

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 4

<https://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-1.ru.



Сравнительная оценка изменений в системе ADAMTS-13/фактор фон Виллебранда при одноплодной и бихориальной биамниотической беременности

Ф.Э. Ягубова, В.О. Бицадзе, Н.В. Самбунова,
Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Наталья Викторовна Самбунова, e-mail: nsamburova@bk.ru

Резюме

Цель: сравнить изменения в оси металлопротеиназа ADAMTS-13/фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) у беременных с бихориальной биамниотической двойней и одноплодной беременностью, наступившей самопроизвольно или после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное рандомизированное контролируемое исследование. Проанализированы результаты обследования беременных с одноплодной (группа 1, n = 34) и многоплодной бихориальной биамниотической самопроизвольно наступившей беременностью (группа 2, n = 17) и с одноплодной (группа 3, n = 34) и многоплодной бихориальной биамниотической беременностью двойней (группа 4, n = 34), наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Исследуемые параметры включали количественное определение антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag), активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac) и антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) методом хромогенного иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлен прогрессирующий рост значений vWF:Ag пропорционально увеличению срока гестации и снижение уровня ADAMTS-13:Ag со II триместра физиологической неиндуцированной беременности, более выраженные при беременности двойней ($p < 0,001$). При индуцированной беременности значения vWF:Ag повышались, уровень ADAMTS-13:Ag снижался, начиная с 6–7-й недели гестации ($p < 0,001$), более выражено при беременности двойней ($p < 0,001$). Активность ADAMTS-13 при индуцированной одноплодной и многоплодной беременности по триместрам статистически значимо не различалась, но была ниже по сравнению с неиндуцированной беременностью соответствующих сроков. Наиболее выраженное снижение отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag наблюдали при многоплодной индуцированной беременности.

Заключение. Стимуляция суперовуляции и последующий перенос эмбриона в полость матки сопровождается усилением прокоагулянтных свойств сосудистого эндотелия, высвобождением vWF, активирующего тромбоциты и коагуляционный каскад с ранних сроков индуцированной беременности. Гиперреактивность vWF компенсируется расходом ADAMTS-13, уровень которой снижается критично при беременности двойней, что создает условия для срыва гестационной адаптации системы гемостаза и повышает риск тромботических осложнений и акушерской патологии.

Ключевые слова: многоплодная беременность, беременность двойней, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, фактор фон Виллебранда, vWF, металлопротеиназа ADAMTS-13

Для цитирования: Ягубова Ф.Э., Бицадзе В.О., Самбунова Н.В., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Сравнительная оценка изменений в системе ADAMTS-13/фактор фон Виллебранда при одноплодной и бихориальной биамниотической беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(4):514–524. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.538>.

Comparative assessment of changes ADAMTS-13/von Willebrand factor axis in singleton and bichorial biamniotic pregnancy

Fidan E. Yagubova, Viktoria O. Bitsadze, Natalia V. Samburova, Jamilya Kh. Khizroeva, Alexander D. Makatsariya

Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Natalia V. Samburova, e-mail: nsamburova@bk.ru

Abstract

Aim: to compare changes in the ADAMTS-13 metalloproteinase/von Willebrand factor (vWF) axis in pregnant women with spontaneous or following in vitro fertilization (IVF) singleton and bichorial biamniotic pregnancies.

Materials and Methods. A prospective observational randomized controlled trial was conducted. The examination data of pregnant women with singleton (group 1, n = 34) and multiple bichorial biamniotic spontaneous pregnancies (group 2, n = 17), and with singleton (group 3, n = 34) and multiple bichorial biamniotic pregnancies (group 4, n = 34) following reproductive technologies were analyzed. The studied parameters included quantitation of ADAMTS-13 antigen (ADAMTS-13:Ag), ADAMTS-13 activity (ADAMTS-13:Ac) and vWF antigen (vWF:Ag) by chromogenic enzyme immunoassay.

Results. A progressive increase in the vWF:Ag level has been revealed that was proportional to escalating gestational age and a decrease in ADAMTS-13:Ag level from the second trimester of physiological non-induced pregnancy, more profound during twin pregnancy ($p < 0.001$). In induced pregnancy, vWF:Ag level increased, ADAMTS-13:Ag – decreased starting from 6–7 weeks of gestation ($p < 0.001$), more prominent in twin pregnancy ($p < 0.001$). The ADAMTS-13 activity in induced single and multiple pregnancies did not differ significantly by trimester but was lower compared with non-induced pregnancies of matched timeframe. The most pronounced decrease in the ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag ratio was observed in multiple induced pregnancies.

Conclusion. Stimulation of superovulation and subsequent embryo transfer into the uterine cavity is accompanied by higher procoagulant vascular endothelium properties, vWF release, which activates platelets and the coagulation cascade from the early stages of induced pregnancy. vWF hyperreactivity is compensated by the expenditure of ADAMTS-13, which level declines dramatically during twin pregnancy creating conditions for disruption of hemostasis gestational adaptation and increases a risk of thrombotic complications and obstetric pathology.

Keywords: multiple pregnancy, twin pregnancy, in vitro fertilization, IVF, von Willebrand factor, vWF, metalloproteinase ADAMTS-13

For citation: Yagubova F.E., Bitsadze V.O., Samburova N.V., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. Comparative assessment of changes ADAMTS-13/von Willebrand factor axis in singleton and bichorial biamniotic pregnancy. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(4):514–524. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.538>.

