

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Информация о репринтах можно получить в издательстве по адресу: [info@irbis41.ru](mailto:info@irbis41.ru), тел. +7 (495) 649-54-95, факс +7 (495) 649-54-96, эл. почта: [info@irbis41.ru](mailto:info@irbis41.ru).  
Данная интернет-версия сайта была подготовлена с использованием специального программного обеспечения, позволяющего просматривать данный сайт по адресу: <http://www.gynecology.ru>



# Математическое моделирование потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона

Н.Н. Потапов<sup>1</sup>, Е.В. Кудрявцева<sup>2</sup>, В.В. Ковалев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница № 40»;  
Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

**Для контактов:** Елена Владимировна Кудрявцева, e-mail: [elenavladdpopova@yandex.ru](mailto:elenavladdpopova@yandex.ru)

## Резюме

**Введение.** Риск потери беременности в I триместре составляет 12,5–18,7 %. Выработка методов прогнозирования невынашивания беременности является своевременной и актуальной.

**Цель исследования:** разработка прогностической модели для оценки риска невынашивания беременности при нормальном кариотипе эмбриона.

**Материалы и методы.** В одноцентровое когортное ретроспективное сравнительное исследование включены 52 женщины с потерей беременности в 6–12 нед гестации с нормальным кариотипом эмбриона (основная группа) и 126 женщин с физиологически протекающей беременностью и благополучными перинатальными исходами (контрольная группа). Всем участницам исследования выполнено общеклиническое и лабораторное обследование, проведен анализ генетических полиморфизмов (*FGBG* -455A, *F2* G20210A, *F5* G1691A, *F7* G10976A, *F13* G103A, *PAI-1* -675 5G/4G, *ITGA2* C708T, *ITGB3* T176C, *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G, *NOS3* T-786C, *NOS3* C894T) и обследование супруга.

**Результаты.** Факторами, ассоциированными с потерей беременности, оказались бесплодие в анамнезе, аденомиоз, более высокий уровень тромбоцитов по сравнению с контрольной группой, аномальная спермограмма партнера. Получены значимые различия между исследованными группами по частоте встречаемости полиморфизмов *PAI-1* -675 5G/4G, *MTHFR* C677T, *MTRR* A66G, *NOS3* C894T. На основании выявленных закономерностей разработана математическая модель, позволяющая определить высокий риск потери беременности в I триместре (эффективность 86,0 %).

**Заключение.** При комплексной оценке клинико-анамнестических показателей, молекулярно-генетических параметров и показателей здоровья супруга возможно определение групп риска по потере беременности при нормальном кариотипе эмбриона. Своевременное прогнозирование дает основу для оптимизации прекоцепционной (прегравидарной) подготовки и проведения своевременной профилактики.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, привычный выкидыш, тромбофилия, потеря беременности, прекоцепционная подготовка, прегравидарная подготовка

**Для цитирования:** Потапов Н.Н., Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В. Математическое моделирование потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):379–389. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.239>.

## Mathematical modeling of pregnancy loss with normal embryo karyotype in the first trimester

Nikolay N. Potapov<sup>1</sup>, Elena V. Kudryavtseva<sup>2</sup>, Vladislav V. Kovalev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 40; 189 Volgogradskaya Str., Ekaterinburg 620102, Russia;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg 620028, Russia

**Corresponding author:** Elena V. Kudryavtseva, e-mail: [elenavladdpopova@yandex.ru](mailto:elenavladdpopova@yandex.ru)

## Abstract

**Introduction.** The risk of pregnancy loss in the first trimester comprises 12.5–18.7 %. It is timely and relevant to develop methods for predicting miscarriage.

**Aim:** to develop a predictive model for assessing a risk of miscarriage in case of normal embryo karyotype.

**Materials and Methods.** The single-center cohort retrospective comparative study included 52 women with miscarriage at 6–12 weeks of gestation with normal embryo karyotype (main group) and 126 women with physiologically proceeding pregnancies and favorable perinatal outcomes (control group). All patients underwent general clinical and laboratory examination, analysis of genetic polymorphisms (*FGBG -455A*, *F2 G20210A*, *F5 G1691A*, *F7 G10976A*, *F13 G103A*, *PAI-1 -675 5G/4G*, *ITGA2 C708T*, *ITGB3 T176C*, *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*, *NOS3 T-786C*, *NOS3 C894T*), spouse examination.

**Results.** The factors associated with the loss of pregnancy turned out to be presented by a history of infertility, patient adenomyosis, a higher platelet count, as well as abnormal partner spermogram. Significant differences were obtained between the studied groups in the frequency of concurrent polymorphisms *PAI-1 -675 5G/4G*, *MTHFR C677T*, *MTRR A66G*, *NOS3 G894T*. Based on the identified patterns, a mathematical model has been developed allowing to determine the high risk of pregnancy loss in the first trimester (86.0 % efficiency).

**Conclusion.** A comprehensive assessment of clinical and anamnestic indicators, molecular genetic parameters, spouse-related health indicators, it is possible to determine risk groups of pregnancy loss in case a normal embryo karyotype. Timely prediction provides the basis for optimizing preconception care and conducting timely prevention of miscarriage.

**Keywords:** sporadic miscarriage, recurrent miscarriage, thrombophilia, pregnancy loss, preconception care

**For citation:** Potapov N.N., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V. Mathematical modeling of pregnancy loss with normal embryo karyotype in the first trimester. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4): 379–389. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.239>.

