

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 4

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии у пациенток низкого риска

М.Г. Николаева^{1,2}, К.В. Щеклеина^{1,3}, А.П. Момот^{1,2},
В.Ю. Терехина^{1,3}, Е.В. Григорьева^{1,2}

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

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

³КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; Россия, 656019 Барнаул, ул. Гущина, д. 179

Для контактов: Ксения Владимировна Щеклеина, e-mail: schekleinakv@gmail.com

Резюме

Цель: определение роли отдельных параметров коагуляционного гемостаза в реализации тяжелой ранней преэклампсии (рПЭ) в группе пациенток низкого риска ее развития.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное исследование включало 40 пациенток с физиологическим течением беременности и родами в срок (контрольная группа) и 41 беременную с реализованной тяжелой рПЭ (основная группа). В сроках гестации 19–21 и 27–28 нед исследовали активность тканевого фактора (англ. tissue factor, TF), ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) и способность к генерации тромбина в тесте калиброванной тромбوغрафии.

Результаты. У пациенток с реализованной рПЭ зарегистрировано достоверное повышение активности TF относительно контрольной группы в обеих точках исследования: 49,1 пмоль/мл против 5,3 пмоль/мл ($p < 0,0001$) и 56,7 пмоль/мл против 6,6 пмоль/мл ($p < 0,0001$), соответственно. Уровень TFPI в сроки 19–21 нед в основной группе отличался значимо низким показателем относительно контрольной группы (1,1 Ед/мл против 1,6 Ед/мл; $p < 0,0001$) с достоверным его повышением на 82 % к сроку 27–28 нед гестации до 2,1 Ед/мл. В обеих точках исследования выявлено статистически значимое повышение генерации тромбина в группе женщин с реализованной рПЭ.

Заключение. Развитие рПЭ характеризуется повышенной способностью к генерации тромбина. В качестве более чувствительного маркера активации коагуляционного гемостаза определен TF, достоверно значимое повышение активности которого регистрируется в сроке 19–21 нед, что позволяет рассматривать TF в качестве прогностического биомаркера.

Ключевые слова: тканевой фактор, TF, ингибитор пути тканевого фактора, TFPI, генерация тромбина, ранняя преэклампсия, рПЭ

Для цитирования: Николаева М.Г., Щеклеина К.В., Момот А.П., Терехина В.Ю., Григорьева Е.В. Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии у пациенток низкого риска. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(4):391–400. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324>.

The role of coagulation hemostasis for development of early-onset preeclampsia in low-risk patients

Mariya G. Nikolaeva^{1,2}, Ksenia V. Shchekleina^{1,3}, Andrey P. Momot^{1,2}, Vasilisa Yu. Terekhina^{1,3}, Elena V. Grigorieva^{1,2}

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

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

³Altai Regional Clinical Perinatal Center; 179 Gushchina Str., Barnaul 656019 Russia

Corresponding author: Ksenia V. Shchekleina, e-mail: schekleinakv@gmail.com

Abstract

Aim: to determine a role of specific parameters of coagulation hemostasis for development of severe early-onset preeclampsia (ePE) in low-risk patients.

Materials and Methods. A single-center prospective study included 40 patients with a physiological course of pregnancy and term delivery (control group) as well as 41 pregnant women with developed severe ePE (study group). Patients at the gestational age of 19–21 and 27–28 weeks in the comparison groups were examined for serum tissue factor (TF) activity, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and potential to generate thrombin in calibrated thrombography test.

Results. Patients with developed ePE vs. control group were found to have significantly increased TF activity at both time points: 49.1 pmol/ml vs. 5.3 pmol/ml ($p < 0.0001$) and 56.7 pmol/ml vs. 6.6 pmol/ml ($p < 0.0001$), respectively. At gestational age of 19–21 weeks, patients in the study vs. control group had serum TFPI level significantly lower (1.1 U/ml vs. 1.6 U/ml; $p < 0.0001$) that was significant elevated up to 2.1 U/ml by 82 % at 27–28 weeks of pregnancy. At both time points, a significantly increased thrombin generation was detected in women with developed ePE.

Conclusion. The development of ePE is characterized by increased potential to generate thrombin. TF has been identified as a more sensitive marker of activated coagulation hemostasis, and its significantly increased activity was recorded at gestational age of 19–21 weeks that allows us to consider TF as a prognostic biomarker.

Keywords: tissue factor, TF, tissue factor pathway inhibitor, TFPI, thrombin generation, early-onset preeclampsia, ePE

For citation: Nikolaeva M.G., Shchekleina K.V., Momot A.P., Terekhina V.Yu., Grigorieva E.V. The role of coagulation hemostasis for development of early-onset preeclampsia in low-risk patients. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):391–400. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324>.

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

- ▶ Вклад нарушений в системе гемостаза определяет до 15 % эпизодов плацентарных осложнений гестации, включая раннюю преэклампсию (рПЭ), и ключевая роль в их инициации принадлежит активации свертывания крови различными этиопатогенетическими механизмами.
- ▶ Выводы исследователей о сроках повышения уровня тканевого фактора (TF), а также уровня его естественного ингибитора (TFPI) при реализации рПЭ неоднозначны.
- ▶ Высокоинформативные коагуляционные тесты не рассматриваются на доклинической стадии заболевания, а выполняются лишь при тяжелом течении ПЭ, требующим, как правило, проведения неотложных мероприятий и решения вопроса о родоразрешении.

Что нового дает статья?