Введение / Introduction

Широкое внедрение лечения бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) со стимуляцией овуляции, включая программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), значительно увеличило количество dizygotic двоен. В 2020 г. в России 17,5 % многоплодных родов произошли благодаря ВРТ. Многоплодная беременность существенно влияет на характер течения гестационной адаптации, в том числе системы гемостаза, уже начиная с I триместра [1–3], что создает базис для формирования осложненного течения и неблагоприятного исхода гестации. Особая ситуация возникает при многоплодной беременности после ЭКО, когда помимо эффекта гормонов, а в ряде случаев и синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), имеет место так называемый гиперплацентоз и дополнительная активация гемостаза. Технология ВРТ с гормональ-

ной стимуляцией овуляции сама по себе сопряжена со значительными изменениями гемостаза, что повышает риск тромбообразования даже при одноплодной беременности [4] и плацента-ассоциированных гестационных осложнений, преждевременных родов и послеродовых кровотечений [5–7]. Гестационная адаптация при многоплодной индуцированной беременности имеет высокий риск срыва компенсаторных механизмов [3], что, как правило, ведет к тяжелым формам преэклампсии (ПЭ) и нарушению в системе мать–плацента–плод.

Часто пациентки, планирующие беременность с помощью ВРТ, имеют отягощенный акушерский анамнез, соматическую патологию и клинические эквиваленты состояний, при которых тромбовоспалительные процессы носят хронический рецидивирующий характер [6], т. е. имеются исходные отклонения в системе гемостаза и условия, определяющие измененную активность ее функционирования. Развитие

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

- ▶ Повышенный уровень фактора фон Виллебранда (vWF) является важным фактором риска тромбозов. Металлопротеиназа ADAMTS-13 расщепляет сверхкрупные молекулы vWF и снижает его тромбогенность.
- ▶ При беременности уровень vWF увеличивается со сроком гестации, статистически значимо во II и III триместрах, уровень антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) снижается, начиная со II триместра гестации, с сохранением показателя в пределах референсных значений даже в III триместре.
- ▶ Во время экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) гормональная стимуляция повышает уровень vWF и его активность, что сопровождается снижением циркулирующего ADAMTS-13:Ag.

Что нового дает статья?

- ▶ Хронологическая последовательность гестационной адаптации системы гемостаза нарушается при применении гормональной стимуляции овуляции в программах ЭКО.
- ▶ При беременности двойней после ЭКО уровень vWF в 2 раза превышал референсные значения для небеременных уже в I триместре и был статистически значимо выше соответствующих значений у пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО и многоплодной спонтанной беременностью.
- ▶ Снижение уровня ADAMTS-13:Ag также наблюдалось с ранних сроков беременности; при бихориальной биамниотической беременности показатель в I триместре был до двух раз ниже соответствующего значения до начала стимуляции овуляции.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Повышение vWF:Ag, снижение ADAMTS-13:Ag и нарушение оси ADAMTS-13/vWF могут быть использованы как предикторы срыва механизмов гестационной адаптации и развития гестационных и тромботических осложнений при многоплодной беременности, наступившей благодаря применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).
- ▶ Многоплодную беременность, наступившую в результате ВРТ, следует рассматривать как беременность крайне высокого риска срыва механизмов гестационной адаптации и рассмотреть вопрос о сроках профилактического применения противотромботических препаратов.

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

- ▶ Elevated level of von Willebrand factor (vWF) is an important thrombosis risk factor. ADAMTS-13 metalloproteinase cleaves ultralarge vWF molecules and lowers its thrombogenicity.
- ▶ During pregnancy, vWF level increases significantly in the second and third trimesters, ADAMTS-13 antigen (ADAMTS-13:Ag) level decreases starting from the second trimester, staying within the reference range even in the third trimester.
- ▶ During in vitro fertilization (IVF), hormonal stimulation increases vWF level and activity accompanied by decreased circulating ADAMTS-13:Ag level.

What are the new findings?

- ▶ The chronological sequence of hemostasis gestational adaptation is disrupted by using hormonal ovulation stimulation in IVF programs.
- ▶ In twin pregnancy after IVF, vWF level even in the first trimester was 2-fold higher than for non-pregnant women and was significantly higher than the corresponding values in patients with singleton pregnancy after IVF and spontaneous multiple pregnancy.
- ▶ A decline in ADAMTS-13:Ag level was observed also from early pregnancy; in bichorial biamniotic pregnancy, the parameter in the first trimester was up to 2-fold lower than that before the onset of ovulation stimulation.

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

- ▶ Increase in vWF:Ag, decrease in ADAMTS-13:Ag and disturbance of ADAMTS-13/vWF axis can be used as predictors of gestational adaptation failure and development of gestational and thrombotic complications in multiple pregnancy resulting from applying assisted reproductive technologies (ART).
- ▶ Multiple pregnancy after IVF should be considered as a pregnancy with the top risk of gestational adaptation disruption, and discuss an issue of timing for using anti-thrombotic prophylactic agents.

плаценты или плацент, активирующее внутрисосудистое свертывание, усиливает исходные нарушения гестационной адаптации. В связи с этим прогноз течения беременности в этой когорте пациенток зависит от целенаправленной диагностики и этапной оценки риска срыва компенсаторных механизмов, а также их коррекции и эффективности профилактических мероприятий с целью пролонгирования беременности до оптимальных сроков родоразрешения.

Последние десятилетия глубокий научный интерес представляет изучение металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), ее биохимии, биологического значения и роли в патогенезе патологических состояний, ассоциированных с нарушением гемостаза. И акушерская практика не стала

исключением. В открытом доступе можно найти публикации по изменению уровня ADAMTS-13 в гестационный период [9] и работы по изучению ее влияния на исходы беременности. Высказаны предположения, что оценка этой металлопротеиназы может использоваться в качестве прогностического маркера осложненного течения беременности.

Биологическая роль металлопротеиназы ADAMTS-13 заключается в расщеплении сверхкрупных молекул фактора фон Виллебранда (англ. ultralarge vWF multimers, UL-vWF). Мультимеры vWF обладают высокой тромбогенностью, выступая в роли адгезивного посредника между поврежденным сосудистым эндотелием и кровяными пластинками в процессе гемостаза. Кроме того, vWF является своего рода транспортером плазменного фактора свертывания VIII и защищает

его от ранней деградации [8]. ADAMTS-13 способна воздействовать и на трансмембранные фрагменты UL-vWF и на плазменные [9, 10], регулируя его активность и клинические эффекты. В условиях дефицита ADAMTS-13 уровень vWF беспрепятственно нарастает, что приводит к тромбированию микрососудов и последующей тромбоцитопении потребления. Дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 может быть приобретенным и генетически обусловленным. Тяжелые формы (обычно при врожденном дефиците) клинически проявляются тромботической тромбоцитопенической пурпурой [11].