## Введение / Introduction

Потеря беременности в I триместре – одна из самых частых проблем во всем мире, с которой приходится сталкиваться женщинам репродуктивного возраста, желающим иметь детей. В журнале *Lancet* в 2021 г. было указано, что в мире ежегодно происходит 23 млн случаев невынашивания беременности, а риск потери беременности в I триместре составляет 12,5–18,7 % от всех клинически зарегистрированных беременностей [1, 2]. Поэтому смело можно утверждать, что невынашивание беременности – это не только медицинская, но и социально-демографическая проблема. Тем не менее ведущие мировые эксперты утверждают, что на сегодняшний день данной проблеме уделяется недостаточно внимания, а последствия невынашивания беременности (как физические, так и психологические) недооценены [3].

Известно, что основной причиной самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей являются хромосомные анеуплоидии (ХА) у зародыша [4–7]. Тем не менее в 40–50 % случаев при потере беременности определяется нормальный кариотип эмбриона, т. е. эти потери фактически являются предотвратимыми. К сожалению, даже при проведении полного обследования в значительной части случаев причина неблагоприятного исхода беременности остается неустановленной, а риск повторной потери беременности неопределенным. В то же время на сегодняшний день существуют вполне эффективные методы профилактики невынашивания беременности, которые могут применяться у женщин из группы риска,

например, женщинам с повышенным риском угрозы самопроизвольного выкидыша и потери беременности для увеличения вероятности пролонгирования беременности и живорождения можно рекомендовать вагинальный микронизированный прогестерон [3].

Очевидно, что в группу риска по невынашиванию беременности попадают женщины, уже имеющие два и более случаев невынашивания беременности в анамнезе [3, 8]. Но для многих женщин даже одна потеря беременности может иметь неблагоприятные психологические последствия, такие как повышенная тревожность, депрессия и даже в некоторых случаях попытки суицида [1], поэтому необходимо стремиться выявлять группы риска по невынашиванию беременности и проводить соответствующую профилактику, не дожидаясь повторных потерь беременности и формирования привычного невынашивания беременности (ПНБ).

На сегодняшний день в системе здравоохранения многих стран мира сохраняется убеждение в том, что большинство потерь беременности неизбежны, а в супружеской паре должно произойти ПНБ, прежде чем они будут иметь право на подробное обследование [1]. А. Соомарасаму с соавт. призывают полностью пересмотреть существующий подход [3]. Мы также убеждены в том, что необходимо стремиться оценить риск невынашивания беременности даже в супружеских парах, не имеющих отягощенного анамнеза, и тем более у тех, кто уже по крайней мере единожды пережил потерю беременности.

Причины потери беременности многообразны. В качестве основных факторов, помимо хромосомных аномалий эмбриона, наиболее часто рассматри-

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

- ▶ Потеря беременности – одна из самых частых проблем во всем мире, с которой приходится сталкиваться женщинам репродуктивного возраста, желающим иметь детей.
- ▶ Известно, что основной причиной неразвивающихся беременностей являются хромосомные анеуплоидии эмбриона. Но в 40–50 % случаев при потере беременности определяется нормальный кариотип эмбриона, следовательно, эти потери предотвратимы.
- ▶ Для многих женщин даже одна потеря беременности может иметь неблагоприятные психологические последствия. Необходимо стремиться выявлять группы риска по невынашиванию беременности и проводить соответствующую профилактику.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Выявлены множественные факторы риска неразвивающейся беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона.
- ▶ Установлен ряд генетических закономерностей, характерных для пациенток с невынашиванием беременности неясного генеза: определены наиболее значимые генетические полиморфизмы, повышающие риск потери беременности при нормальном кариотипе эмбриона.
- ▶ Продемонстрировано, что нормозооспермия у партнера при преконцепционной подготовке снижает риск неразвивающейся беременности в паре.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Представленная прогностическая модель может применяться при преконцепционной подготовке супружеских пар для выявления группы риска по невынашиванию беременности.
- ▶ Использование данной прогностической модели при преконцепционной подготовке позволит проводить персонализированные мероприятия по коррекции модифицируемых факторов риска.
- ▶ Среди пациенток группы риска при беременности необходимо своевременно начать целенаправленное применение различных терапевтических воздействий при угрозе выкидыша.

вают анатомические дефекты (пороки развития матки), инфекционные заболевания, гормональные нарушения [9–11].

Ряд авторов говорят о возможной генетической предрасположенности к невынашиванию беременности у женщины. Чаще всего в этом аспекте изучаются гены тромбофилии, гены фолатного метаболизма, а также гены-регуляторы сосудистого тонуса [12–16]. Носители полиморфизмов в этих генах, как правило, не имеют существенных проблем со здоровьем, но при появлении определенных триггерных факторов, одним из которых является беременность, генетически детерминированная ослабленность ферментных систем может проявиться.

Мы хотели бы подчеркнуть, что при преконцепционной (прегравидарной) подготовке, в том числе при

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

- ▶ Pregnancy loss is one of the most common problems faced by women of reproductive age who want to have children around the world.
- ▶ It is known that the main cause of miscarriage is chromosomal aneuploidies in the embryo. But in 40–50 % of cases with pregnancy loss, the normal embryo karyotype is determined, therefore, these losses are preventable.
- ▶ For many women, even one pregnancy loss can have adverse psychological consequences. It is necessary to strive to identify risk groups for miscarriage and carry out appropriate prevention.