- ▶ Расширены представления о роли коагуляционного гемостаза в развитии рПЭ: определено значимое повышение способности к тромбинообразованию по результатам калиброванной тромбграфии в сроке беременности 19–21 нед.
- ▶ Установлено, что активность TF более 14,4 пмоль/мл в сроки гестации 19–21 нед у беременных с неудовлетворительной ультразвуковой картиной (индекс плацентарного отношения (PRI) > 7) является биологическим маркером, обеспечивающим предикцию рПЭ на доклиническом этапе.
- ▶ Определено, что гиперкоагуляционные сдвиги у пациенток низкого риска развития ПЭ ассоциированы с нарушением сонографических характеристик плаценты в сроки гестации 19–21 нед.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Предлагается алгоритм прогнозирования рПЭ в группе низкого риска: в сроки гестации 19–21 нед при визуализации неудовлетворительной ультразвуковой картины (PRI > 7) и последующем выявлении лабораторных маркеров гиперкоагуляции (TF > 14,74 пмоль/мл) рекомендуется консультация гематолога для определения терапевтических корректирующих мероприятий.
- ▶ Определены предпосылки для таргетного терапевтического воздействия на биологические мишени, а именно, использование низкомолекулярного гепарина с целью снижения повышенного тромбинообразования у пациенток, стратифицированных в группу высокого риска реализации плацентарной ПЭ.

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

- ▶ The contribution of hemostatic system disorders accounts for 15 % of placenta-associated complications, including early-onset preeclampsia (ePE), where the key role in their initiation belongs to activated blood coagulation by various etiopathogenic mechanisms.
- ▶ Conclusions regarding timeframe for rise in the serum level of tissue factor (TF) as well as its natural inhibitor (TFPI) in developing ePE are ambiguous.
- ▶ Highly informative coagulation tests are considered at preclinical stage of the disease, but should be carried out only in severe PE, usually requiring to apply urgent actions and decision making regarding childbirth.

What are the new findings?

- ▶ The role of coagulation hemostasis in ePE development is expanded: a potential for thrombin generation was found to be markedly elevated based on calibrated thrombography at gestational age of 19–21 weeks.
- ▶ It is established that TF activity higher than 14.4 pmol/ml at 19–21 weeks with index of placental ratio (PRI) > 7 (ultrasound) is a biological marker allowing to predict ePE.
- ▶ It is defined that hypercoagulation shifts in patients at low risk of developing PE are associated with ultrasound disorders of placental characteristics at 19–21 weeks of pregnancy.

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

- ▶ Algorithm of ePE prediction in low-risk group is proposed: at 19–21 weeks with unsatisfactory ultrasound picture (PRI > 7) and subsequent identification of laboratory markers of hypercoagulation (TF > 14.74 pmol/ml), a hematologist consultation is recommended for assessing therapeutic correction.
- ▶ There were determined prerequisites for specific therapeutic action on biological targets, namely, use of low-molecular heparin to decrease elevated generation of thrombin in high-risk group patients for placental PE.

Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) описывается как комплексное расстройство в системе «мать–плацента–плод», затрагивающее все системы органов как матери, так и плода, возникает после 20 нед беременности, характеризуется артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, а при тяжелом течении – явлениями полисистемной недостаточности. В литературе описано и проанализировано более 20 специфических биомаркеров, дисбаланс которых может рассматриваться как предикция развития ПЭ [1, 2]. При этом роль гемостатических реакций в формировании акушерской патологии, в том числе ПЭ, неоспорима и изучается на протяжении многих десятилетий. Результаты исследований свидетельствуют о том, что вклад нарушений в различных звеньях системы гемостаза определяет 5–15 % плацентарных осложнений, при этом ключевая роль в их инициации принадлежит повышенному образованию тромбина [3, 4]. Предполагается, что один из механизмов повышения тромбинообразования заключается в избыточном синтезе и высвобождении тканевого фактора (англ. tissue factor, TF) [5, 6]. При этом источник повышенной экспрессии TF до настоящего времени не совсем ясен, поскольку он может выделяться тромбоцитами и моноцитами крови в ответ на действие провоспалительных цитокинов, эндотелием сосудов и плацентой [7, 8].

Необходимо отметить, что трофобласт характеризуется повышенной экспрессией TF на протяжении всей беременности. Однако в отличие от эндотелия кровеносных сосудов, который экспрессирует TF только при воспалительных и протромботических стимулах, клетки трофобласта конститутивно экспрессируют TF, проявляя, таким образом, даже в условиях физиологической беременности признаки активированного эндотелия. Системное влияние TF реализуется через контакт клеток трофобласта, экспрессирующих TF, с переносимыми материнской кровью факторами VII и X, что активирует их и инициирует образование тромбина [9]. Тромбин, в свою очередь, может реализовывать свое действие как локально, ингибируя пролиферацию и регулируя инвазивность клеток трофобласта, так и системно – вместе с фибриногеном и фактором XIII, финализируя каскад коагуляции.

Другими словами, локальное повышение генерации тромбина определяет образование фибрина и формирование фибриновых отложений [7, 10]. Как известно, именно избыточное отложение фибрина в межворсинчатом пространстве является одной из причин недостаточной инвазии ворсин хориона в гравидарный эндометрий, что ведет к нарушению процессов имплантации и впоследствии к неадекватной перфузии, которая при длительном существовании, как правило, реализуется в изменении линейных размеров антенатальной плаценты, визуализируемой при выполнении ультразву-

вукового исследования (УЗИ) [11]. Учитывая вышеизложенное, нам представилось необходимым рассмотреть параметры коагуляционного гемостаза в качестве биомаркеров прогнозирования ранней ПЭ (рПЭ). Как правило, данный вид патологии манифестирует у пациенток группы низкого риска ее развития, имеет тяжелое клиническое течение и неблагоприятный прогноз как для матери, так и для новорожденного [12].

Цель: определение роли отдельных параметров коагуляционного гемостаза в реализации тяжелой рПЭ в группе пациенток низкого риска ее развития.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Выполнено одноцентровое проспективное исследование с включением 90 пациенток в сроки гестации 19–21 нед. На этапе формирования когорты исследования основную группу составили 50 беременных низкого риска развития ПЭ по результатам расчетов калькулятора FMF (англ. Fetal Medicine Foundation; Фонд медицины плода) в сроки гестации 11–13 нед, но с показателем индекса плацентарного отношения (англ. placental ratio index, PRi) ≥ 7 , рассчитанного в сроки гестации 19–21 нед. PRi – это интегральный показатель, отношение длины (Lp) плаценты к ее толщине (Thp), измеренных в миллиметрах ($PRi = Lp/Thp$), полученный нами ранее по результатам исследования, направленного на поиск ультразвуковых маркеров развития рПЭ в сроки гестации 19–21 нед в группе беременных низкого риска по результатам расчетов калькулятора FMF при первом скрининге. При значении $PRi \geq 7$ развитие рПЭ, как было показано, может прогнозироваться в 91,3 % случаев: чувствительность (англ. sensitivity, Se) = 90 %, специфичность (англ. specificity, Sp) = 87,5 % [13].

