

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «Р-СЕЛЕКТИН — ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА — МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13» ВО ВРЕМЯ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Колосков А.В.^{1*}, Ильин А.Б.², Столица А.А.², Чернова Е.В.¹, Беляева Е.Л.¹, Каралевич С.А.¹, Токарева И.П.¹, Савельева С.Н.³, Филиппова О.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», 199178, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», 196247, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Физиологической задачей свертывающей системы крови во время родов является предотвращение чрезмерной потери крови.

Цель: оценить количественные и качественные характеристики системы «Р-селектин — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) — металлопротеаза ADAMTS13» во время естественных и неосложненных родов у женщин с физиологически протекавшей беременностью.

Материалы и методы. В исследование включили 40 беременных женщин без соматической патологии, с физиологически протекающей беременностью, завершившейся физиологическими родами (общая группа). Из них у 16 женщин были первые роды (группа 1), у 18 — вторые роды (группа 2) и у 6 — третьи роды (группа 3). Забор венозной крови выполняли в 3 точках исследования: 1 точка — начало родовой деятельности, 2 точка — 2 ч после родов и 3 точка — 24 ч после родов. Контрольную группу составили 25 здоровых небеременных женщин. В образцах крови исследовали: антиген vWF (vWF:Ag), связывающую способность vWF с тромбоцитарным рецептором GPIb (vWF:GPIb), связывающую способность vWF с коллагеном I типа (vWF:CBAI) и III типа (vWF:CBAIII), антиген и активность ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag и ADAMTS13:AC), антитела к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) и Р-селектин.

Результаты. Медианы исследованных характеристик vWF в общей группе были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой во всех точках исследования, за исключением медиан соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag, которые в общей группе были статистически значимо ниже во всех точках исследования при сравнении с контрольной группой. Медианы показателей vWF:GPIb и vWF:Ag у женщин во второй группе были статистически значимо выше во всех точках исследования по сравнению с аналогичными показателями как в первой, так и в третьей группах. Медианы показателей ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB в общей группе были статистически значимо выше при сопоставлении с контрольной группой во всех точках исследования. Медианы показателя ADAMTS13:Ag и соотношения ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag были статистически значимо ниже во всех точках исследования. Индивидуальные значения показателя Р-селектина варьировали от 212,1 до 1398 нг/мл, но медианы этого показателя были статистически значимо выше во всех исследуемых группах и во всех точках исследования по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Повышение vWF:GPIb и vWF:CBAI свидетельствует о том, что эти адгезивные свойства гемостатического белка играют важную роль для предотвращения чрезмерной кровоточивости в родах. С учетом снижения значений соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag по сравнению с контрольной группой адгезия vWF к коллагену имеет в этих условиях большее значение. Несмотря на снижение концентрации ADAMTS13, фактически двукратное нарастание ее активности обеспечивает достаточный антитромботический эффект. Взаимодействие между vWF и ADAMTS13 в условиях физиологических родов не приводит к чрезмерному образованию и накоплению высокоаффинных антител к ADAMTS13.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, vWF:GPIb, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, ADAMTS13, роды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колосков А.В., Ильин А.Б., Столица А.А., Чернова Е.В., Беляева Е.Л., Каралевич С.А., Токарева И.П., Савельева С.Н., Филиппова О.И. Характеристика гемостатической системы «Р-селектин — фактор фон Виллебранда — металлопротеаза ADAMTS13» во время родов у женщин с физиологически протекающей беременностью. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):178–188. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-178-188>

CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM “P-SELECTIN – VON WILLEBRAND FACTOR – METALLOPROTEASE ADAMTS13” DURING CHILDBIRTH

Koloskov A.V.^{1*}, Ilyin A.B.², Stolitsa A.A.², Chernova E.V.¹, Belyaeva E.L.¹, Karalevich S.A.¹, Tokareva I.P.¹, Saveleva S.N.³, Philippova O.I.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

² Specialized Maternity Hospital No. 1, 199178, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Hospital No. 26, 196247, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The physiological task of the blood coagulation system during childbirth is to prevent excessive blood loss.

Aim: to evaluate the quantitative and qualitative characteristics in the system P-selectin-von Willebrand factor (vWF)-metalloprotease ADAMTS13 during natural and uncomplicated childbirth in women with a physiological pregnancy.

Materials and methods. The study included 40 pregnant women without somatic pathology, with a physiologically progressing pregnancy that ended with physiological birth (general group). Of these, 16 women had their first birth (group 1), 18 had their second birth (group 2) and 6 had their third birth (group 3). Venous blood sampling was performed at three points throughout the study: 1st point — the onset of labor, 2nd point — 2 hours after childbirth and 3rd point — 24 hours after childbirth. The control group consisted of 25 healthy non-pregnant women. The blood samples were examined for: vWF antigen (vWF:Ag), binding ability of vWF to platelet receptor GPIb (vWF:GPIb), binding ability of vWF to collagen type I (vWF:CBAI) and type III (vWF:CBAIII), antigen and activity ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC), antibodies to ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) and P-selectin.