Существует мнение, что ADAMTS-13, как и vWF, принимает участие в процессах инвазии трофобласта. Исследования динамики показателя ADAMTS-13/vWF у беременных демонстрируют увеличение vWF со сроком гестации. Различия в содержании антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) статистически значимы во II и III триместрах в сравнении с небеременными ($p < 0,01$) [9]. Неоднозначны данные по ADAMTS-13: от соответствия уровню у небеременных [12] до снижения значений, преимущественно со II триместра [13, 14], более выраженного при осложненном течении беременности (развитии ПЭ).

По данным, представленным в работе К.Н. Григорьевой с соавт. (2023), с прогрессированием неосложненной беременности уровень активности ADAMTS-13 снижается, что не является статистически значимым по сравнению с небеременными. Отмечено снижение значений антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) с началом II триместра ($p < 0,01$) с сохранением показателя в пределах референсных значений даже в III триместре гестации [9].

Цель: сравнить изменения в оси металлопротеиназы ADAMTS-13/vWF у беременных с бихориальной биамниотической двойней и одноплодной беременностью, наступившей самопроизвольно и после ЭКО.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

В работе представлены результаты проспективного обсервационного рандомизированного контролируемого исследования. Проанализированы результаты обследования беременных с физиологически протекающей самопроизвольно наступившей одноплодной (группа 1) и многоплодной беременностью двойней (группа 2) и с одноплодной (группа 3) и многоплодной бихориальной биамниотической двойней (группа 4), наступившей после применения ЭКО. В качестве первичных конечных точек оценивали уровни vWF и ADAMTS-13 (антигена и активности). Результаты сравнивали по группам в зависимости от характера наступления (самопроизвольно или с помощью ЭКО) и варианта развития беременности (одноплод-

ной или беременность двойней). Наблюдение продолжали в течение гестационного периода и после родов. Исследование проводили в динамике: всем беременным в I, II и III триместрах и при планировании ЭКО до начала гормональной стимуляции овуляции (в группах 3 и 4). Для проведения обследований были выбраны сроки беременности в каждом из триместров, в которые предполагалась явка беременных на консультативный прием: 6–8 нед, 18–22 нед и 30–34 нед беременности. В исследуемые группы включались женщины, удовлетворяющие критериям включения в исследование.

Критерии включения, невключения и исключения / Inclusion, non-inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: спонтанная одноплодная и бихориальная биамниотическая беременность двойней (группы 1 и 2); наступившая с помощью ЭКО одноплодная и многоплодная (бихориальной биамниотической двойней) беременность (группы 3 и 4); неосложненное течение гестационного периода; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: беременность с монохориальной двойней и более чем двумя плодами; применение препаратов, оказывающих влияние на параметры гемостаза; наличие у беременных экстрагенитальных заболеваний и острых респираторных вирусных инфекций.

Критерии исключения: самопроизвольное прерывание беременности; развитие гестационных осложнений (СГЯ, ПЭ, антенатальная гибель одного или обоих плодов), которые могли повлиять на параметры гемостаза; выявленная генетическая и приобретенная (циркуляция антифосфолипидных антител) тромбофилия; необходимость применения антикоагулянтных препаратов во время беременности; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных / Study groups

На основании применяемых критериев для анализа были отобраны данные обследования 51 беременной в возрасте от 24 до 39 лет с одноплодной (группа 1, $n = 34$) и многоплодной бихориальной биамниотической (группа 2, $n = 17$) самопроизвольно наступившей беременностью и 68 беременных в возрасте от 27 до 42 лет с одноплодной (группа 3, $n = 34$) и многоплодной бихориальной биамниотической двойней (группа 4, $n = 34$), наступившей в результате применения ЭКО и переноса эмбриона с использованием собственных яйцеклеток в стимулированном цикле, составивших основные исследуемые группы. Все пациентки наблюдались в Перинатальном центре ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ и ООО «Медицинский женский центр» (Москва), период наблюдения составил с 2018 по 2024 гг.

Показанием к ЭКО у пациенток, включенных в исследование, было бесплодие: у 21 (30,9 %) – трубное и трубно-перитонеальное, у 10 (14,7 %) – эндокринное, у 9 (13,2%) – обусловленное эндометриозом при безуспешном лечении его в течение 2 лет, у 11 (16,2 %) – обусловленное мужским фактором, у 13 (19,1 %) – неясного генеза, у 4 (5,9 %) – из-за сочетания мужского бесплодия с трубно-перитонеальным фактором ($n = 3$) или эндометриозом ($n = 2$) у женщины.

Включенные в исследование беременные с самопроизвольно наступившей беременностью были сопоставимы с пациентками после ЭКО по возрасту, группе крови, индексу массы тела и гестационному сроку проводимого обследования ($p > 0,05$). Средний возраст беременных составил $33,8 \pm 2,7$ лет после ЭКО и $33,7 \pm 1,9$ лет с самопроизвольно наступившей беременностью (табл. 1).

Методы исследования / Study methods

Количественная оценка уровня антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag), активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac) и антигена vWF (vWF:Ag) проводилась методом хромогенного иммуноферментного анализа с помощью набора TECHNOZYM® (Technoclone, Австрия). Для анализа использовалась плазма (с 3,2 % раствором цитрата натрия), бедная тромбоцитами, полученная из венозной крови. Кровь для исследования брали путем венопункции сухой стерильной иглой (в вакуумные пробирки в соотношении кровь:реагент = 9:1). Центрифугирование образца крови проводилось при 3000 g в течение 20 мин при температуре 20–24 °C. Полученный после центрифугирования образец плазмы помещался в чистый сухой эппендорф, хранился при –80 °C.