Контрольная группа представлена 40 соматически здоровыми женщинами с физиологическим течением беременности, родами в срок новорожденными без признаков гипотрофии.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: возраст женщины 18–35 лет; первые предстоящие роды; беременность одним плодом; отсутствие соматических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет); индекс массы тела не более 25 до момента вступления в беременность; показатель $PRi \geq 7$ в сроки гестации 19–21 нед.

Критерии исключения из основной группы: беременность как результат использования программ вспомогательных репродуктивных технологий; репродуктивные потери в анамнезе после 22 нед беремен-

ности; личная история ПЭ; соматические заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет; генетическая или приобретенная тромбофилия.

Методы исследования / Study methods

Исследование коагуляционного гемостаза / Study of coagulation hemostasis

Все женщины, включенные в исследование, наряду с применением регламентированных методов – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена, протромбиновое (тромбопластиновое) время (ПВ), количество тромбоцитов [14], были обследованы в сроки гестации 19–21 и 27–28 нед на уровень отдельных параметров коагуляционного звена гемостаза: ТФ, ингибитор пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), способность к тромбообразованию в тесте калиброванной тромбографии по показателям: пиковая концентрация тромбина (Peak thrombin, нмоль/л) – максимальная концентрация тромбина, достигаемая в процессе его генерации в образце), и эндогенный тромбиновый потенциал (endogenous thrombin potential, ЕТР, нмоль/мин) – площадь под кривой генерации тромбина.

Для количественного определения активности ТФ использовали набор реагентов Actichrome® ТФ (Bio Medica Diagnostics, США), а активности TFPI – Actichrome® TFPI того же производителя. При исследовании генерации тромбина использовали планшетный флуориметр Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с программным обеспечением Thrombinoscope 3.0.0.26. Коагуляция исследуемой плазмы крови осуществлялась в присутствии 5,0 пмоль тканевого фактора и 4 мкмоль фосфолипидов (PPP-Reagent 5 pM, Thrombin Calibrator, FluCa-Kit, Нидерланды) [15].

Из принятых в исследование 50 пациенток основной группы тяжелая рПЭ развилась в 41 наблюдении; две пациентки выбыли из исследования по причине переезда в другой регион; у двух пациенток реализовались спонтанные преждевременные роды в 34 нед; 5 беременных родоразрешены в доношенном сроке гестации: 4 – оперативным путем (1 случай – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, 3 эпизода – аномалии родовой деятельности), и только в одном наблюдении роды были через естественные родовые пути. По факту родоразрешения заявленные тесты коагуляционного гемостаза выполнены 41 женщине основной группы и 40 пациенткам группы контроля.

Ультразвуковое исследование / Ultrasound examination

УЗИ выполнялось, как минимум, двумя специалистами, имеющими сертификаты FMF, на сканере экспертного класса GE Voluson E10 (GE Healthcare, Ав-

стрия) трансабдоминально с использованием конвексного объемного датчика RAB6-D с частотой 2–8 МГц. Квалификация специалистов позволяла проводить расчеты риска акушерских осложнений при помощи акушерско-гинекологического модуля базы данных Astraia (Astraia Software GmbH, Германия).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Дизайн и методы исследования обсуждены и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол № 8 от 25.10.2019. Перед отбором биологического материала (периферическая кровь) каждая участница исследования подписала информированное согласие.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Распределение полученных данных на нормальность с учетом малого объема выборки в группах сравнения определялось с использованием критерия Шапиро–Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Качественные данные, включая номинальные, представлены абсолютными числами (n), описанные расчётом их доли (%) в анализируемой выборке. Сравнительный анализ качественных данных в двух независимых выборках проводился посредством заполнения таблиц сопряженности и расчета точного теста Фишера. Пороговый значимый уровень различий (p) определен на уровне $p < 0,05$. Ряд анализируемых данных представлен непрерывными рядами (лабораторные показатели; данные о весе новорожденных, плацент, пациенток; показатели артериального давления и протеинурии), которые в большинстве своем не имели нормального распределения Гаусса, что определило выбор методов непараметрической статистики для анализа; эти данные представлены в виде медианы (Me), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) для медианы и интерквартильного размаха $[Q_1-Q_3]$. Для определения чувствительности и специфичности теста проводили ROC-анализ (англ. Receiver Operating Characteristic) с расчетом площади под кривой (англ. Area Under Curve, AUC), отражающей качество диагностического теста. Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения MedCalcVersion 17.9.7 (MedCalc Software LTD, Бельгия).

Результаты / Results

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

Анализируемые группы были идентичны по возрасту, паритету и соматической патологии (табл. 1). Течение I триместра беременности было благоприят-

ным у женщин обеих групп. Только в основной группе во II триместре беременности зарегистрирован гестационный сахарный диабет в 5 наблюдениях, что не имело достоверной разницы с группой контроля. При этом уровень глюкозы в плазме крови у пациенток корректировался сбалансированной диетой. Среднее давление как систолическое, так и диастолическое у пациенток основной группы было значимо больше, а протеинурия определялась только у пациенток

с реализованной ПЭ. Также женщины в группе с ПЭ имели значимо меньший гестационный срок родоразрешения и массу тела новорожденных по сравнению с женщинами с физиологической беременностью.

Результаты исследования коагуляционного гемостаза / The results of examining coagulation hemostasis

Ключевым моментом нашей работы явилось определение отдельных параметров коагуляционного

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных женщин.