Results. The medians of the studied vWF characteristics in the general group were statistically significantly higher compared to the control group at all study points, with the exception of the medians of the vWF:GPIb/vWF:Ag ratio, which in the general group were statistically significantly lower at all study points when compared with the control group. The median values of vWF:GPIb and vWF:Ag in women in the second group were statistically significantly higher at all points of the study, compared with similar indicators in both the first and third groups. The median values of ADAMTS13:AC and ADAMTS13:AB in the overall group were statistically significantly higher when compared with the control group at all study points. Median ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag ratios were statistically significantly lower at all study points. Individual P-selectin values varied widely from 212.1 to 1398 ng/ml, but the medians of this indicator were statistically significantly higher in all study groups and at all study points compared to the control group.

Conclusion. The increase in platelet-binding and collagen-binding abilities of vWF suggests that these adhesive properties of the hemostatic protein play an important role in preventing excessive bleeding during labor. Taking into account the decrease in the vWF:GPIb/vWF:Ag ratio compared to the control group, the adhesion of vWF to collagen is more important under

these conditions. Despite the fact that ADAMTS13 concentration does not decrease, an actual twofold increase in its activity provides a sufficient antithrombotic effect. The interaction between vWF and ADAMTS13 under conditions of physiological labor does not lead to excessive formation and accumulation of high-affinity antibodies to ADAMTS13.

Keywords: von Willebrand factor, vWF:GPIb, vWF:CBAI, vWF:CBAIII, ADAMTS13, childbirth

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Koloskov A.V., Ilyin A.B., Stolitsa A.A., Chernova E.V., Belyaeva E.L., Karalevich S.A., Tokareva I.P., Saveleva S.N., Philippova O.I. Characteristics of the hemostatic system "P-selectin — von Willebrand factor — metalloprotease ADAMTS13" during childbirth. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):178–188 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-178-188>

Введение

Естественные роды — физиологический процесс, завершающий беременность. Физиологической задачей свертывающей системы крови во время родов является предотвращение чрезмерной потери крови. Во время беременности свертывающая система крови претерпевает адаптационные изменения, позволяющие успешно выполнить эту физиологическую функцию. С другой стороны, нефизиологические изменения в свертывающей системе крови лежат в основе развития различных патологических состояний. Поскольку фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) в большом количестве синтезируется эндотелиальными клетками, его метаболизм часто рассматривается в рамках эндотелиальной дисфункции — патологического состояния, обусловленного, в том числе, нарушением синтеза эндотелиальных факторов. Клиническая модель представляется оптимальной для изучения системы «Р-селектин — vWF — металлопротеаза ADAMTS13» в условиях физиологического гемостатического испытания свертывающей системы крови, а также для более четкого разграничения между понятиями «эндотелиальная дисфункция» (патологическое нарушение синтеза и/или экскреции эндотелиальных факторов) и «адаптивная реакция» (изменение физиологической функции в соответствии с меняющимися внешними условиями).

Цель исследования — оценить количественные и качественные характеристики в системе «Р-селектин — vWF — металлопротеаза ADAMTS13» во время естественных и неосложненных родов у женщин с физиологически протекавшей беременностью.

Материалы и методы

Набор материала для исследования выполнен в период с 18.04.2022 по 29.09.2022 на базе Санкт-Петербургского ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». Исследование получило одобрение локального этического комитета СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)» (протокол № 3 от 03.03.2022 г.). При включении в исследование все беременные женщины подписали добровольное согласие. Аналитическая обработка полученных результатов выполнена в период с 01.11.2023 по 30.11.2023.

В исследование включили 40 беременных женщин в возрасте от 20 до 40 лет (медиана — 34 года), не имевших соматической патологии, с физиологически протекавшей беременностью, завершившейся срочными родами без каких-либо осложнений (общая группа). Из них у 16 женщин (возраст от 20 до 39 лет, медиана — 30,5 года) были первые роды (группа 1), у 18 женщин (возраст от 33 до 38 лет, медиана — 33,5 года) — вторые роды (группа 2) и у 6 женщин (возраст от 34 до 40 лет, медиана — 36,5 года) — третьи роды (группа 3).

Контрольную группу составили 25 здоровых небеременных женщин в возрасте от 20 до 43 лет (медиана — 31 год).

При поступлении в родильный дом всем беременным выполняли исследования для исключения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В группе беременных женщин забор крови выполняли в 3 точках исследования: 1 точка — начало родовой деятельности, 2 точка — 2 ч после родов и 3 точка — 24 ч после родов. Для исследования образец крови в объеме 5 мл забирали из кубитальной вены в вакутейнер с цитратом натрия в концентрации 3,2 %. Полученный образец сразу центрифугировали в течение 10 мин на скорости 3000 об/мин (центрифуга лабораторная, производитель — «Beckman Coulter»). Полученную плазму аликвотировали по два образца по 1,0 мл и замораживали при температуре –20 °С.