**What are the new findings?**

- ▶ Multiple risk factors for non-developing pregnancy in the first trimester with a normal embryo karyotype have been revealed.
- ▶ A number of genetic patterns characteristic of patients with miscarriage of unknown nature was identified – the most significant genetic polymorphisms were determined, which increase the risk of pregnancy loss with a normal embryo karyotype.
- ▶ It has been demonstrated that spouse-related normozoospermia during preconception care period reduces the risk of missed pregnancy in a couple.

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

- ▶ The presented prognostic model can be used in the preconception care to identify risk group for miscarriage.
- ▶ The use of this prognostic model in preconception care will allow the application of personalized measures to correct the modifiable risk factors.
- ▶ Among patients at risk of pregnancy, it is necessary to promptly begin the targeted use of various therapeutic effects in the event of a threat of miscarriage.

наличии потерь беременности в анамнезе, обследовать необходимо не только женщину, но и ее партнера. В генезе невынашивания беременности отмечено возрастание роли «мужского» фактора. В нескольких научных публикациях показано, что в парах, у которых в анамнезе были потери беременности, обязательно следует учитывать качество спермы, профессиональные вредности и образ жизни супруга [17, 18]. Кроме того, это важно и с психологических позиций, поскольку совместное обследование дает возможность женщине разделить ответственность за исход беременности с партнером.

Разработка новых методов прогнозирования невынашивания беременности (до того, как у женщины произойдут повторные потери беременности!) является своевременной и актуальной. При этом необходимо

учитывать клиничко-анамнестические параметры как самой женщины, так и ее партнера. На наш взгляд, математические прогностические модели, учитывающие множественные факторы риска, могут быть эффективными для прогнозирования потери беременности.

**Цель исследования:** разработка прогностической математической модели для оценки риска невынашивания беременности при нормальном кариотипе эмбриона.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное сравнительное исследование. Обследованы 178 беременных, проживающих на территории Свердловской области. Исследование проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

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

**Критерии включения в основную группу:** возраст от 18 до 40 лет; женщины с установленным фактом неразвивающейся беременности в 6–12 нед; наличие показателей общеклинического обследования пациентки и спермограммы супруга при преконцепционной подготовке; удаление продуктов зачатия методом мануальной вакуумной аспирации; согласие пациентки и ее партнера на участие в исследовании.

**Критерии включения в контрольную группу:** возраст от 18 до 40 лет; женщины, имеющие в анамнезе по крайней мере одну нормальную беременность, завершившуюся рождением живого здорового ребенка в доношенном сроке; наличие показателей общеклинического обследования женщины и спермограммы супруга при преконцепционной подготовке; согласие пациентки и ее партнера на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** тяжелые эндокринные заболевания; артериальная гипертензия 2–3 степени; заболевания щитовидной железы в стадии суб- или декомпенсации; коагулопатии; антифосфолипидный синдром; внутриматочные инфекционные процессы при беременности; тяжелые хронические заболевания (почек, печени, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы); психические заболевания; онкологические заболевания в анамнезе или в настоящее время; хроническая алкогольная или никотиновая интоксикация, употребление психоактивных веществ; пороки развития матки; известные аномалии кариотипа у кого-либо из супругов.

**Критерии исключения из основной группы:** отсутствие результата при проведении цитогенетического исследования (не удалось определить кариотип эм-

бриона); выявление ХА при цитогенетическом исследовании abortивного материала; отказ женщины или ее партнера от участия в исследовании.

**Критерии исключения из контрольной группы:** отказ женщины или ее партнера от участия в исследовании.

### Группы обследованных / Study groups

В основную группу были включены 52 женщины с потерей беременности в 6–12 нед гестации по неустановленной причине с нормальным кариотипом эмбриона. Контрольную группу составили 126 женщин с физиологически протекающей беременностью и благополучными перинатальными исходами, не имеющие невынашивания беременности в анамнезе и проявлений генетических нарушений у детей.

### Методы исследования / Study methods

Всем участницам исследования выполнено клиничко-лабораторное обследование, которое включало: подробный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза; общий и гинекологический осмотр; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза; гистологическое исследование элементов плодного яйца; цитогенетическое исследование ворсин хориона при прерывании неразвивающейся беременности; анализ генетических полиморфизмов. Также проведено обследование супруга. Протокол обследования представлен в **таблице 1**.

### Лабораторные методы исследования / Laboratory examination

При преконцепционной подготовке были выполнены: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение содержания билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы); исследованы параметры коагулограммы (количество тромбоцитов, фибриногена, значения активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, растворимых фибрин-мономерных комплексов); проведено микроскопическое исследование отделяемого половых органов.

### Ультразвуковое исследование / Ultrasound examination

Трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ органов малого таза выполняли на аппарате Philips HD11 XE (Philips, Нидерланды). При проведении УЗИ исключали пороки развития внутренних половых органов; у пациенток основной группы уточняли срок беременности по среднему внутреннему диаметру (СВД) плодного яйца и копчико-теменному размеру эмбриона. Неразвивающаяся беременность диагностировалась при отсутствии регистрации сердечной деятельности эмбриона при копчико-теменном размере  $\geq 7$  мм, и/или при

**Таблица 1.** Протокол обследования участников исследования.**Table 1.** Protocol of examination for study participants.