Table 1. Clinical characteristics of the women examined.

Параметр Parameter	Контрольная группа Control group n = 40	Основная группа Main group n = 41	p
Средний возраст, лет, Ме [Q ₁ –Q ₃] Average age, years, Me [Q ₁ –Q ₃]	28,6 [25,1–32,1]	28,0 [24,8–33,2]	0,0821
Индекс массы тела на момент принятия на диспансерное наблюдение, Ме [Q ₁ –Q ₃] Body mass index at admission for dispensary observation, Me [Q ₁ –Q ₃]	22,1 [20,1–24,4]	22,3 [20,4–25,1]	0,1803
Паритет (предшествующее количество беременностей в личном анамнезе), Ме [Q ₁ –Q ₃] Parity (prior number of pregnancies in personal history), Me [Q ₁ –Q ₃]	1,0 [0,0–3,0]	1,0 [0,0–2,0]	0,6825
Артифициальный аборт, n (%) Artificial abortion, n (%)	9 (22,5)	8 (19,5)	0,7415
Самопроизвольный выкидыш, n (%) Spontaneous miscarriage, n (%)	9 (22,5)	3 (7,3)	0,6666
Неразвивающаяся беременность, n (%) Non-developing pregnancy, n (%)	9 (22,5)	1 (2,4)	0,5500
Хронический пиелонефрит, n (%) Chronic pyelonephritis, n (%)	9 (22,5)	3 (7,3)	0,6666
Заболевания щитовидной железы, n (%) Thyroid diseases, n (%)	5 (12,5)	4 (9,8)	0,6951
Варикозная болезнь нижних конечностей, n (%) Varicose disease of lower extremities, n (%)	1 (2,5)	2 (4,9)	0,3393
Угрожающий самопроизвольный выкидыш до 12 нед, n (%) Threatened miscarriage prior to 12 weeks of pregnancy, n (%)	2 (5,0)	3 (7,3)	0,6666
Угрожающие преждевременные роды в сроке более 22 нед, n (%) Threatened preterm birth after 22 weeks of pregnancy, n (%)	0	2 (4,9)	0,2964
Гестационный сахарный диабет, n (%) Gestational diabetes mellitus, n (%)	0	5 (12,2)	0,0875
Срок родоразрешения (полных недель), Ме [Q ₁ –Q ₃] Delivery time (full weeks), Me [Q ₁ –Q ₃]	39 [37–41]	30 [28–32]	0,0009
Оперативное родоразрешение, n (%) Operative delivery, n (%)	9 (22,5)	38 (90,4)	< 0,0001
Среднее систолическое артериальное давление на момент родоразрешения, мм рт. ст., Ме [Q ₁ –Q ₃] Mean systolic blood pressure at delivery time, mm Hg, Me [Q ₁ –Q ₃]	115 [110–123]	165 [160–180]	< 0,0001
Среднее диастолическое артериальное давление на момент родоразрешения, мм рт. ст., Ме [Q ₁ –Q ₃] Mean diastolic blood pressure at delivery time, mm Hg, Me [Q ₁ –Q ₃]	75 [70–80]	120 [110–128]	< 0,0001
Протеинурия на момент родоразрешения, г/л, Ме [Q ₁ –Q ₃] Proteinuria at delivery time, g/l, Me [Q ₁ –Q ₃]	0	4,0 [3,0–6,0]	< 0,0001
Масса тела новорожденного при рождении, г, Ме [Q ₁ –Q ₃] Birth weight, g, Me [Q ₁ –Q ₃]	3330 [3150–3680]	1170 [892,5–1480]	< 0,0001
Перцентиль новорожденного при рождении, Ме [Q ₁ –Q ₃] Newborn weight percentile at birth, Me [Q ₁ –Q ₃]	70,0 [61,4–82,3]	48,0 [40,0–53,1]	< 0,0001
Масса плаценты, г, Ме [Q ₁ –Q ₃] Placenta weight, g, Me [Q ₁ –Q ₃]	460,2 [412,0–589,4]	340,0 [256,0–380,8]	< 0,0001

гемостаза при реализации рПЭ в группе низкого риска. При анализе уровня прокоагулянтной активности TF определено, что в группе пациенток с реализованной рПЭ она превышала аналогичный в группе контроля в 9,2 раза (рис. 1А). При анализе уровня ингибитора TF (TFPI) выявлена обратная тенденция: в сроке гестации 19–21 нед активность TFPI в основной группе определена в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля, а к сроку 27–28 нед, т. е. за 1–3 недели до реализации ПЭ показатель TFPI по медиане оказался сопоставимым с таковым в группе контроля, при этом его уровень значимо увеличился (82,0 %) относительно точки 19–21 нед (рис. 1В).

Анализ способности к генерации тромбина в тесте калиброванной тромбографии выявил следующие закономерности. В группе женщин с реализованной рПЭ отмечено достоверное повышение тромбообразования по показателям «Пик тромбина – Peak thrombin» (рис. 2А) и «Эндогенный тромбиновый потенциал – ЕТР» (рис. 2В). При этом в сроке беременности 19–21 нед определена достоверная значимая корреляция умеренной силы между показателем коагуляционной активности TF и показателем Peak thrombin ($r = 0,58$; $p = 0,0375$).

Критерии для прогнозирования развития ранней преэклампсии / Criteria to predict developing early preeclampsia

Учитывая значимые различия анализируемых параметров в группах сравнения, проведен комбинированный ROC-анализ для выявления наиболее чувствительного критерия для прогнозирования развития рПЭ в сроки гестации 19–21 нед (рис. 3).

Установлено, что все анализируемые тесты имеют высокую прогностическую значимость, однако при уровне активности TF более 14,74 пмоль/мл риск развития ПЭ в сроки 19–21 нед у пациенток с $PRi \geq 7$ прогнозируется в 100 % случаев (95 % ДИ = 0,947–1,000; $p < 0,0001$), что позволяет рассматривать TF в представленной когорте беременных идеальным прогностическим биомаркером.