Для исследований антигена vWF (vWF:Ag) и связывающей способности vWF с тромбоцитарным рецептором GPIb (vWF:GPIb) использовали тест-системы «INNOVANCE» (Siemens, Германия) для анализатора «CS-2000» (Sysmex, Япония). Для исследований связывающей способности vWF с коллагеном I типа (vWF:CBAI) и III типа (vWF:CBAIII), антигена ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), активности ADAMTS13 (ADAMTS13:AC) и антител к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) использовали тест-системы «TECHNOZYM» и «Technoclon» (Technoclon GmbH, Австрия) и для исследования Р-селектина — тест-систему «ReyBiotech» (ReyBiotech, США). Тесты выполняли на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Австрия). Референсные интервалы, установленные производителем.

лями тест систем: vWF:Ag — 50–160%; vWF:GPIb — 50–173%; vWF:CBAI — 0,6–1,3 ед/мл; vWF:CBAIII — 0,4–2,5 ед/мл; ADAMTS13:Ag — 0,5–1,41 ед/мл; ADAMTS13:AC — 0,4–1,3 ед/мл; ADAMTS13:AB: 0,1–11,9 — отрицательный диапазон; 12–15 — пограничный диапазон; свыше 15 — положительный диапазон. Для тест-системы для Р-селектина референсный интервал производителем не установлен, в связи с чем был использован референсный интервал, полученный по результатам исследования здоровых лиц в контрольной группе, — 53–102 нг/мл.

Статистический анализ. Значимость различий между группами оценивали по *U*-критерию Манна — Уитни и критерию знаков парных выборок на платформе «StatPlus Pro 7.6.1» (AnalystSoft Inc., Канада). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты

При оценке полученных данных в общей группе было установлено, что в одном наблюдении (первородящая женщина 37 лет) значения показателя vWF:CBAI в точках исследования 1 и 2 были ниже нижней границы референсного интервала (0,26 и 0,22 ед/мл соответственно в сравнении с 0,6 ед/мл). При этом в точке исследования 3 значение этого показателя составило 2,26 ед/мл и превышало верхнюю границу референсного интервала (1,3 ед/мл). Соотношение vWF:GPIb/vWF:Ag составило 0,68, 0,59 и 0,96 в точках 1, 2 и 3 соответственно. Роды прошли с физиологической кровопотерей,

чрезмерная кровоточивость в послеродовом периоде не наблюдалась. Тем не менее с учетом опубликованных данных о роли показателя vWF:CBAI в диагностике болезни фон Виллебранда [1], это наблюдение было исключено из дальнейшего анализа.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, медианы всех количественных и качественных показателей vWF (vWF:Ag, vWF:GPIb, vWF:CBAI и vWF:CBAIII) в общей группе были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой во всех точках исследования, медианы соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag в общей группе были статистически значимо ниже во всех точках исследования при сравнении с контрольной группой.

Медианы показателя vWF:CBAI были выше верхней границы референсного интервала во всех точках исследования. Медианы показателя vWF:CBAIII находились в границах референсного интервала во всех точках исследования, при этом медиана показателя vWF:CBAIII в точке 3 была статистически значимо выше по сравнению с таковой в группах 1 и 2 ($p = 0,0017$ и $p = 0,0024$ соответственно). Медианы показателей ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB в общей группе (табл. 2) были статистически значимо выше при сопоставлении с контрольной группой, а медиана показателя ADAMTS13:Ag — статистически значимо ниже во всех точках исследования. При этом медианы показателя ADAMTS13:AC в общей группе во всех точках исследования превышали значение верхней границы референсного интервала. Медианы соотношения ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag были статистически

Таблица 1. Характеристики vWF в общей и контрольной группе
Table 1. Characteristics of vWF in the general and control groups

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед/мл/U/mL	vWF:CBAIII ед/мл/U/mL
Общая группа точка 1 General group point 1 $n = 39$	305,5* [208,8–370,0]	343,2* [250,5–416,8]	0,92* [0,82–0,98]	1,91* [1,48–1,98]	1,85* [1,74–2,09]
Общая группа точка 2 General group point 2 $n = 39$	321,3# [191,3–351,5]	359,7# [216,0–417,9]	0,91# [0,81–0,97]	1,79# [1,59–1,96]	1,96# [1,75–2,08]
Общая группа точка 3 General group point 3 $n = 39$	335,2& [300,9–423,5]	377,8& [312,5–457,0]	0,94& [0,88–1,03]	2,09& [1,62–2,22]	2,11& [1,90–2,20]
Контрольная группа Control group $n = 25$	128,3*, #, & [118,6–138,2]	122,0*, #, & [104,0–142,0]	1,13*, #, & [0,95–1,25]	1,13*, #, & [0,94–1,36]	1,41*, #, & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	* $p = 0,0001$	* $p = 0,0001$	* $p = 0,0003$	* $p = 0,0001$	* $p = 0,0001$
	# $p = 0,0001$	# $p = 0,0001$	# $p = 0,001$	# $p = 0,0001$	# $p = 0,0001$
	& $p = 0,0001$	& $p = 0,0001$	& $p = 0,0004$	& $p = 0,0001$	& $p = 0,0001$

Примечания: * статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 1; # статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 2; & статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for the general and control groups at study point 1; # statistical differences for the general and control groups at study point 2; & statistical differences for the general and control groups at study point 3.