Референсные значения исследуемых параметров для здоровых людей: ADAMTS-13:Ag – 0,41–1,41 Ед/мл, ADAMTS-13:Ac – 0,4–1,3 Ед/мл, vWF:Ag – 0,5–1,5 Ед/мл (50–150 %).

Таблица 1. Характеристика пациенток ($M \pm SD$).

Table 1. Characteristics of the patients ($M \pm SD$).

Показатель Parameter	Беременность без ЭКО Pregnancy without IVF $n = 51$	Беременность после ЭКО Pregnancy after IVF $n = 68$	p
Возраст, лет Age, years	$33,7 \pm 1,9$	$33,8 \pm 2,7$	0,537
Индекс массы тела Body mass index	$22,9 \pm 3,1$	$23,4 \pm 2,9$	0,643
Гестационный возраст при обследовании / Patient gestational age at examination			
I триместр, недель Trimester I, weeks	$7,40 \pm 1,89$	$7,20 \pm 1,79$	0,268
II триместр, недель Trimester II, weeks	$20,8 \pm 3,68$	$20,6 \pm 3,5$	0,197
III триместр, недель Trimester III, weeks	$33,40 \pm 2,94$	$32,70 \pm 1,89$	0,563

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Note: IVF – in vitro fertilization.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Для систематизации полученных данных и их статистической обработки был использован пакет электронных таблиц Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США) и программное обеспечение для статистических расчетов StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Показатели, определяемые в рамках поставленных задач, представлены с применением методов описательной статистики: в виде среднего ($M \pm SD$) со стандартным квадратичным отклонением (возраст пациенток, гестационный возраст, параметры гемостаза), долей (в %) от абсолютного числа (для качественных показателей), медианы (Me) и разброса данных с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 ; статистическая значимость различий расценивалась как значимая при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Результаты оценки изменений оси металлопротеиназа ADAMTS-13/vWF у беременных с одноплодной и многоплодной беременностью, наступившей самопроизвольно и после ЭКО, отражены в таблицах 2 и 3. Данные представлены как сравнение показателей при одноплодной и многоплодной беременности, неиндуцированной беременности и беременности после ЭКО.

При самопроизвольно наступившей беременности (в группах 1 и 2) уровень vWF в I триместре соответствовал референсному диапазону для небеременных и при одноплодной и при многоплодной беременности, медиана составила 0,934 Ед/мл и 1,062 Ед/мл по группам, соответственно ($p = 0,00118$). С увеличением срока гестации показатель демонстрировал тенденцию к росту с выходом за пределы референсного диапазона значений для небеременных у части беременных, начиная со II триместра, более выражено при беременности двойней ($p < 0,001$). Наиболее выра-

женными изменения оказались в III триместре: 1,869 [1,740; 1,916] Ед/мл и 2,169 [1,966; 2,261] Ед/мл при одноплодной беременности и беременности двойней ($p < 0,001$), соответственно (табл. 2).

Полученные значения уровня антигена ADAMTS-13 находились в пределах референсного диапазона в обеих группах, но демонстрировали тенденцию к снижению, более выраженную при многоплодной беременности ($p < 0,001$). Медиана ADAMTS-13 при одноплодной беременности составила 0,901 [0,890; 0,97] Ед/мл в I триместре, 0,855 [0,726; 0,92] Ед/мл во II триместре и 0,787 [0,720; 0,892] Ед/мл в III триместре (группа 1), при бихориальной биамниотической беременности – 0,756 [0,747; 0,814] Ед/мл, 0,726 [0,717; 0,782] Ед/мл и 0,66 [0,605; 0,747] Ед/мл (группа 2), по триместрам соответственно. Активность ADAMTS-13 с прогрессированием беременности снижалась менее выражено, в I и II триместре соответствовала норме для небеременных. Активность ADAMTS-13 была ниже при многоплодной беременности, но статистически значимой разницы среди пациенток с одноплодной и многоплодной беременностью выявлено не было.

Тенденция к росту vWF и снижение ADAMTS-13 определило тенденцию к снижению с прогрессированием беременности отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, характеризующего изменения в системе ADAMTS-13/vWF. Изменения отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, наблюдаемое у пациенток по мере развития беременности, отражает прогрессирующую

дисфункцию эндотелия, которая, как показало наше исследование, в большей степени выражена при беременности двойней даже при физиологическом ее протекании, что указывает и на более высокий риск осложненного течения многоплодных беременностей.

У всех пациенток с беременностью после ЭКО до начала программы стимуляции овуляции изучаемые показатели были в референсном диапазоне и статистически значимо не различались по группам (с одноплодной и многоплодной беременностью). С наступлением беременности уровень vWF прогрессивно нарастал, начиная с ранних сроков беременности, что, вероятно, было реакцией на гормональную стимуляцию. Медиана в I триместре одноплодной беременности (группа 3) составила 1,271 [1,160; 1,376] Ед/мл, что достоверно ($p < 0,001$) превышало соответствующий показатель при неиндуцированной беременности (группа 1). При беременности двойней (группа 4) уровень vWF в 2 раза превышал референсные значения для небеременных уже в I триместре и был статистически значимо ($p < 0,001$) выше соответствующих значений у пациенток с одноплодной индуцированной беременностью (группа 3) и многоплодной неиндуцированной беременностью (группа 2). Снижение уровня антигена ADAMTS-13 также наблюдалось с ранних сроков беременности, при бихориальной биамниотической двойне (группа 4) показатель в I триместре был до двух раз ниже соответствующего значения до начала стимуляции овуляции. Активность металло-

Таблица 2. Фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 у женщин с неосложненным течением самопроизвольной беременности (группы 1 и 2).

Table 2. Von Willebrand factor and ADAMTS-13 in women with uncomplicated spontaneous pregnancy (groups 1 and 2).