Обсуждение / Discussion

Наше предположение о роли TF в патогенетическом каскаде развития ранней (плацентарной) ПЭ основано на представлении биологического действия TF и тромбина на многоступенчатый процесс становления плаценты. Как известно, TF наряду с основной функцией – инициацией каскада свертывания крови участвует также в развитии асептического воспаления, инвазии хориона и ангиогенезе – основных звеньев патогенеза ПЭ [16]. Предметом научных дискуссий в литературе являются 2 направления. Во-первых, роль TF в развитии осложнений, связанных с нарушением становления плаценты, во-вторых, вклад повышенной активно-

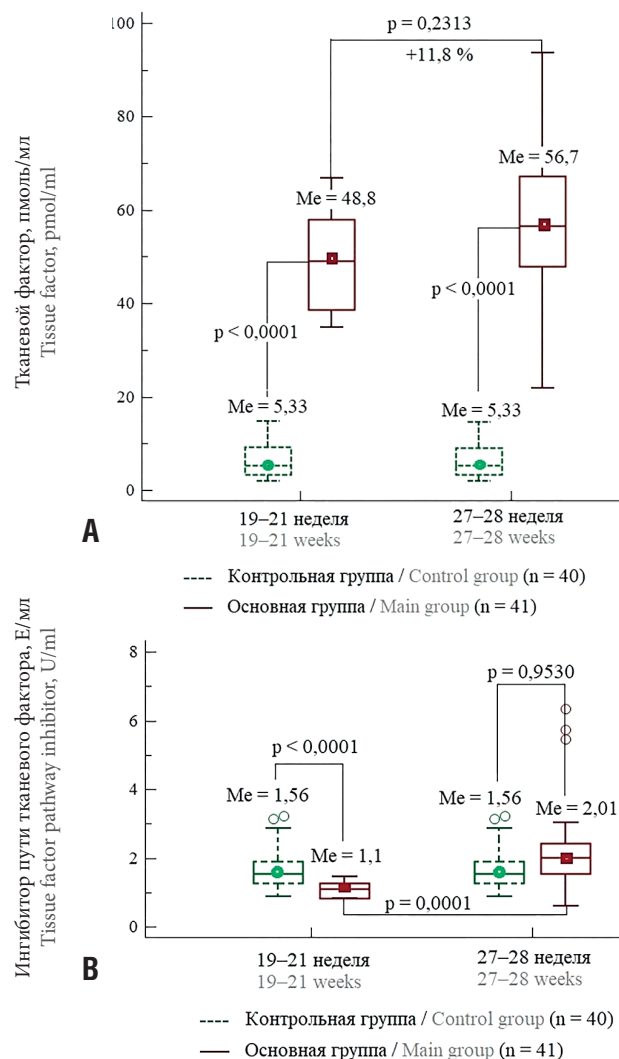


Рисунок 1. Значения медианы тканевого фактора (А) и ингибитора пути тканевого фактора (Б) в 19–21 и 27–28 нед при физиологическом течении беременности (контрольная группа) и при реализации ранней преэклампсии (основная группа).

Figure 1. Serum level of tissue factor (А) and tissue factor pathway inhibitor (Б) at gestational age of 19–21 and 27–28 weeks during physiological course of pregnancy (control group) and early preeclampsia (main group). The data are presented as medians.

сти и/или уровня TF в плазме крови в усиление тромбообразования у пациенток с реализованной ПЭ.

Имеется ряд работ, свидетельствующих о повышенном уровне TF в группе женщин с реализованной ПЭ в сроке гестации 36 и более недель при неизменном уровне его естественного ингибитора TFPI [4, 17]. Другие же авторы делают акцент на изменение уровня/активности TFPI в плазме крови у беременных с реализованной ПЭ. При этом чаще исследователи отмечают повышение уровня последнего показателя: при реализации поздней ПЭ после 36 нед [18–20], либо с 24 нед гестации при отсутствии достоверной разницы между уровнем TFPI в группе с ПЭ и без таковой до 20 нед беременности [21]. Тем не менее ряд работ свидетельствуют о снижении показателя TFPI