значимо выше во всех точках общей группы при сравнении с контрольной группой.

В таблицах 3, 4 и 5 представлены результаты исследования изучаемых показателей vWF в группах, сформированных по признаку «количество родов». Как видно из представленных данных, закономерности, присущие количественным и качественным характеристикам vWF,

выявленные при сопоставлении общей и контрольной групп, имели место и в группах женщин, сформированных по количеству родов. Исключение составила медиана соотношения vWF:GPIIb/vWF:Ag в группе женщин с третьими родами в третьей точке исследования — она не имела статистически значимого отличия при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе.

Таблица 2. Характеристики ADAMTS13 в общей и контрольной группе
Table 2. Characteristics of ADAMTS13 in the general and control groups

Изучаемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Общая группа точка 1 General group point 1 n = 39	1,53* [1,35–1,64]	0,7* [0,7–0,76]	2,17* [2,06–2,46]	3,29* [1,66–4,26]
Общая группа точка 2 General group point 2 n = 39	1,42# [1,34–1,60]	0,69# [0,65–0,79]	2,02# [1,86–2,22]	2,45# [1,90–5,47]
Общая группа точка 3 General group point 3 n = 39	1,41& [1,25–1,61]	0,68& [0,61–0,77]	2,1& [2,00–2,28]	3,15& [1,70–4,39]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36*, #, & [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,41	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,039
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,043
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,004

Примечания: * статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 1; # статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 2; & статистические различия для общей и контрольной групп в точке исследования 3.
Notes: * statistical differences for the general and control groups at study point 1; # statistical differences for the general and control groups at study point 2; & statistical differences for the general and control groups at study point 3.

Таблица 3. Характеристики vWF в группе 1 (первые роды) и контрольной группе
Table 3. Characteristics of vWF in group 1 (first birth) and control group

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед/мл/U/mL	vWF:CBAIII ед/мл/U/mL
Группа 1 точка 1 Group 1 point 1 n = 15	234,9* [191,0–316,4]	291,5* [165,9–415,5]	0,84 * [0,79–1,05]	1,75 * [1,49–1,99]	1,74 * [1,64–2,13]
Группа 1 точка 2 Group 1 point 2 n = 15	231,2# [174,2–323,8]	283,3# [164,7–411,1]	0,86# [0,81–1,04]	1,64# [1,50–2,00]	1,84# [1,66–2,10]
Группа 1 точка 3 Group 1 point 3 n = 15	325,9& [276,9–350,7]	381,9& [309,5–432,7]	0,89& [0,80–0,93]	2,08& [1,61–2,18]	2,13& [1,91–2,21]
Контрольная группа Control group n = 25	128,3*, #, & [118,6–138,2]	122,0*, #, & [104,0–142,0]	1,13*, #, & [0,95–1,25]	1,13*, #, & [0,94–1,36]	1,41*, #, & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0038	*p = 0,0001	*p = 0,0002
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0027	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0014	&p = 0,0001	&p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 3.
Notes: * statistical differences for group 1 and control group at study point 1; # statistical differences for group 1 and control group at study point 2; & statistical differences for group 1 and control group at study point 3.

Таблица 4. Характеристики vWF в группе 2 (вторые роды) и контрольной группе
Table 4. Characteristics of vWF in group 2 (second birth) and control group

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед/мл/U/mL	vWF:CBAIII ед/мл/U/mL
Группа 2 точка 1 Group 2 point 1 n = 18	357,7* [284,3–398,1]	372,1* [296,2–429,4]	0,92* [0,87–0,97]	1,94* [1,87–2,00]	1,91* [1,80–2,07]
Группа 2 точка 2 Group 2 point 2 n = 18	334,5 # [321,2–418,7]	376,1# [336,8–436,1]	0,95# [0,87–0,97]	1,79# [1,64–1,96]	1,96# [1,81–2,11]
Группа 2 точка 3 Group 2 point 3 n = 18	422,3& [324,7–450,4]	453,2& [330,8–541,1]	0,96& [0,91–1,03]	2,10& [1,91–2,26]	2,13& [2,01–2,25]
Контрольная группа Control group n = 25	128,3*, #, & [118,6–138,2]	122,0*, #, & [104,0–142,0]	1,13*, #, & [0,95–1,25]	1,13*, #, & [0,94–1,36]	1,41*, #, & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0064	*p = 0,0001	*p = 0,0001
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0013	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0068	&p = 0,0001	&p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 2 and control group at study point 1; # statistical differences for group 2 and control group at study point 2; & statistical differences for group 2 and control group at study point 3.