Триместр Trimester	Показатель Parameter	Беременность одноплодная (группа 1) Singleton pregnancy (group 1) n = 34	Беременность многоплодная (группа 2) Multiple pregnancy (group 2) n = 17	p
I триместр / Trimester I, Me [Q ₁ ; Q ₃]	vWF:Ag, Ед/мл	0,934 [0,862; 1,01]	1,062 [0,734; 1,116]	0,00118
	vWF:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,885 [0,798; 0,910]	0,887 [0,779; 0,906]	0,08441
	ADAMTS-13:Ac, U/ml			
	ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,901 [0,890; 0,97]	0,756 [0,747; 0,814]	0,00261
II триместр / Trimester II, Me [Q ₁ ; Q ₃]	ADAMTS-13:Ag, U/ml	0,964 [0,890; 1,06]	0,712 [0,669; 0,99]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag			
	vWF:Ag, Ед/мл	1,51 [1,334; 1,5761]	1,74 [1,392; 1,840]	< 0,001
	vWF:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,872 [0,774; 0,890]	0,869 [0,768; 0,890]	0,0644
III триместр / Trimester III, Me [Q ₁ ; Q ₃]	ADAMTS-13:Ac, U/ml	0,855 [0,726; 0,92]	0,726 [0,717; 0,782]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,565 [0,460; 0,709]	0,417 [0,335; 0,562]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag			
	vWF:Ag, Ед/мл	1,869 [1,740; 1,916]	2,169 [1,966; 2,261]	< 0,001
	vWF:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,870 [0,762; 0,880]	0,866 [0,760-0,887]	0,480
	ADAMTS-13:Ac, U/ml	0,787 [0,720; 0,892]	0,660 [0,605; 0,747]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,421 [0,353; 0,512]	0,304 [0,267; 0,618]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag			

Примечание: vWF:Ag – антиген фактора фон Виллебранда; ADAMTS-13:Ac – активность ADAMTS-13; ADAMTS-13:Ag – антиген ADAMTS-13.

Note: vWF:Ag – von Willebrand factor antigen; ADAMTS-13:Ac – ADAMTS-13 activity; ADAMTS-13:Ag – ADAMTS-13 antigen.

Таблица 3. Фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 у пациенток с неосложненным течением беременности после экстракорпорального оплодотворения (группы 3 и 4).**Table 3.** Von Willebrand factor and ADAMTS-13 in patients with uncomplicated pregnancy after in vitro fertilization (groups 3 and 4).

Триместр Trimester	Показатель Parameter	Беременность одноплодная, ЭКО (группа 3) Singleton pregnancy, IVF (group 3) n = 34	Беременность многоплодная, ЭКО (группа 4) Multiple pregnancy, IVF (group 4) n = 34	p
До начала программы стимуляции / Before the onset of stimulation program Me [Q ₁ ; Q ₃]	vWF:Ag, Ед/мл	0,892 [0,779; 0,989]	0,885 [0,782; 0,973]	> 0,05
	vWF:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,885 [0,787; 0,948]	0,884 [0,80; 0,945]	> 0,05
	ADAMTS-13:Ac, U/ml			
	ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,889 [0,878; 1,00]	0,909 [0,884; 1,02]	> 0,05
I триместр / Trimester I, Me [Q ₁ ; Q ₃]	ADAMTS-13:Ag, U/ml	1,089 [0,912; 1,29]	1,091 [0,914; 1,28]	> 0,05
	ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag			
	vWF:Ag, Ед/мл	1,271 [1,160; 1,376]	1,656 [1,508; 1,785]	< 0,001
	vWF:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,868 [0,765; 0,882]	0,856 [0,808; 0,879]	0,390
II триместр / Trimester II, Me [Q ₁ ; Q ₃]	ADAMTS-13:Ac, U/ml	0,576 [0,747; 0,814]	0,463 [0,384; 0,566]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,446 [0,399; 0,504]	0,279 [0,215; 0,375]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag			
	vWF:Ag, Ед/мл	1,973 [1,734; 2,631]	2,230 [1,960; 2,896]	< 0,001
III триместр / Trimester III, Me [Q ₁ ; Q ₃]	vWF:Ag, U/ml	0,856 [0,754; 0,870]	0,850 [0,770; 0,860]	0,2587
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,460 [0,407; 0,506]	0,386 [0,307; 0,452]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ac, U/ml	0,226 [0,161; 0,276]	0,173 [0,106; 0,230]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	2,402 [2,089; 2,632]	2,88 [2,714; 3,213]	< 0,001
	ADAMTS-13:Ag, U/ml	0,840 [0,750; 0,860]	0,840 [0,750; 0,860]	0,4683
	ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,439 [0,386; 0,544]	0,351 [0,291; 0,430]	< 0,001
	vWF:Ag, Ед/мл	0,182 [0,156; 0,260]	0,121 [0,90; 0,158]	< 0,001
	vWF:Ag, U/ml			
	ADAMTS-13:Ac, Ед/мл			
	ADAMTS-13:Ac, U/ml			

Примечание: vWF:Ag – антиген фактора фон Виллебранда; ADAMTS-13:Ac – активность ADAMTS-13; ADAMTS-13:Ag – антиген ADAMTS-13.**Note:** vWF:Ag – von Willebrand factor antigen; ADAMTS-13:Ac – ADAMTS-13 activity; ADAMTS-13:Ag – ADAMTS-13 antigen.

протеиназы ADAMTS-13 при одноплодной беременности (группа 3) и беременности двойней после ЭКО (группа 4) по триместрам статистически значимых различий не демонстрировала, но была ниже по сравнению с беременностью, наступившей самопроизвольно, без применения BPT (группа 1 и 2), соответствующих сроков. Отношение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag было в большей степени снижено при многоплодной беременности после ЭКО (группа 4).

Динамика значений vWF:Ag и ADAMTS-13:Ag при одноплодной беременности и беременности двойней, наступившей спонтанной и с помощью ЭКО, по триместрам представлена на **рисунках 1 и 2**.