Методы обследования Study methods	Основная группа Main group (n = 52)	Контрольная группа Control group (n = 126)
Оформление письменного информированного согласия на участие в исследовании Execution of written informed consent to participate in the study	+	+
Сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза Collection of somatic and obstetric-gynecological history	+	+
Общий и гинекологический осмотр General and gynecological examination	+	+
Клинико-лабораторные и исследования Clinical and laboratory examinations	+	+
Ультразвуковое исследование органов малого таза Ultrasound examination of the pelvic organs	+	+
Гистологическое исследование abortивного материала при неразвивающейся беременности Histology examination of abortion material in non-developing pregnancy	+	+
Цитогенетическое исследование abortивного материала при неразвивающейся беременности Cytogenetic examination of abortion material in non-developing pregnancy	+	+
Анализ генетических полиморфизмов Analysis of genetic polymorphisms	+	+
Обследование супруга Spouse examination	+	+

несоответствии размеров плодного яйца сроку беременности и отсутствии динамики роста плодного яйца, и/или отсутствии визуализации эмбриона при СВД плодного яйца  $\geq 25$  мм.

#### Гистологическое и цитогенетическое исследование / Histological and cytogenetic examination

Для подтверждения факта неразвивающейся маточной беременности и исключения трофобластической болезни у пациенток основной группы проводили гистологическое исследование элементов плодного яйца.

При прерывании неразвивающейся беременности у пациенток основной группы проводили цитогенетическое исследование ворсин хориона. Окрашивание препарата выполняли стандартным дифференциальным способом (G-методом). Для уточнения вариабельности хромосомного набора использовали С-метод окраски препарата (окрашивался только конститутивный гетерохроматин). Микроскопию окрашенных препаратов проводили с применением бинокулярных микроскопов производства компании Nicon (Япония). Компьютерную обработку изображения с идентификацией хромосом выполняли с помощью программ Leica CW4000 Kario (Leica Microsystems, Германия).

#### Исследование генетических полиморфизмов / Study of genetic polymorphisms

Выполнен анализ генетических полиморфизмов: *FGBG -455A, F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13 G103A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C708T, ITGB3 T176C, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G, NOS3 T-786C, NOS3 C894T*. Биологический ма-

териал получали путем соскоба буккального эпителия, для проведения исследования использовали набор реагентов и протокол для выделения ДНК компании НПО ДНК-Технология (Россия).

#### Обследование партнеров / Partner examination

У всех участниц исследования также проведено обследование супругов (сбор анамнеза, анализ спермограммы). Для подготовки к сбору эякулята рекомендовалось половое воздержание в течение 2–5 дней. Сбор эякулята участники исследования осуществляли после мочеиспускания путем мастурбации в стерильный контейнер. Исследование проводили в соответствии с руководством ВОЗ по исследованию эякулята. После разжижения регистрировали количество сперматозоидов, их концентрацию и подвижность с помощью спермоанализатора Biola SCA (НПФ Биола, Россия); морфологию сперматозоидов и количество лейкоцитов (сегментоядерных нейтрофилов) определяли при увеличении микроскопа  $\times 100$  в окрашенных препаратах. Образцы с концентрацией сперматозоидов более 14 млн/мл, прогрессивной подвижностью (a+b) более 32 % и/или общей подвижностью (a+b+c) более 40 %, количеством лейкоцитов менее 1 млн/мл соответствовали критериям нормозооспермии.

#### Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 2 от 19.02.2021. Все участницы исследования были проинформированы о методах и характере исследования, включении ре-

зультатов обследования в научное исследование и подписали добровольное информированное согласие.

### Методы статистического анализа / Statistical analysis

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение не соответствовало нормальному. Для качественных показателей представлены абсолютные и относительные величины (%), статистическую значимость различий определяли методом  $\chi^2$ . Для количественных показателей указывали значение медианы (Me) и интерквартильный размах ( $Q_1$ – $Q_3$ ), для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Силу ассоциации полученных величин оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ) с 95 %-ным доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга в сравниваемых выборках проводили с помощью критерия  $\chi^2$  ( $p > 0,05$ ). Для расчета соответствия равновесию Харди–Вайнберга использовали онлайн-калькулятор «Equilibrium Hardy–Weinberg» (режим доступа: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>).

Для формирования уравнения регрессии, которое легко в основу прогностической модели, использовали пошаговый дискриминантный анализ, основанный на минимизации коэффициента Уилкса ( $\lambda$ ) после включения в уравнение регрессии каждого нового предиктора. В уравнение регрессии включали предикторы, для которых значение F (F-статистика) было  $> 3,84$ . Переменные, для которых  $p$  было  $> 0,05$ , были исключены из анализа.

## Результаты / Results

### Клинико-anamnestическая характеристика обследованных / Clinical and anamnestic characteristics of the examined participants

Первоначально было проведено сравнение групп по анамнестическим показателям. Учитывали данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Средний возраст обследованных составил 31 (27,8–34,9) год для основной группы и 30,5 (28–34) лет для контрольной группы ( $p = 0,352$ ). По массовым показателям и частоте соматической патологии различия не существенны ( $p > 0,05$ ). Таким образом, группы оказались клинически сопоставимыми.

Статистически значимые различия получены для показателя «бесплодие в анамнезе» (отсутствие беременности в супружеской паре в течение  $> 12$  мес регу-

лярной половой жизни без контрацепции): в основной группе эпизод бесплодия в анамнезе был у 17 (33 %) пар, в контрольной – у 18 (14,3 %) ( $\chi^2 = 7,89$ ;  $p = 0,005$ ; ОШ = 2,91; 95 % ДИ = 1,36–6,26). Кроме того, у пациенток основной группы значительно чаще встречался аденомиоз – у 16 (30,8 %) женщин по сравнению с 22 (17,5 %) в контрольной группе ( $\chi^2 = 3,88$ ;  $p = 0,048$ ; ОШ = 2,1; 95 % ДИ = 1,01–4,43).