Таблица 5. Характеристики vWF в группе 3 (третьи роды) и контрольной группе
Table 5. Characteristics of vWF in group 3 (third birth) and control group

Изучаемые группы Study groups	vWF:GPIb %	vWF:Ag %	vWF:GPIb vWF:Ag	vWF:CBAI ед/мл/U/mL	vWF:CBAIII ед/мл/U/mL
Группа 3 точка 1 Group 3 point 1 n = 6	197,6* [161,4–307,8]	235,5* [179,9–327,6]	0,92* [0,87–0,93]	1,75* [1,45–1,87]	1,80* [1,70–1,94]
Группа 3 точка 2 Group 3 point 2 n = 6	188,4# [133,1–303,3]	218,7# [165,4–327,3]	0,84# [0,79–0,86]	1,79# [1,45–1,83]	1,99# [1,76–2,02]
Группа 3 точка 3 Group 3 point 3 n = 6	296,1& [268,7–354,2]	294,0& [288,0–344,7]	1,01 [0,96–1,03]	1,89& [1,68–2,10]	2,09& [1,88–2,17]
Контрольная группа Control group n = 25	128,3*, #, & [118,6–138,2]	122,0*, #, & [104,0–142,0]	1,13*, # [0,95–1,25]	1,13*, #, & [0,94–1,36]	1,41*, #, & [1,15–1,51]
Референсные значения Reference values	50–173	50–160	–	0,6–1,3	0,4–2,5
p	*p = 0,0034	*p = 0,0009	*p = 0,0191	*p = 0,0088	*p = 0,0094
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0037	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001		&p = 0,0001	&p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 3 and control group at study point 1; # statistical differences for group 3 and control group at study point 2; & statistical differences for group 3 and control group at study point 3.

Медианы показателей vWF:GPIb и vWF:Ag у женщин со вторыми родами (табл. 6) были статистически значимо выше во всех точках исследования по сравнению с аналогичными показателями как в первой, так и в третьей группах. Медианы показателей vWF:GPIb и vWF:Ag в группе женщин с третьими родами были

ниже по сравнению с группой женщин с первыми родами, но это различие было статистически незначимо. Не выявлено статистически значимых различий медиан соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag в группах женщин, сформированных по количеству родов, во всех точках исследования.

В таблицах 7, 8 и 9 представлены результаты исследования изучаемых показателей ADAMTS13 в группах, сформированных по признаку «количество родов». Медианы показателей ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag в этих группах были статистически значимо выше при сопоставлении с контрольной группой, а медиана показателя ADAMTS13:Ag — статистически значимо ниже во всех точках исследования. При этом медианы показателя ADAMTS13:AC превышали значение верхней границы референсного интервала во всех трех группах в каждой точке исследования. Медиана показате-

ля ADAMTS13:AB не имела статистически значимых различий с контрольной группой в группе 1 в точке исследования 1, в группе 2 в точке исследования 2 и во всех точках исследования в группе 3. В таблице 10 представлены результаты исследования Р-селектина. Медианы этого показателя были статистически значимо выше во всех исследуемых группах и во всех точках исследования по сравнению с контрольной группой. Индивидуальные значения показателя Р-селектина варьировали от 212,1 до 1398 нг/мл. Статистически значимых различий медиан показателя Р-селектина между группами, сформированными по количеству родов, не было.

Таблица 6. Сравнение показателей vWF:GPIIb и vWF:Ag в группах, сформированных по количеству родов
Table 6. Comparison of vWF:GPIIb and vWF:Ag indicators in groups formed by the number of births

Исследуемые группы <i>Study groups</i>	vWF:GPIIb			vWF:Ag		
	точка 1 <i>point 1</i>	точка 2 <i>point 2</i>	точка 3 <i>point 3</i>	точка 1 <i>point 1</i>	точка 2 <i>point 2</i>	точка 3 <i>point 3</i>
Группа 1 <i>Group 1</i> <i>n = 15</i>	234,9* [191,0–316,4]	231,2* [174,2–323,8]	325,9* [276,9–350,7]	291,5* [165,9–415,5]	283,3* [164,7–411,1]	381,9* [309,5–432,7]
Группа 2 <i>Group 2</i> <i>n = 18</i>	357,7*, # [284,3–398,1]	334,5*, # [321,2–418,7]	422,3*, # [324,7–450,4]	372,1*, # [296,2–429,4]	376,1*, # [336,8–436,1]	453,2*, # [330,8–541,1]
Группа 3 <i>Group 3</i> <i>n = 6</i>	197,6# [161,4–307,8]	188,4# [133,1–303,3]	296,1# [268,7–354,2]	235,5# [179,9–327,6]	218,7# [165,4–327,3]	294,0# [288,0–344,7]
<i>p</i>	* <i>p</i> = 0,004	* <i>p</i> = 0,004	* <i>p</i> = 0,027	* <i>p</i> = 0,045	* <i>p</i> = 0,045	* <i>p</i> = 0,045
	# <i>p</i> = 0,02	# <i>p</i> = 0,036	# <i>p</i> = 0,017	# <i>p</i> = 0,027	# <i>p</i> = 0,023	# <i>p</i> = 0,012

Примечания: * статистические различия для групп 1 и 2; # статистические различия для групп 2 и 3.
Notes: * statistical differences for groups 1 and 2; # statistical differences for groups 2 and 3.