Обсуждение / Discussion

Повышенный уровень vWF является важным фактором риска развития артериальных и венозных тромбозов. Интерес к функционированию системы контроля эффектов vWF–ADAMTS-13 позволил раскрыть молекулярные механизмы взаимодействия

ADAMTS-13 и vWF в условиях повреждения микрососудов. Металлопротеиназа ADAMTS-13, расщепляющая vWF, выполняет важную роль регулятора, определяющего гемостатическую активность vWF. Патологические состояния любого генеза, сопровождающиеся повреждением эндотелия, активируют эту систему, поскольку, как реакция на повреждение, из телец Вейбеля–Паладе происходит выброс vWF, что, в свою очередь, требует эффектов ADAMTS-13. В итоге металлопротеиназа расходуется с развитием ее относительной недостаточности. В последние годы изучение роли ADAMTS-13 и нарушений в системе ADAMTS-13/vWF продолжается. Показано, что нарушение регуляции в оси ADAMTS-13/vWF наблюдается при воспалении, которому свойственна эндотелиальная дисфункция, в особенности при гипертонии, что было в условиях инфекции COVID-19 и сопровождалось микротромбозами и нарушением микроциркуляции, являющейся патогенетическим механизмом развития полиорганной недостаточности [15]. В акушерской практике эндотелиопатия является важным патогене-

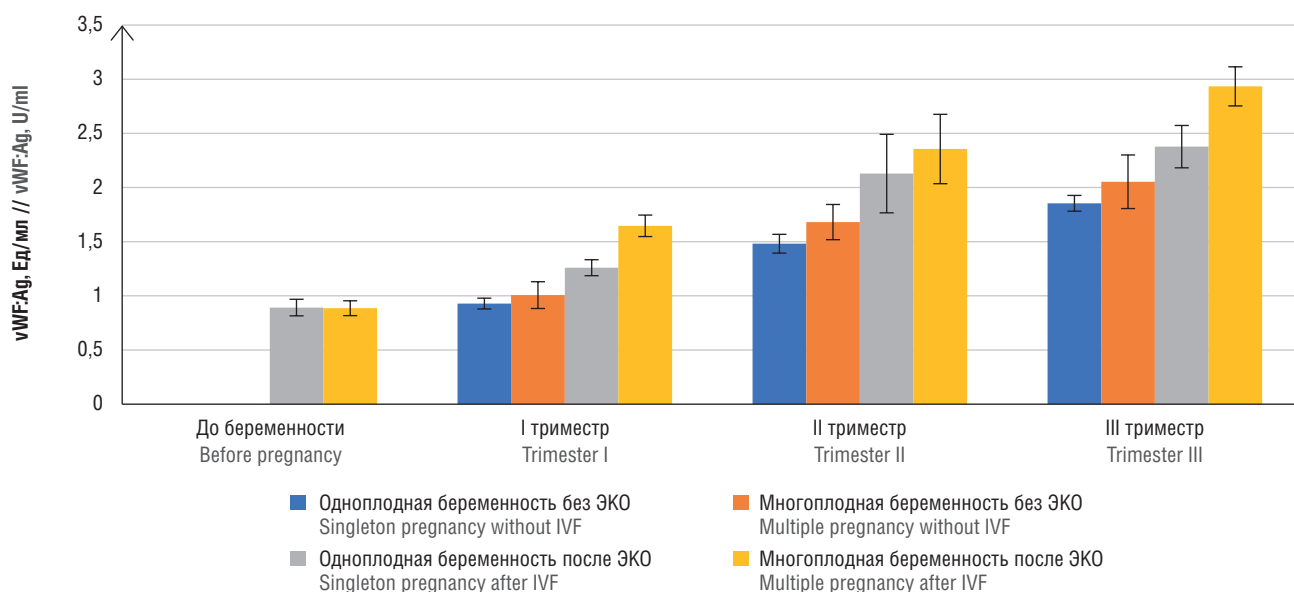


Рисунок 1. Динамика значений антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) при неосложненном течении одноплодной и многоплодной спонтанной и наступившей с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) беременности.

Figure 1. Dynamics of von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) level during uncomplicated singleton and multiple spontaneous and in vitro fertilization (IVF)-assisted pregnancy.

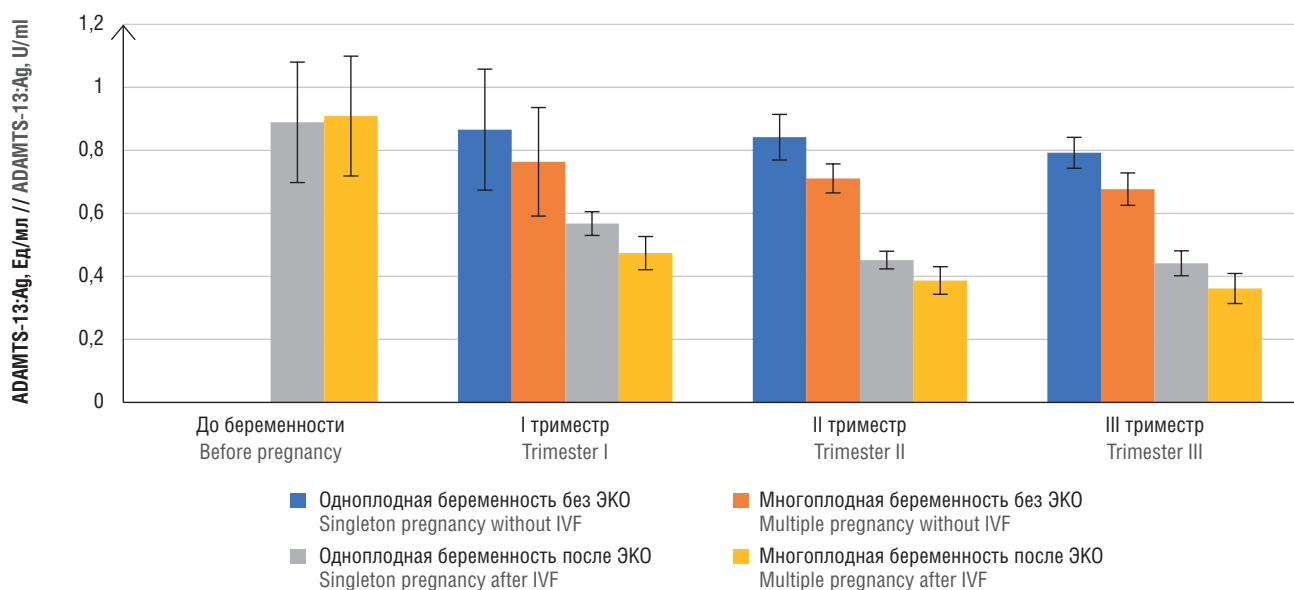


Рисунок 2. Динамика значений антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) при неосложненном течении одноплодной и многоплодной спонтанной и наступившей с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) беременности.