Среди лабораторных показателей статистически значимые различия получены только для показателя «уровень тромбоцитов», который в основной и контрольной группах составил соответственно  $286 (248–322) \times 10^9/\text{л}$  и  $248 (228–292) \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,039$ ).

### Анализ генетических полиморфизмов / Analysis of genetic polymorphisms

При анализе представительства полиморфных генотипов статистически значимые различия между группами получены для 4 полиморфизмов: *PAI-1* -657 5G/4G, *MTHFR* C677T, *MTRR* A66G, *NOS3* C-786T, причем существенные различия выявлены только для гомозиготных вариантов; частота гетерозиготного носительства полиморфизмов в группах была сопоставимой. Соотношение частот полиморфных вариантов генов представлено на **рисунке 1**. По остальным генам различия были статистически незначимы. Для всех генетических вариантов распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга.

### Обследование партнеров / Partner examination

При обследовании партнеров участниц исследования выявлено, что в контрольной группе нормозооспермия определялась значительно чаще – у 82 (65,1 %) мужчин по сравнению с 18 (34,6 %) в основной группе ( $\chi^2 = 13,88$ ;  $p < 0,001$ ; ОШ = 0,28; 95 % ДИ = 0,14–0,56).

### Дискриминантный анализ / Discriminant analysis

Результаты пошагового включения переменных в разделяющие функции представлены в **таблице 2**.

Из представленных показателей было составлено уравнение регрессии, которое легло в основу прогностической модели. Предлагаемый способ прогнозирования состоит в расчете прогностического индекса Z по следующей формуле:

$$Z = 1,8X_1 + 1,8X_2 + 0,008X_3 + 0,3X_4 + X_5 + 1,7X_6 + 1,2X_7 - 1,7X_8 - 2,79, \text{ где}$$

$X_1$  – наличие бесплодия в анамнезе (да – 1, нет – 0);

$X_2$  – наличие аденомиоза (да – 1, нет – 0);

$X_3$  – число тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ );

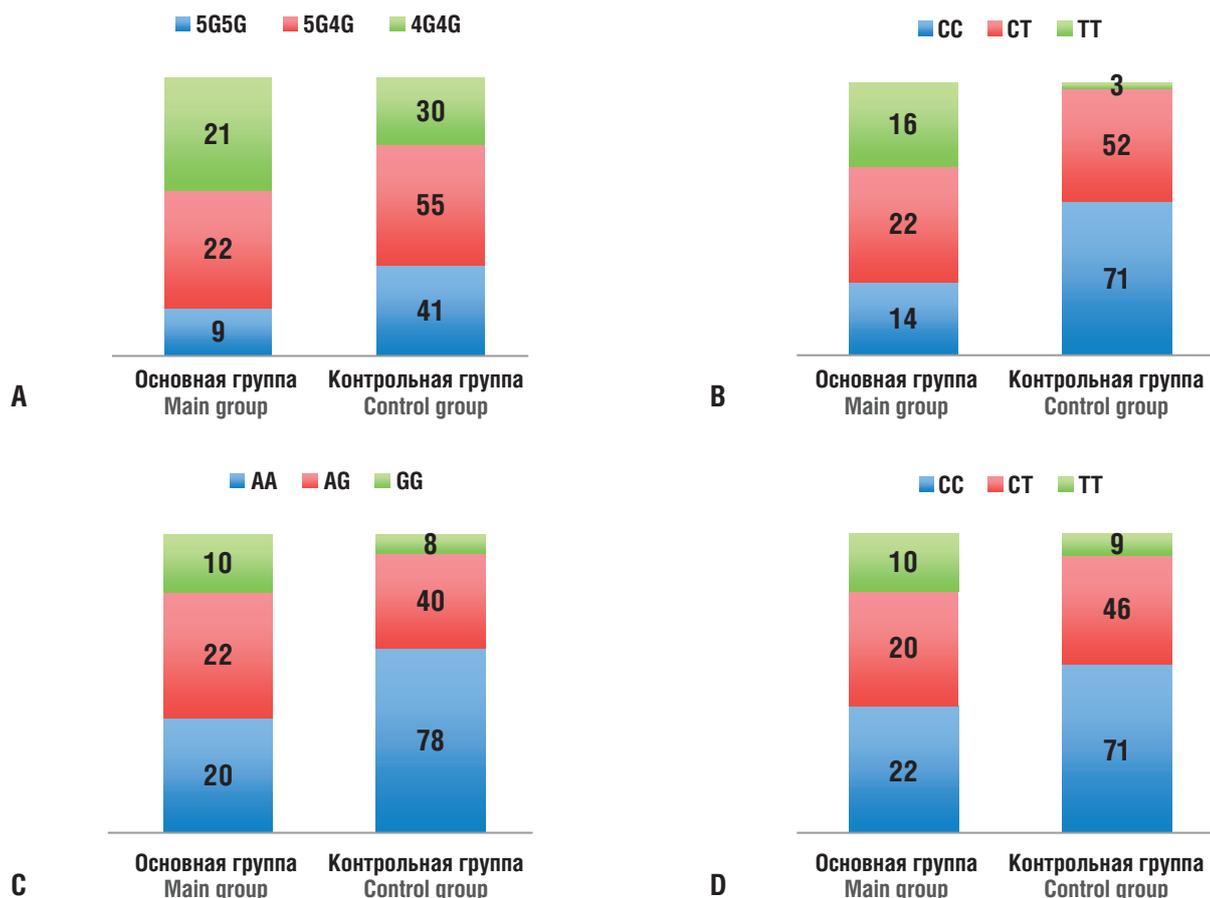
$X_4$  – генотип *PAI-1* -657 5G/4G (5G5G – 1, 5G4G – 0, 4G4G – 1);

$X_5$  – генотип *MTHFR* C677T (CC – 1, CT – 0, TT – 4);

$X_6$  – генотип *MTRR* A66G (AA – 0, AG – 0, GG – 1);

$X_7$  – генотип *NOS3* C-786T (CC – 0, CT – 0, TT – 1);

$X_8$  – нормозооспермия у партнера (да – 1, нет – 0).