Таблица 7. Характеристики ADAMTS13 в группе 1 (первые роды) и контрольной группе
Table 7. Characteristics of ADAMTS13 in group 1 (first birth) and control group

Исследуемые группы <i>Study groups</i>	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Группа 1 точка 1 <i>Group 1 point 1</i> <i>n = 15</i>	1,55* [1,45–1,6]	0,75* [0,63–0,77]	2,14* [2,01–2,32]	3,31 [1,43–3,64]
Группа 1 точка 2 <i>Group 1 point 2</i> <i>n = 15</i>	1,49# [1,41–1,56]	0,78# [0,63–0,80]	2,16# [1,92–2,26]	3,64# [2,37–6,64]
Группа 1 точка 3 <i>Group 1 point 3</i> <i>n = 15</i>	1,58& [1,21–1,70]	0,69& [0,58–0,77]	2,29& [1,93–2,49]	3,29& [2,80–4,10]
Контрольная группа <i>Control group</i> <i>n = 25</i>	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36#, & [1,34–2,71]
Референсные значения <i>Reference values</i>	0,4–1,3	0,5–1,4	–	0,1–11,9
<i>p</i>	* <i>p</i> = 0,0001	* <i>p</i> = 0,0001	* <i>p</i> = 0,0001	
	# <i>p</i> = 0,0001	# <i>p</i> = 0,0001	# <i>p</i> = 0,0001	# <i>p</i> = 0,0054
	& <i>p</i> = 0,0001	& <i>p</i> = 0,0001	& <i>p</i> = 0,0001	& <i>p</i> = 0,0007

Примечания: * статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 1 и контрольной группы в точке исследования 3.
Notes: * statistical differences for group 1 and control group at study point 1; # statistical differences for group 1 and control group at study point 2; & statistical differences for group 1 and control group at study point 3.

Таблица 8. Характеристики ADAMTS13 в группе 2 (вторые роды) и контрольной группе
Table 8. Characteristics of ADAMTS13 in group 2 (second birth) and control group

Исследуемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Группа 2 точка 1 Group 2 point 1 n = 18	1,52* [1,30–1,72]	0,70* [0,62–0,75]	2,15* [2,03–2,32]	3,62* [2,40–4,90]
Группа 2 точка 2 Group 2 point 2 n = 18	1,39# [1,19–1,43]	0,69# [0,65–0,71]	1,92# [1,73–2,11]	2,35 [1,56–5,98]
Группа 2 точка 3 Group 2 point 3 n = 18	1,35& [1,25–1,42]	0,65& [0,60–0,71]	2,12& [1,99–2,24]	3,11& [1,98–5,18]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36*, & [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,4	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,022
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001	
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0089

Примечания: * статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 2 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 2 and control group at study point 1; # statistical differences for group 2 and control group at study point 2; & statistical differences for group 2 and control group at study point 3.

Таблица 9. Характеристики ADAMTS13 в группе 3 (третьи роды) и контрольной группе
Table 9. Characteristics of ADAMTS13 in group 3 (third birth) and control group

Исследуемые группы Study groups	ADAMTS13:AC ед/мл/U/mL	ADAMTS13:Ag ед/мл/U/mL	ADAMTS13:AC ADAMTS13:Ag	ADAMTS13:AB ед/мл/U/mL
Группа 3 точка 1 Group 3 point 1 n = 6	1,61* [1,50–1,93]	0,70* [0,62–0,72]	2,43* [2,34–2,68]	2,19 [1,20–3,03]
Группа 3 точка 2 Group 3 point 2 n = 6	1,64# [1,42–1,76]	0,72# [0,66–0,85]	2,14# [2,04–2,27]	2,38 [1,84–3,31]
Группа 3 точка 3 Group 3 point 3 n = 6	1,57& [1,45–1,60]	0,78& [0,70–0,79]	2,05& [2,03–2,07]	0,93 [0,73–3,35]
Контрольная группа Control group n = 25	0,85*, #, & [0,71–1,07]	0,98*, #, & [0,84–1,08]	0,80*, #, & [0,67–1,14]	2,36 [1,34–2,71]
Референсные значения Reference values	0,4–1,3	0,5–1,4	–	0,1–11,9
p	*p = 0,0008	*p = 0,0011	*p = 0,0011	
	#p = 0,0008	#p = 0,0061	#p = 0,0008	
	&p = 0,0008	&p = 0,0026	&p = 0,0008	

Примечания: * статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 1; # статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 2; & статистические различия для группы 3 и контрольной группы в точке исследования 3.

