P., Walker I.D., Langhorne P., et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: A multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010; 115(21): 4162–7. DOI: 10.1182/blood-2010-01-267252.
23. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M., et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *HABENOX: A randomised multicentre trial.* *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 295–301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334.
24. Martinelli I., Ruggenti 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.
25. 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 randomised trial. *Lancet.* 2014; 384(9955): 1673–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
26. Николаева М.Г., Ясаfoва Н.Н., Момот А.П. и др. Гестационные осложнения носительства мутации **F2:G20210A**, связанные с активностью протромбина. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020; 14(2): 192–202. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.2.192-202.
27. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения): письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3792. https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-27.05.2014-N-15-4_10_2-3792/
28. ГОСТ Р ИСО 24153-2012. Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки. 2014. <https://docplan.ru/Index2/1/4293787/4293787702.htm>
29. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения): письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07 июня 2016 г. N 15-4/10/2-3483. 2016. http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya_eklampsiya.pdf
30. 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.
31. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. In: RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
32. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск. 1980; 313 с.
33. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции.* 2015; (1): 89–97.
34. Drewlo S., Levytska K., Sobel M., et al. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(12): 2486–97. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04526.x.
20. Badawy A.M., Khiary M., Sherif L.S., et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown a etiology. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(3): 280–4. DOI: 10.1080/01443610802042688.
21. Tormene D., Grandone E., De Stefano V., et al. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin **G20210A** mutation. *Thromb Haemost.* 2012; 107(3): 477–84. DOI: 10.1160/TH11-07-0470.
22. Clark P., Walker I.D., Langhorne P., et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: A multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010; 115(21): 4162–7. DOI: 10.1182/blood-2010-01-267252.
23. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M., et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. *HABENOX: A randomised multicentre trial.* *Thromb Haemost.* 2011; 105(2): 295–301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334.
24. Martinelli I., Ruggenti 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.
25. 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 randomised trial. *Lancet.* 2014; 384(9955): 1673–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
26. Nikolaeva M.G., Yasafova N.N., Momot A.P., et al. Gestational complications of the prothrombin **G20210A** mutation related to prothrombin activity. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukciya.* 2020; 14(2): 192–202. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.2.3.192-202. (In Russian).
27. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines (treatment protocol). The letter of Ministry of Health of the Russian Federation 27.05.2014, N 15-4/10/2-3792. (In Russian).
28. GOST R ISO 24153-2012. Statistical methods. Procedures for randomization and selection of a random sample. 2014. <https://docplan.ru/Index2/1/4293787/4293787702.htm>. (In Russian).
29. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the puerperium. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (treatment protocol). The letter of Ministry of Health of the Russian Federation 07.06.2016. N 15-4/10/2-3483. 2016. http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya_eklampsiya.pdf (In Russian).
30. 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.
31. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. In: RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
32. Baluda V.P., Barkagan Z.S., Goldberg E.D. Laboratory methods for study of the hemostasis system. Tomsk. 1980; 313 p. (In Russian).
33. Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A., et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problemy reprodukci.* 2015; (1): 89–97. (In Russian).
34. Drewlo S., Levytska K., Sobel M., et al. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(12): 2486–97. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04526.x.

35. Kupfermink M., Rimon E., Many A., et al. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22(2): 123–6. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343315c.
36. de Vries J.I.P., van Pampus M.G., Hague W.M., et al.; FRUIT Investigators. 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(1): 64–72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
37. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N., et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011; 106(6): 1053–61. DOI: 10.1160/TH11-05-0340.
38. Ларина Е.Б., Олейникова Н.А., Ревина Д.Б. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клинико-морфологические параллели. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017; 26(1): 35–40.
35. Kupfermink M., Rimon E., Many A., et al. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22(2): 123–6. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343315c.
36. de Vries J.I.P., van Pampus M.G., Hague W.M., et al.; FRUIT Investigators. 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(1): 64–72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
37. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N., et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011; 106(6): 1053–61. DOI: 10.1160/TH11-05-0340.
38. Larina E.V., Oleynikova N.A., Revina D.V. et al. Low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency: Clinical and morphological aspects. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017; 26(1): 35–40. (In Russian).

Информация об авторах

Николаева Мария Геннадьевна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nikolmg@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Момот Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: xyzan@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Зайнулина Марина Сабировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева», e-mail: marzainulina@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>

Ясафова Наталья Николаевна, врач-гематолог, КГБУЗ Алтайская краевая клиническая больница, e-mail: jasafova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>

Тараненко Ирина Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, КГБУЗ Алтайская краевая клиническая больница, e-mail: tarania@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-4991>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 23.04.2020

Принята в печать: 15.06.2021

Information about the authors

Maria G. Nikolaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology with supplementary vocational training, Altai State Medical University; Senior Researcher, Altai Branch of the National Research Center for Hematology, e-mail: nikolmg@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Andrey P. Momot, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Altai Branch of the National Research Center for Hematology, e-mail: xyzan@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Marina S. Zainulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Chief Physician, Maternity Hospital No. 6 named after Prof. V.F. Snegirev, e-mail: marzainulina@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>

Natalya N. Yasafova, Physician (haematology), Altai Territorial Clinical Hospital, e-mail: jasafova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-9122>

Irina A. Taranenko, Cand. Sci. (Med.), Physician (haematology), Altai Territorial Clinical Hospital, e-mail: tarania@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-4991>

* Corresponding author

Received 23.04.2020

Accepted 15.06.2021