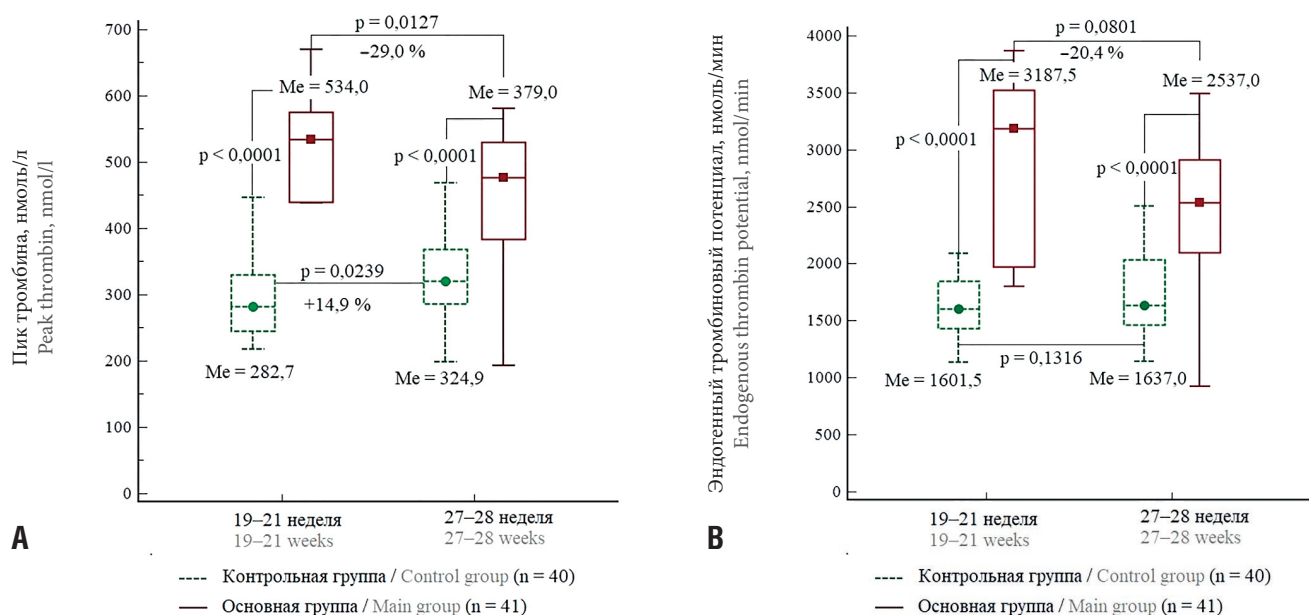


Рисунок 2. Значения медианы показателей пик тромбина (**А**) и эндогенный тромбиновый потенциал (**В**) в тесте калиброванной тромбграфии в 19–21 и 27–28 нед при физиологическом течении беременности и при реализации ранней преэклампсии.

Figure 2. Peak thrombin (**A**) and endogenous thrombin potential (**B**) in calibrated thrombography test at gestational age of 19–21 and 27–28 weeks during physiological course of pregnancy and in developing early preeclampsia. The data are presented as medians.

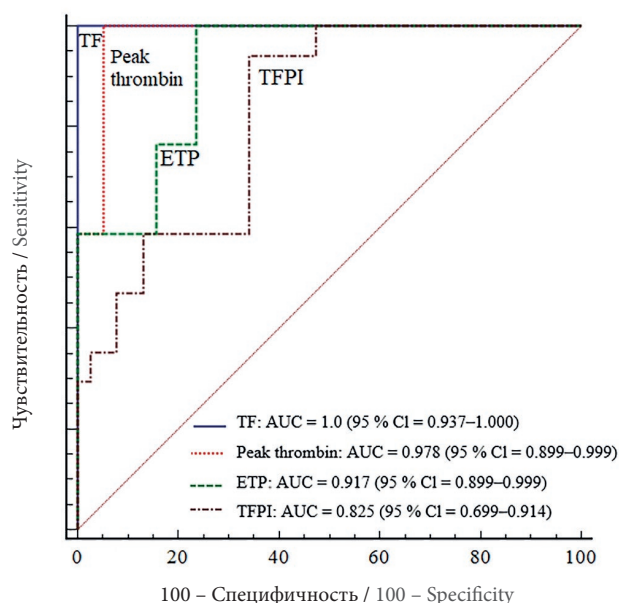


Рисунок 3. Результаты комбинированного ROC-анализа уровня прокоагулянтной активности тканевого фактора (TF), ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), показателей пик тромбина (Peak thrombin) и эндогенный тромбиновый потенциал (ETP), определенных в сроки гестации 19–21 нед с целью прогнозирования плацентарной преэклампсии.

Примечание: AUC – площадь под кривой; 95 % CI – 95 % доверительный интервал.

Figure 3. A combined ROC analysis assessing the level of procoagulant activity for tissue factor (TF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), Peak thrombin and endogenous thrombin potential (ETP), determined at 19–21 weeks of pregnancy for predicting placental preeclampsia.

Note: AUC – Area Under Curve; 95 % CI – 95 % confidence interval.

в плазме крови в когорте женщин с осложнениями гестации, включая тяжелую ПЭ [17].

В представленном нами исследовании в группе женщин с реализованной рПЭ отмечено значимое повышение уровня TF как в 19–21 нед, так и в 27–28 нед беременности. Показатели TFPI в 19–21 нед (на стадии клинического благополучия) определены в группе пациенток с ПЭ как значимо более низкие относительно группы контроля с достоверным ростом показателя на 82 % к сроку 27–28 нед, т. е. за 1–3 недели до клинической манифестации. По нашему мнению, динамическое повышение уровня TFPI является вторичным и связано с несколькими моментами: нарастающим повышением уровня TF в плазме крови [21] и дисбалансом в системе протеина С, а именно, со снижением резистентности фактора Va к активированному протеину С и снижением уровня протеина S – специфичные изменения для пациенток с ПЭ [22, 23].

Способность к повышенному тромбообразованию при развитии ПЭ в доступных для анализа работах оценивали посредством проведения теста калиброванной тромбграфии. По данному вопросу выводы исследователей единодушны: у пациенток с реализованной ПЭ в сроки гестации 36 нед и более отмечаются значимо более высокие значения показателей Peak thrombin и ETP [24, 25], что согласуется с результатами представленного исследования. Кроме того, нами проведена оценка линейных связей между показателями Peak thrombin и TF, результаты которой свидетельствуют о наличии прямой положительной корреляционной связи умеренной силы, что подтверждает участие TF в инициации тромбообразования и совпадает с мнением других исследователей [4].

Отличительной особенностью представленной работы является динамическое исследование показателей, описывающих состояние коагуляционного гемостаза у пациенток, определенных в группу низкого риска развития рПЭ по результатам расчетов калькулятора FMF в I триместре. Как известно, именно группа низкого риска является наиболее уязвимой в реализации ранней, так называемой плацентарной ПЭ. Для проведения исследования коагуляционного гемостаза выделена когорта беременных с неудовлетворительными результатами плацентометрии в сроки гестации 19–21 нед, что является следствием неадекватной инвазии и/или перфузии плаценты, и вне зависимости от причин, первично вызвавших данное нарушение, в конечном счете реализуется избыточным тромбинообразованием на локальном уровне и отложением фибрина в межворсинчатом пространстве [26]. Необходимо отметить также, что в клинической практике отклонение от референтных значений линейных изменений плаценты по данным УЗИ является предметом научных дискуссий, но не является предпосылкой для пересмотра риска развития осложнений гестации.