Notes: * statistical differences for group 3 and control group at study point 1; # statistical differences for group 3 and control group at study point 2; & statistical differences for group 3 and control group at study point 3.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, в процессе физиологического родоразрешения гемостатическая система «Р-селектин — vWF — ADAMTS13» находится в стабильном состоянии количественных и качественных показателей, характеризующих vWF и ADAMTS13.

При этом значения показателей Р-селектина хотя статистически значимо превышали значения в контрольной группе, но варьировали в широком диапазоне. Это позволяет предположить, что механизм взаимодействия «Р-селектин — GPIIb-рецептор тромбоцитов — vWF» не является ведущим при остановке

Таблица 10. Значения Р-селектина в изучаемых группах
Table 10. P-selectin values in the studied groups

Изучаемые группы Study groups	Р-селектин, нг/мл/P-selectin ng/mL		
	точка 1 point 1	точка 2 point 2	точка 3 point 3
Общая группа General group n = 39	953,1* [501,5–1096,3]	791,1* [356,7–1053,5]	979,3* [343,1– 1194,7]
Группа 1 Group 1 n = 15	1071,5# [775,2–1134,7]	925,0# [338,7–1130,8]	979,3# [298,8–1198,6]
Группа 2 Group 2 n = 18	998,7& [538,8–1067,4]	733,2& [309,3–987,6]	956,6& [591,0–1182,7]
Группа 3 Group 3 n = 6	421,8@ [359,3–825,2]	1036,3@ [784,7–1102,4]	1115,5@ [484,4–1167,0]
Контрольная группа Control group n = 25	73*, #, &, @ [61–87]	73*, #, &, @ [61–87]	73*, #, &, @ [61–87]
p	*p = 0,0001	*p = 0,0001	*p = 0,0001
	#p = 0,0001	#p = 0,0001	#p = 0,0001
	&p = 0,0001	&p = 0,0001	&p = 0,0001
	@p = 0,0001	@p = 0,0001	@p = 0,0001

Примечания: * статистические различия для общей и контрольной группы; # статистические различия для группы 1 и контрольной группы; & статистические различия для группы 2 и контрольной группы; @ статистические различия для группы 3 и контрольной группы.

Notes: * statistical differences for the general and control groups; # statistical differences for group 1 and control group; & statistical differences for group 2 and control group; @ statistical differences for group 3 and control group.

кровотечения в процессе физиологического родоразрешения. В пользу этого предположения также может свидетельствовать выявленное в настоящем исследовании статистически значимое уменьшение медиан показателя vWF:GPIb/vWF:Ag в большинстве исследованных групп по сравнению с контрольной группой, а также известный факт уменьшения количества тромбоцитов у беременных вследствие дилуционного эффекта и, возможно, из-за потребления в плаценте [2].

С другой стороны, повышение адгезивного потенциала vWF за счет увеличения значений показателей vWF:CBAI и vWF:CBAII свидетельствует о важной роли этого механизма в процессе физиологического гемостаза во время родов. Это представляется также закономерным с точки зрения современной концепции о локализации тромбообразования как основного фактора, разграничивающего физиологическое и патологическое свертывания крови. Презентация коллагена субэндотелиальной выстилки при разрыве маточно-плацентарных сосудов является триггером, запускающим процесс физиологического, локализованного свертывания крови, и не зависит от дилуции крови у беременных.

Статистически значимое повышение показателей vWF:GPIb и vWF:Ag у женщин со вторыми родами по сравнению с аналогичными показателями как в первой, так и в третьей группе во всех точках исследования свидетельствует о широком диапазоне из-

менений этих показателей в рамках физиологической остановки кровотечения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение активности ADAMTS13 является значимым фактором реализации физиологического свертывания крови в части предотвращения чрезмерного тромбообразования и распространения процесса за пределы триггерного локуса. Несмотря на статистически значимое снижение медиан показателя ADAMTS13:Ag во всех исследованных группах и точках исследования по сравнению с контрольной группой, было обнаружено фактически двукратное по сравнению с контрольной группой увеличение значений показателя ADAMTS13:AC и соотношения ADAMTS13:AC/ADAMTS13:Ag. Обнаруженное статистически значимое увеличение медиан показателя ADAMTS13:AB в группе первородящих женщин (вторая и третья точки исследования) и группе женщин со вторыми родами (первая и третья точки исследования) по сравнению с контрольной группой может отражать повышенную протеолитическую активность ADAMTS13, которая связана с переходом в специальное конформационное состояние с презентацией сайтов, обладающих свойством иммуногенности. Однако механизмы образования и биологическое значение антител к ADAMTS13 изучены недостаточно. С одной стороны, обсуждается, что повышенная концентрация vWF при воспалительных реакциях или беремен-

ности индуцирует переход ADAMTS13 в активную конформацию с экспозицией иммуногенных сайтов [3]. С другой стороны, описан механизм образования антител с низкой аффинностью, направленных на поверхностные С-концевые домены [4, 5]. В этом аспекте представляют интерес полученные в настоящем исследовании данные об отсутствии статистически значимых различий показателя ADAMTS13:AB между исследуемыми группами, сформированными по количеству родов, а для группы женщин с третьими родами различия отсутствовали и при сравнении с контрольной группой. Данная информация свидетельствует о том, что физиологически протекающие беременности и физиологические роды не приводят к гипериммунизации и/или накоплению высокоаффинных антител, способных значимо ингибировать активность и/или снижать концентрацию ADAMTS13.