**Рисунок 1.** Соотношение полиморфных вариантов *PAI-1* -675 5G/4G (A), *MTHFR* C677T (B), *MTRR* A66G (C), *NOS3* C-786T (D) в группах обследованных женщин.

**Figure 1.** Ratio of polymorphic variants *PAI-1* -675 5G/4G (A), *MTHFR* C677T (B), *MTRR* A66G (C), *NOS3* C-786T (D) in groups of women examined.

**Таблица 2.** Результаты пошагового включения предикторов в разделяющие функции для правила прогноза.

**Table 2.** Data of stepwise predictor inclusion into discriminant functions for prognosis rule.

Включенный признак Included sign	Шаг Step	Лямбда Уилкса (λ) Wilks' lambda	F-статистика F-statistics	Значимость Significance (p)
Наличие бесплодия в анамнезе (X <sub>1</sub> ) Infertility in history (X <sub>1</sub> )	1	0,95565	8,16830	0,00478
Наличие аденомиоза (X <sub>2</sub> ) Adenomyosis diagnosed (X <sub>2</sub> )	2	0,87346	12,67682	0,00000
Число тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л (X <sub>3</sub> ) Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L (X <sub>3</sub> )	3	0,83553	11,41701	0,00000
Генотип <i>PAI-1</i> -657 5G/4G (X <sub>4</sub> ) Genotype <i>PAI-1</i> -657 5G/4G (X <sub>4</sub> )	4	0,79348	8,95320	0,00000
Генотип <i>MTHFR</i> C677T (X <sub>5</sub> ) Genotype <i>MTHFR</i> C677T (X <sub>5</sub> )	5	0,65145	12,99400	0,00000
Генотип <i>MTRR</i> A66G (X <sub>6</sub> ) Genotype <i>MTRR</i> A66G (X <sub>6</sub> )	6	0,62631	12,60406	0,00000
Генотип <i>NOS3</i> C-786T (X <sub>7</sub> ) Genotype <i>NOS3</i> C-786T (X <sub>7</sub> )	7	0,61560	11,65611	0,00000
Нормозооспермия у партнера (X <sub>8</sub> ) Partner's normozoospermia (X <sub>8</sub> )	8	0,59966	11,14931	0,00000

При  $Z > 0$  – высокий риск неразвивающейся беременности при наличии эмбриона с нормальным кариотипом, при  $Z < 0$  – низкий риск.

В контрольной группе показатель  $Z$  составил  $-1,52$  ( $-2,54$  –  $-0,75$ ), в основной группе –  $1,29$  ( $-0,03$  –  $3,59$ ) ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

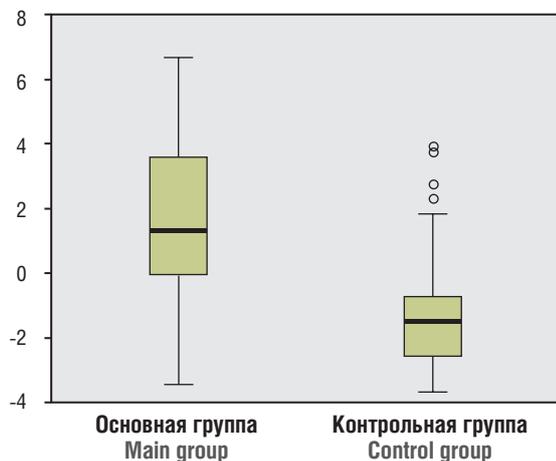


Рисунок 2. Значение расчетного показателя  $Z$  в группах обследованных женщин.

Figure 2. Magnitude of calculated  $Z$ -parameter in groups of women examined.

Чувствительность и специфичность классифицирующей модели была оценена при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой (рис. 3) показатель AUC составил  $0,834 \pm 0,038$  (95 % ДИ =  $0,759$ – $0,909$ ;  $p < 0,001$ ). Для оценки эффективности разработанного правила прогноза проведена его проверка на экзаменационной выборке, подобранной методом «скользящего» подбора. В результате проведенного анализа установлено, что чувствительность и специфичность предлагаемого способа составили соответственно 78,9 и 88,9 %, эффективность – 86,0 %.

## Обсуждение / Discussion

Нами выявлены множественные факторы риска потери беременности в I триместре при нормальном кариотипе эмбриона – это и гинекологические заболевания в анамнезе у пациентки (бесплодие, аденомиоз), и высокий уровень тромбоцитов, и ряд генетических полиморфизмов. Кроме того, имеет значение и здоровье супруга, которое влияет на состояние сперматозоидов. Но если оценивать каждый показатель по отдельности, этого совершенно недостаточно, чтобы утверждать, что пациентка находится в группе риска по неблагоприятному завершению гестации. Только комплексный анализ с учетом набора показателей может с высокой эффективностью спрогнозировать, что

у пациентки может произойти самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность, несмотря на нормальный кариотип эмбриона.