Полученные в представленной работе результаты в части прогностической способности уровня прокоагулянтной активности TF в сроки гестации 19–21 нед позволяют рассмотреть возможность дополне-

ния стратегии скрининга у пациенток с неудовлетворительными результатами плацентометрии, а именно, с показателем $PRi \geq 7$. Также достаточно интересным выглядит возможность коррекции повышенного образования тромбина низкомолекулярным гепарином на доклинических стадиях развития рПЭ.

Заключение / Conclusion

Результаты представленного исследования расширяют представления о роли отдельных параметров коагуляционного гемостаза в реализации рПЭ. Определено значимое повышение способности к тромбинообразованию по результатам калиброванной тромбографии в сроке 19–21 нед по показателю Peak thrombin в 1,9 раза и показателю ETP в 2 раза. Наличие положительной корреляционной связи умеренной силы между показателями Peak thrombin и TF подтверждает участие TF в инициации тромбинообразования и позволяет рассматривать его в качестве прогностического биомаркера развития рПЭ. Кроме того, перспективным выглядит представление повышенной генерации тромбина в качестве биологической мишени для таргетного терапевтического воздействия низкомолекулярным гепарином, что требует проведения дальнейших исследований.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.05.2022. В доработанном виде: 12.06.2022.	Received: 14.05.2022. Revision received: 12.06.2022.
Принята к печати: 27.06.2022. Опубликована онлайн: 27.06.2022.	Accepted: 27.06.2022. Published online: 27.06.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Николаева М.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Щеклеина К.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Момот А.П. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Терехина В.Ю. – статистическая обработка данных; Григорьева Е.В. – сбор и обработка материала.	Nikolaeva M.G. – study concept and design, text writing; Shchekleina K.V. – collection and processing of material, text writing; Momot A.P. – study concept and design, text editing; Terekhina V.Yu. – statistical data processing; Grigoryeva E.V. – collection and processing of material.
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 interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол № 8 от 25.10.2019.	The study was approved by Local Ethical Committee of Altai State Medical University, protocol № 8 dated of 25.10.2019.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы и рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников, спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик nikolmg@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The research protocol, the plan of the statistical analysis, the principles of the analysis and data on the certain participants, being cornerstone of the results presented in this article after a de-identification (the text, tables and drawings) will be available at the request of researchers who will provide methodologically reasonable offer, for meta-analysis of these individual participants 9 months later and till 3 years after article publication. Offers have to be directed on nikolmg@yandex.ru. To get access, the persons requesting data, will have to sign the agreement on access to data.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Liu N., Guo Y.-N., Gong L.-K., Wang B.-S. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2020;9:100119. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2020.100119>.
- Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- Грибкова И.В., Королева Н.С., Давыдовская М.В., Мурашко А.В. Повышенное образование тромбина – потенциальный маркер неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):92–7. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.92-97>.
- Erez O., Romero R., Vaisbuch E. et al. The pattern and magnitude of "in vivo thrombin generation" differ in women with preeclampsia and in those with SGA fetuses without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(13):1671–80. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323327>.
- Rietveld I.M., Schreuder M., Reitsma P.H., Bos M.H.A. Elevated coagulation factor levels affect the tissue factor-threshold in thrombin generation. *Thromb Res*. 2018;172:104–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.020>.
- Chu A.J. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflam*. 2011;2011:367284. <https://doi.org/10.4061/2011/367284>.
- Mackman N. Role of tissue factor in haemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1015–22. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000130465.23430.74>.
- Rice N.T., Szlam F., Varner J.D. et al. Differential contributions of intrinsic and extrinsic pathways to thrombin generation in adult, maternal and cord plasma samples. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154127>.
- Milovanov A.P., Kuznetsova N.B., Fokina T.V. Role of immune distribution of tissue factor in the development of hemostasis during the first trimester of normal pregnancy. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):503–6. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04382-7>.
- Guettler J., Forstner D., Gauster M. Maternal platelets at the first trimester maternal-placental interface – Small players with great impact on placenta development. *Placenta*. 2022;125:61–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.009>.
- Hasija A., Balyan K., Debnath E. et al. Prediction of hypertension in pregnancy in high risk women using maternal factors and serial placental profile in second and third trimester. *Placenta*. 2021;104:236–42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.005>.
- Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416–41. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30588-0](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30588-0).
- Щеклеина К.В., Николаева М.Г. Плацентометрия в прогнозировании ранней преэклампсии. *Доктор.Ру*. 2022;21(1):13–7. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-1-13-17>.
- Клинические рекомендации. Нормальная беременность. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 80 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>. [Дата доступа: 10.05.2022].
- Lancé M.D. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015;13:1. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-13-1>.
- Erez O., Romero R., Hoppensteadt D. et al. Tissue factor and its natural inhibitor in pre-eclampsia and SGA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(12):855–69. <https://doi.org/10.1080/14767050802361872>.
- Teng Y., Jiang R., Lin Q. et al. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients. *Thromb Res*. 2010;126(1):41–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.012>.
- Dusse L.M., Godoi L.C., Gomes K.B. et al. Tissue factor-dependent pathway in severe preeclampsia revisited: a Brazilian cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(4):436–40. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000507>.
- Egan K., O'Connor H., Kevane B. et al. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2017;117(8):1549–57. <https://doi.org/10.1160/TH16-12-0949>.
- MacDonald T.M., Tong S., Myers J. et al. Circulating Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) is increased preceding preeclampsia diagnosis and in established preeclampsia. *Placenta*. 2021;105:32–40. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.018>.
- Di Bartolomeo A., Chaleur C., Gris J.C. et al. Tissue factor pathway inhibitor for prediction of placenta-mediated adverse pregnancy outcomes in high-risk women: AngioPred study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173596>.
- Tchaikovski S.N., Thomassen M.C., Costa S.D. et al. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):914–21. <https://doi.org/10.1160/TH11-04-0244>.
- Peraramelli S., Rosing J., Hackeng T.M. TFPI-dependent activities of protein S. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 2:S23–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.024>.
- Van Dreden P., Lefkou E., Aurélie Rousseau, Grigoris T. Gerotziatas profile of thrombin generation assay and thromboelastometry in women with moderate and severe preeclampsia. The Roadmap-Preeclampsia Study. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):37–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137384>.
- Lalic-Cosic S., Dopsaj V., Kovac M. et al. Evaluation of global haemostatic assays and fibrin structure in patients with pre-eclampsia. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(3):322–30. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13183>.
- Mayrink J., Costa M.L., Cecatti J.G. Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction. *Scientific World Journal*. 2018;2018:6268276. <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>.