Figure 2. Dynamics of ADAMTS-13 antigen level in uncomplicated singleton and multiple spontaneous and in vitro fertilization (IVF)-assisted pregnancy.

тическим механизмом развития ПЭ и ассоциированных с ней гестационных осложнений [9]. Тромбозы, тромбоэмболии и ПЭ являются грозными осложнениями, поиск прогностических маркеров которых продолжается. Изменения в системе ADAMTS-13/vWF могут быть рассмотрены в качестве прогностического маркера, отражающего состояние эндотелиальной функции и тромботического риска. Но если в миро-

вой литературе представлены данные о динамике уровней vWF и ADAMTS-13 при одноплодной физиологической и при осложненной преэклампсией беременности, то для случаев гестации двойней, в том числе после ЭКО, данных нет.

Любая беременность характеризуется значительными изменениями в системе гемостаза, определяющими ее гестационную адаптацию. Как было показано

нами ранее, гестационная адаптация системы гемостаза при многоплодной беременности претерпевает значительные изменения, что отражает динамика значений фибриногена, активированного частично-го тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, естественных антикоагулянтов и агрегационной активности тромбоцитов [3]. Во время ЭКО в крови значительно повышается концентрация эстрадиола, что может напрямую влиять на систему гемостаза. E. Westerlund с соавт. представили данные по увеличению антигена и активности vWF и снижению циркулирующего антигена и активности ADAMTS-13 при увеличении уровня эстрадиола в программе стимуляции овуляции с помощью фолликулостимулирующего гормона на первом этапе ЭКО [16]. При увеличении уровня эстрадиола в среднем со 154 пг/мл при пониженной регуляции до 5889 пг/мл при высокой стимуляции (диапазон 1620–19500 пг/мл) антиген и активность vWF увеличивались с $0,75 \pm 0,22$ кМЕ/л до $1,06 \pm 0,40$ кМЕ/л ($p < 0,001$) и с $0,83 \pm 0,26$ кМЕ/л до $1,24 \pm 0,48$ кМЕ/л ($p < 0,001$) соответственно; антиген ADAMTS-13 снижался с $72,2 \pm 13,5$ % до $67,9 \pm 9,9$ % ($p < 0,05$, $p = 0,01$), а активность ADAMTS-13 – с $88,6 \pm 18,3$ % до $80,8 \pm 15,7$ % ($p < 0,01$). Это может частично объяснить, почему у пациентов в программах ЭКО повышен риск развития тромботических осложнений.

Проведенный анализ представленных в работе данных позволил выявить важные закономерности функционирования системы ADAMTS-13/vWF при неосложненном течении многоплодной беременности, в том числе наступившей с помощью BPT. При применении гормональной стимуляции овуляции в программах ЭКО нарушается хронологическая последовательность гестационной адаптации системы гемостаза. Хорошо известно о влиянии на эндотелий сосудов половых гормонов, что объясняет повышение коагуляционного потенциала в период гестации и может быть причиной значительного его возрастания в условиях ЭКО уже на этапе стимуляции суперовуляции под влиянием биологически активных веществ, высвобождаемых эндотелиоцитами, включая vWF.

Результаты нашего исследования демонстрируют рост уровня антигена vWF пропорционально увеличению срока гестации и снижение уровня ADAMTS-13. Повышение vWF с прогрессированием беременности и снижение ADAMTS-13, вероятно, как результат расходования при относительно сохранной ее активности, отражает повышенный риск тромботических осложнений, ассоциированный с гестационным периодом. Этот риск более высок при многоплодной беременности как результат гиперплацентоза и большей стимуляции высвобождения vWF, на нейтрализацию которого требуется дополнительное количество ADAMTS-13, что отражает динамику его снижения у пациенток с бихориальной биамниотической двойней.

Особенностью индуцированной беременности является высокий коагуляционный потенциал с ранних сроков гестации, поддерживаемый гормонально. Мы наблюдали статистически значимо высокие уровни vWF и низкие уровни ADAMTS-13 при одноплодной индуцированной беременности, начиная с 6–7-й недели гестации, что соответствовало представленным в работе E. Westerlund с соавт. данным [16], и статистически значимо более выраженные изменения исследуемых показателей при индуцированной беременности двойней. Наблюдаемая тенденция отражает крайне высокий риск срыва механизмов гестационной адаптации при многоплодной беременности, наступившей благодаря применению BPT, что повышает риск тромбоза или осложнений, ассоциированных с сосудистой патологией – венозной тромбоэмболии и ПЭ, и поднимает вопрос о целесообразности проведения профилактических мероприятий.

Критериями исключения из представленного исследования были развитие гестационных осложнений (включая ПЭ и гибель одного или обоих плодов антенатально) и СГЯ. Указанные осложнения сопровождаются эндотелиопатией и дополнительной стимуляцией активации факторов системы гемостаза, включая vWF. Исключались также пациентки с выявленной генетической и приобретенной тромбофилией ввиду необходимости применения антикоагулянтных препаратов во время беременности. Это повлияло на количество пациенток в выборке. Таким образом, в работе представлены данные по динамике vWF и ADAMTS-13 только в случаях неосложненного гестационного процесса. Интересным, однако, представляется оценить уровни изучаемых показателей и их динамику и при осложненной беременности и возможности использования их в качестве прогностических маркеров риска осложненного течения многоплодной беременности, включая беременность после ЭКО, что предполагает продолжение исследования в этом направлении.