Рутинный лабораторный контроль состояния здоровья наших пациенток не стал ключевым фактором, определяющим причины неблагоприятного завершения беременности. Однако нами обнаружены существенные различия по уровню тромбоцитов между исследуемыми группами. При нормальном кариотипе эмбриона/плода высокий уровень тромбоцитов теоретически может несколько повышать вероятность неблагоприятного исхода беременности вследствие возможных нарушений микроциркуляции, повышения гемостатического потенциала, затруднений имплантации и в дальнейшем формирования плаценты.

Значение однонуклеотидных замен (полиморфных вариантов) в генах, контролируемых различными аспектами регуляции гестационного процесса, изучено достаточно хорошо [19–21]. В результате проведенного нами исследования был установлен ряд генетических закономерностей, характерных для пациенток с невынашиванием беременности неясного генеза. К таким особенностям, в частности, относятся: более высокая по сравнению с группой пациенток, чья беременность закончилась живорождением, выявляемость генетических девиаций, ассоциированных с тромбофилическими осложнениями, в частности полиморфизма *MTHFR* C677T; наличие аллеля G в 66 положении гена *MTRR*; вариант 4G4G ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*; различия по частоте встречаемости полиморфизма *NOS3* G-786T.

Роль мужского фактора в структуре причин бесплодного брака изучается давно и весьма плодот-

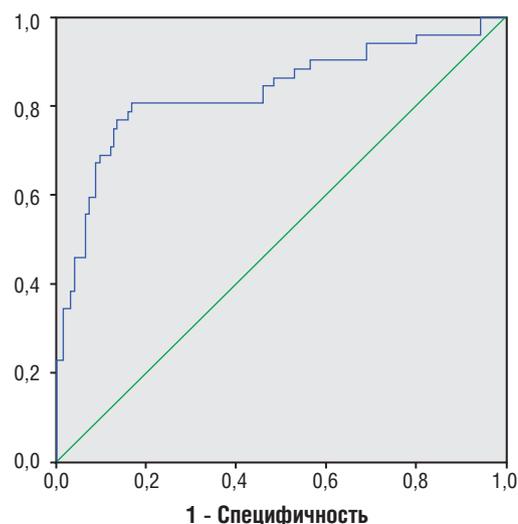


Рисунок 3. ROC-кривая модели прогнозирования неразвивающейся беременности при нормальном кариотипе эмбриона.

Figure 3. ROC-curve for predictive model of non-developing pregnancy in normal embryo karyotype.

ворно [22–24]. Исследование причин невынашивания беременности в этом отношении отличается не столь значительными успехами. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что нормозооспермия у партнера повышает шансы на нормальную беременность.

На основании полученных данных нами была разработана интегральная математическая прогностическая модель, эффективность которой составила 86,0 %, что свидетельствует о высоком качестве представленной модели. Использование данной прогностической модели при преконцепционной подготовке позволит применить персонализированные мероприятия по коррекции модифицируемых факторов риска, а при беременности своевременно начать целенаправ-

ленное проведение различных терапевтических воздействий при угрозе выкидыша.

## Заключение / Conclusion

При использовании комплексного подхода и оценке клинико-анамнестических показателей, молекулярно-генетических параметров, а также показателей здоровья супруга возможно определение групп риска по потере беременности при нормальном кариотипе эмбриона. Своевременное прогнозирование дает основу для оптимизации преконцепционной подготовки супружеских пар и проведения своевременной профилактики потери беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<b>Поступила:</b> 14.07.2021. <b>В доработанном виде:</b> 27.07.2021.	<b>Received:</b> 14.07.2021. <b>Revision received:</b> 27.07.2021.
<b>Принята к печати:</b> 30.07.2021. <b>Опубликована онлайн:</b> 02.08.2021.	<b>Accepted:</b> 30.07.2021. <b>Published online:</b> 02.08.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Потапов Н.Н. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Кудрявцева Е.В. – обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; Ковалев В.В. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи.	Potapov N.N. – study design, obtaining data for analysis, review of literature, text writing; Kudryavtseva E.V. – review of literature, statistical data analysis, text writing; Kovalev V.V. – obtaining data for analysis, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Благодарности	Acknowledgements
Авторы благодарят заведующую отделением лабораторной диагностики медицинского центра «Гармония» (Екатеринбург), д.м.н., профессора Екатерину Сергеевну Ворошилину за помощь в проведении обследования участниц исследования.	The authors thank the Head of the Department of Laboratory Diagnostics of the Medical Center "Harmony" (Ekaterinburg), MD, Dr Sci Med, Professor Ekaterina S. Voroshilina for her help in conducting the examination of the study participants.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 2 от 19.02.2021.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Ural State Medical University, protocol № 2 dated of 19.02.2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные отдельных участников (включая словари баз данных) не будут доступны. По индивидуальному запросу все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации будут доступны исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение. Данные могут быть раскрыты после их деперсонализации спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), могут быть представлены протокол исследования, план статистического анализа, форма информированного согласия, принципы анализа. Данные могут быть предоставлены для метаанализа данных индивидуальных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик <a href="mailto:elenavladorova@yandex.ru">elenavladorova@yandex.ru</a> . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Individual participant (including data dictionaries) will not be available. On individual requests, all individual participant data collected during the trial, after deidentification be available for researchers who provide a methodologically sound proposal. Data will be shared beginning 3 months and ending 5 years follow in article publication. For investigators whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee ("learned intermediary") identified for this purpose study protocol, statistical analysis plan, analytic code will be available. Data will be available for individual participant data meta-analysis. Proposals should be directed to <a href="mailto:elenavladorova@yandex.ru">elenavladorova@yandex.ru</a> . To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

1. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6).
2. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet*. 2021;397(10285):1597. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00954-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00954-5).
3. Coomarasamy A., Gallos I.D., Papadopoulou A. et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8).
4. Кудрявцева Е.В., Ковалёв В.В., Баранов И.И. и др. Роль хромосомных aberrаций эмбриона в генезе привычного и спорадического невынашивания беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(1):34–9. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-34-39>.
5. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Канивец И.В., Коростелев С.А. Современные возможности выявления хромосомных аномалий в abortивном материале. *Уральский медицинский журнал*. 2016;(11):5–8.
6. Kacprzak M., Chrzanowska M., Skoczylas B. et al. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol*. 2016;87(10):722–6. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0075>.
7. Sahoo T., Dzidic N., Strecker M.N. et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med*. 2017;19(1):83–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.69>.
8. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–76. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>.
9. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
10. Адамян Л.В., Артымух Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. *Проблемы репродукции*. 2018;24(S6):338–57.
11. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):85–90. <https://doi.org/10/17166/rosakush201616485-90>.
12. Андреева М.Д., Капанадзе Д.Л., Самбурова Н.В. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе, генетическими и приобретенными формами тромбофилии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2014;8(4):54–5.
13. Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Бере-

## References:

1. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6).
2. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet*. 2021;397(10285):1597. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00954-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00954-5).
3. Coomarasamy A., Gallos I.D., Papadopoulou A. et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8).
4. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Baranov I.I. et al. The role of fetal chromosomal aberrations in the genesis of recurrent and sporadic miscarriage. [Rol' hromosomnyh aberracij embriona v geneze privychnogo i sporadicheskogo nevyynashivaniya beremennosti]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(1):34–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-34-39>.
5. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Kanivets I.V., Korostelev S.A. Modern abilities to detect chromosomal abnormalities in the abortive material. [Sovremennye vozmozhnosti vyyavleniya hromosomnyh anomalij v abortivnom materiale. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2016;(11):5–8. (In Russ.).
6. Kacprzak M., Chrzanowska M., Skoczylas B. et al. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol*. 2016;87(10):722–6. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0075>.
7. Sahoo T., Dzidic N., Strecker M.N. et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med*. 2017;19(1):83–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.69>.
8. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–76. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>.
9. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
10. Adamyam L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E. and other Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. [Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniya]. *Problemy reprodukcii*. 2018;24(S6):338–57. (In Russ.).
11. Dobrokhotova Yu.E., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed abortion: reasons and possibilities for rehabilitation. [Nesostoyavshisya vykidysh. Prichiny i vozmozhnosti reabilitacii]. *Rossiiskij vestnik*

*akushera-ginekologa*. 2016;16(4):85–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17166/rosakush201616485-90>.

12. Andreeva M.D., Kapanadze D.L., Samburova N.V. Obstetric and perinatal outcomes in patients with a history of fetal loss syndrome, genetic and acquired forms of thrombophilia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(4):54–5. (In Russ.).
13. Makatsariya A.D., Khizroeva J.Kh., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Pregnancy and homozygotic and combined forms of thrombophilia at patients with thrombotic and obstetric burdened anamnesis. [Bерemennost' i gомозиготnye i sochetannye formy trombofilii u pacientok s tromboticheskim i akusherskim otyagoshchyonnym anamnezom]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016;(S3):269–70. (In Russ.).
14. Kamali M., Hantoushadeh S., Borna S. et al. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iran Biomed J*. 2018;22(2):78–89. <https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78>.
15. Mehandjiev T.R., Tenno N.M., Nakura Y. et al. Impact of maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on intervillous and decidual pathology with pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):78–85. <https://doi.org/10.1111/jog.13798>.
16. Ruixue W., Hongli Z., Zhihong Z. et al. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(11):1513–8. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0091-1>.
17. Anifandis G., Bounartzi T., Messina C.I. et al. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm®. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):777–82. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3281-x>.
18. Pacey A.A. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage. *Hum Fertil (Camb)*. 2010;13(4):189–93. <https://doi.org/10.3109/14647273.2010.531883>.
19. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. [Molekulyarno-geneticheskie deviacii i akusherskaya patologiya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(1):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.26-32>.
20. Trifonova E.A., Swarovskaya M.G., Ganzha O.A. et al. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):717–26. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01403-2>.
21. Zhao X., Li Q., Yu F. et al. Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14175. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014175>.
22. Cao X., Cui Y., Zhang X. et al. The correlation of sperm morphology with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(33):55646–56. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17233>.
23. Carlini T., Paoli D., Pelloni M. et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(1):58–65. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.014>.
24. Coughlan C., Clarke H., Cutting R. et al. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Asian J Androl*. 2015;17(4):681–5. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.144946>.

#### Сведения об авторах:

**Потапов Николай Николаевич** – зав. отделением гинекологии № 2 ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2785>.

**Кудрявцева Елена Владимировна** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. E-mail: [elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

**Ковалев Владислав Викторович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

#### About the authors:

**Nikolay N. Potapov** – MD, Head of the Department of Gynecology № 2, City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2785>.

**Elena V. Kudryavtseva** – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: [elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

**Vladislav V. Kovalev** – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.