References:

- Liu N., Guo Y.-N., Gong L.-K., Wang B.-S. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2020;9:100119. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2020.100119>.
- Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- Gribkova I.V., Koroleva N.S., Davydovskaya M.V., Murashko A.V. Increased thrombin generation as a potential marker for adverse pregnancy outcomes. [Povyshennoe obrazovanie trombina – potencial'nyj marker neblagopriyatnyh iskhodov beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(8):92–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.92-97>.
- Erez O., Romero R., Vaisbuch E. et al. The pattern and magnitude of "in vivo thrombin generation" differ in women with preeclampsia and in those with SGA fetuses without preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(13):1671–80. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323327>.
- Rietveld I.M., Schreuder M., Reitsma P.H., Bos M.H.A. Elevated coagulation factor levels affect the tissue factor-threshold in thrombin generation. *Thromb Res*. 2018;172:104–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.020>.
- Chu A.J. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflam*. 2011;2011:367284. <https://doi.org/10.4061/2011/367284>.
- Mackman N. Role of tissue factor in haemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1015–22. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000130465.23430.74>.
- Rice N.T., Szlam F., Varner J.D. et al. Differential contributions of intrinsic and extrinsic pathways to thrombin generation in adult, maternal and cord plasma samples. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154127>.
- Milovanov A.P., Kuznetsova N.B., Fokina T.V. Role of immune distribution of tissue factor in the development of hemostasis during the first trimester of normal pregnancy. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):503–6. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04382-7>.

10. Guettler J., Forstner D., Gauster M. Maternal platelets at the first trimester maternal-placental interface – Small players with great impact on placenta development. *Placenta*. 2022;125:61–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.009>.
11. Hasija A., Balyan K., Debnath E. et al. Prediction of hypertension in pregnancy in high risk women using maternal factors and serial placental profile in second and third trimester. *Placenta*. 2021;104:236–42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.005>.
12. Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416–41. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30588-0](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30588-0).
13. Shchekleina K.V., Nikolaeva M.G. Role of placentometry in prediction of early preeclampsia. [Placentometriya v prognozirovani rannej preeklampsii]. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):13–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-1-13-17>.
14. Clinical guidelines. Normal pregnancy. [Klinicheskie rekomendacii. Normal'naya beremennost']. Moscow: Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. 80 p. (In Russ.). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>. [Accessed: 10.05.2022].
15. Lancé M.D. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015;13:1. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-13-1>.
16. Erez O., Romero R., Hoppensteadt D. et al. Tissue factor and its natural inhibitor in pre-eclampsia and SGA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(12):855–69. <https://doi.org/10.1080/14767050802361872>.
17. Teng Y., Jiang R., Lin Q. et al. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients. *Thromb Res*. 2010;126(1):41–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.012>.
18. Dusse L.M., Godoi L.C., Gomes K.B. et al. Tissue factor-dependent pathway in severe preeclampsia revisited: a Brazilian cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(4):436–40. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000507>.
19. Egan K., O'Connor H., Kevane B. et al. Elevated plasma TFPI activity causes attenuated TF-dependent thrombin generation in early onset preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2017;117(8):1549–57. <https://doi.org/10.1160/TH16-12-0949>.
20. MacDonald T.M., Tong S., Myers J. et al. Circulating Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) is increased preceding preeclampsia diagnosis and in established preeclampsia. *Placenta*. 2021;105:32–40. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.018>.
21. Di Bartolomeo A., Chauleur C., Gris J.C. et al. Tissue factor pathway inhibitor for prediction of placenta-mediated adverse pregnancy outcomes in high-risk women: AngioPred study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173596>.
22. Tchaikovski S.N., Thomassen M.C., Costa S.D. et al. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):914–21. <https://doi.org/10.1160/TH11-04-0244>.
23. Peraramelli S., Rosing J., Hackeng T.M. TFPI-dependent activities of protein S. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 2:S23–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.024>.
24. Van Dreden P., Lefkou E., Aurélie Rousseau, Grigorios T. Gerotziakas profile of thrombin generation assay and thromboelastometry in women with moderate and severe preeclampsia. The Roadmap-Preeclampsia Study. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):37–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137384>.
25. Lalic-Cosic S., Dopsaj V., Kovac M. et al. Evaluation of global haemostatic assays and fibrin structure in patients with pre-eclampsia. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(3):322–30. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13183>.
26. Mayrink J., Costa M.L., Cecatti J.G. Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction. *Scientific World Journal*. 2018;2018:6268276. <https://doi.org/10.1155/2018/6268276>.

Сведения об авторах:

Николаева Мария Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907.

Щеклеина Ксения Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики центра антенатальной охраны плода КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул, Россия. E-mail: schekleinakv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9968-0744>.

Момот Андрей Павлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680.

Терехина Василиса Юрьевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; акушер-гинеколог кабинета диспансерного наблюдения беременных группы высокого риска КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>.

Григорьева Елена Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гемостаза института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; младший научный сотрудник лаборатории гемостаза Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9637-766X>.

About the authors:

Mariya G. Nikolaeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Senior Researcher, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907.

Ksenia V. Shchekleina – MD, Junior Researcher, Laboratory of Hemostasis, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Ultrasound Diagnostician, Antenatal Fetal Care Center, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia. E-mail: schekleinakv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9968-0744>.

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

Vasilisa Yu. Terekhina – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Obstetrician-Gynecologist of an Office of Outpatient Supervision for Pregnant Women of High Risk Group, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>.

Elena V. Grigorieva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Hemostasis, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Hemostasis, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9637-766X>.