Закключение / Conclusion

Программы BPT с применением стимуляции суперовуляции с последующим переносом эмбриона в полость матки и гормональной поддержкой наступившей беременности сопровождаются усилением прокоагулянтных свойств сосудистого эндотелия, высвобождением vWF, активирующего тромбоциты и коагуляционный каскад с ранних сроков индуцированной беременности даже в отсутствие СГЯ. В большей степени эти изменения выражены при беременности двойней. Гиперреактивность vWF компенсируется расходованием ADAMTS-13, уровень которой снижается критично, что создает условия для срыва гестационной адаптации системы гемостаза и повышает риск тромботических осложнений, акушерской патологии и потери беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.06.2024. В доработанном виде: 23.08.2024. Принята к печати: 26.08.2024. Опубликована: 30.08.2024.	Received: 17.06.2024. Revision received: 23.08.2024. Accepted: 26.08.2024. Published: 30.08.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
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
Исследование проведено без финансовой поддержки.	The study was not sponsored.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.	The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki.
Раскрытие данных	Data sharing
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик nsamburova@bk.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 5 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox nsamburova@bk.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями); Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Ren K., Wei Y., Qiao R. et al. Changes in coagulation during twin pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620983898. <https://doi.org/10.1177/1076029620983898>.

2. Morikawa M., Yamada T., Turega N. et al. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med*. 2006;34(5):392–7. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.078>.

3. Ягубова Ф.Э., Бицадзе В.О., Самбурова Н.В. и др. Клиническое значение оценки особенностей адаптационных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(2):189–99. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507>.

4. Grandone E., DiMicco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402>.

5. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. и др. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3–2):2–37.

6. Хизроева Д.Х., Антонова А.С., Егорова Е.С., Макацария Н.А. Повторные неудачи ЭКО, тромбозы и тромбофилия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):792–800. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467>.

7. Lin L., Yang H., Xu Zh. et al. Explore the impact of abnormal coagulation test results on pregnancy complications and perinatal outcomes by establishing the trimester-specific reference intervals of singleton and twin pregnancies. *Clin Chim Acta*. 2023;541(Suppl 1):117265. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117265>.

8. Turecek P.L., Johnsen J.M., Pipe S.W et al. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26(4):575–83. <https://doi.org/10.1111/hae.14078>.

9. Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О. и др. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):127–37. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388>.

10. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859–67. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>.

11. Tsai H.-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(4):609–32. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.003>.

12. Molvarec A., Rigó J., Böze T. et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb Haemost*. 2009;101(2):305–11.

13. Sánchez-Luceros A., Fariás C.E., Amaral M.M. et al. Von Willebrand

523

factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1320–6. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0683>.

14. Ramadan M.K., Badr D.A., Hubeish M. et al. HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis. *J Hematol.* 2018;7(1):32–7. <https://doi.org/10.14740/jh347w>.

References:

1. Ren K., Wei Y., Qiao R. et al. Changes in coagulation during twin pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620983898. <https://doi.org/10.1177/1076029620983898>.
2. Morikawa M., Yamada T., Turega N. et al. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med.* 2006;34(5):392–7. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.078>.
3. Yagubova F.E., Bitsadze V.O., Samburova N.V. et al. Clinical significance for assessing adaptive hemostasis changes during multiple pregnancy after in vitro fertilization. [Klinicheskoe znachenie ocenki osobennostej adaptatsionnykh izmenenij gemostaza pri mnogoplodnoy beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(2):189–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507>.
4. Grandone E., DiMicco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1962–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402>.
5. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V. et al. Assessment of hemostasis in physiological pregnancy (methodic recommendations). [Ocenka sostoyaniya sistemy gemostaza pri fiziologicheskoy protokayushchey beremennosti (metodicheskie rekomendatsii)]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2018;18(3–2):2–37. (In Russ.).
6. Khizroeva J.Kh., Antonova A.S., Egorova E.S., Makatsariya N.A. Recurrent failure of ART, thrombosis and thrombophilia. [Povtornye neudachi EKO, trombozy i trombofiliiya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(6):792–800. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467>.
7. Lin L., Yang H., Xu Zh. et al. Explore the impact of abnormal coagulation test results on pregnancy complications and perinatal outcomes by establishing the trimester-specific reference intervals of singleton and twin pregnancies. *Clin Chim Acta.* 2023;541(Suppl 1):117265. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117265>.
8. Turecek P.L., Johnsen J.M., Pipe S.W. et al. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia. *Haemophilia.* 2020;26(4):575–83. <https://doi.org/10.1111/hae.14078>.
9. Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O. et al. Functioning of the ADAMTS13/vWF axis and its clinical significance. [Funkcionirovaniye osi ADAMTS-13/vWF i eyo klinicheskoe znachenie]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(1):127–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388>.
10. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859–67. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>.
11. Tsai H.-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(4):609–32. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.003>.
12. Molvarec A., Rigó J., Böze T. et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):305–11.
13. Sánchez-Luceros A., Fariás C.E., Amaral M.M. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1320–6. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0683>.
14. Ramadan M.K., Badr D.A., Hubeish M. et al. HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis. *J Hematol.* 2018;7(1):32–7. <https://doi.org/10.14740/jh347w>.
15. Grandone E., Vimercati A., Sorrentino F. et al. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04405-8>.
16. Westerlund E., Antovic A., Hovatta O. et al. Changes in von Willebrand factor and ADAMTS13 during IVF. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):127–31. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32834363ea>.

Сведения об авторах / About the authors:

Ягубова Фидан Эльчин кызы / Fidan E. Yagubova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., профессор РАН / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.

Самбутова Наталья Викторовна, к.м.н. / **Natalia V. Samburova**, MD, PhD. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705. eLibrary SPIN-code: 9084-7676.

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017.

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., академик РАН / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016.