Таким образом, система «Р-селектин — vWF — металлопротеаза ADAMTS13» в условиях физиологических родов обладает широкими адаптивными

возможностями, выходящими за пределы стандартных референсных интервалов для здоровых лиц вне гемостатического испытания. Повышение тромбоцит-связывающей и коллаген-связывающей способностей vWF свидетельствует о том, что эти адгезивные свойства гемостатического белка играют важную роль для предотвращения чрезмерной кровоточивости в родах, но с учетом снижения значений соотношения vWF:GPIb/vWF:Ag по сравнению с контрольной группой адгезия vWF к коллагену имеет в этих условиях большее значение. Несмотря на снижение концентрации ADAMTS13, фактически двукратное нарастание ее активности обеспечивает достаточный антитромботический эффект в условиях повышения концентрации и адгезивных свойств vWF. Взаимодействие между vWF и ADAMTS13 в условиях физиологических родов и без дополнительных факторов риска, по видимому, не приводит к чрезмерному образованию и накоплению высокоаффинных антител, способных значимо ингибировать ADAMTS13.

Литература

1. Колосков А.В., Васильева М.Ю., Филиппова О.И. и др. Частота встречаемости нарушения связывающей способности фактора фон Виллебранда с коллагеном I и III типов у больных болезнью Виллебранда I-го типа. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 62–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-62-69.
2. Othman M., Pradhan A. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: A brief overview. Methods Mol Biol. 2023; 2663: 111–25. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.
3. Verbij F.C., Turksma A.W., de Heij F., et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. Blood. 2016; 127: 1606–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.
4. Deforche L., Roose E., Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. J. Thromb Haemost. 2015; 13: 2063–75. DOI: 10.1111/jth.1314.
5. Grillberger R., Casina V.C., Turecek P.L., et al. Anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies present in healthy individuals share linear epitopes with those in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2014; 99: e58–60. DOI: 10.3324/haematol.2013.100685.

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: avkoloskov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Ильин Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», e-mail: a-ilyin@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0061>

References

1. Koloskov A.V., Vasileva M.Yu., Philippova O.I., et al. The incidence of impaired binding capacity of von Willebrand factor to collagen types I and III in patients with type 1 von Willebrand disease. Gematologiya and transfusiologiya. 2023; 68(1): 62–9. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-62-69.
2. Othman M., Pradhan A. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: A brief overview. Methods Mol Biol. 2023; 2663: 111–25. DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.
3. Verbij F.C., Turksma A.W., de Heij F., et al. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. Blood. 2016; 127: 1606–9. DOI: 10.1182/blood-2015-10-668053.
4. Deforche L., Roose E., Vandenbulcke A., et al. Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. J. Thromb Haemost. 2015; 13: 2063–75. DOI: 10.1111/jth.1314.
5. Grillberger R., Casina V.C., Turecek P.L., et al. Anti-ADAMTS13 IgG autoantibodies present in healthy individuals share linear epitopes with those in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2014; 99: e58–60. DOI: 10.3324/haematol.2013.100685.

Information about the authors

Andrei V. Koloskov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: avkoloskov@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Aleksey B. Ilyin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician Specialized Maternity Hospital No. 1, e-mail: a-ilyin@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-0061>

Столица Александр Анатольевич, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)»,
e-mail: alexstolica@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5345-3474>

Чернова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katernachernova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Беляева Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Каралевич Софья Алексеевна, ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: karalevich8@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0554-4844>

Токарева Илана Петровна, старший лаборант, ординатор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ilanatokareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8835-8661>

Савельева Станислава Николаевна, трансфузиолог отделения трансфузиологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: viz05@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3538-2749>

Филиппова Ольга Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: milidoctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 06.02.2024
Принята к печати: 01.06.2024

Aleksandr A. Stolitsa, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Specialized Maternity Hospital No. 1,
e-mail: alexstolica@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5345-3474>

Ekaterina V. Chernova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: katernachernova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Elena L. Belyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-8965>

Sofia A. Karalevich, Resident, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: karalevich8@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0554-4844>

Ilana P. Tokareva, Senior Laboratory Assistant, Resident, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: ilanatokareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8835-8661>

Stanislava N. Saveleva, transfusiologist of the transfusiology department, St. Petersburg City Hospital No 26,
e-mail: viz05@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3538-2749>

Olga I. Filippova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
e-mail: milidoctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8142-5278>

*** Corresponding author**
Received: 06 Feb 2024
Accepted: 01 Jun 2024