

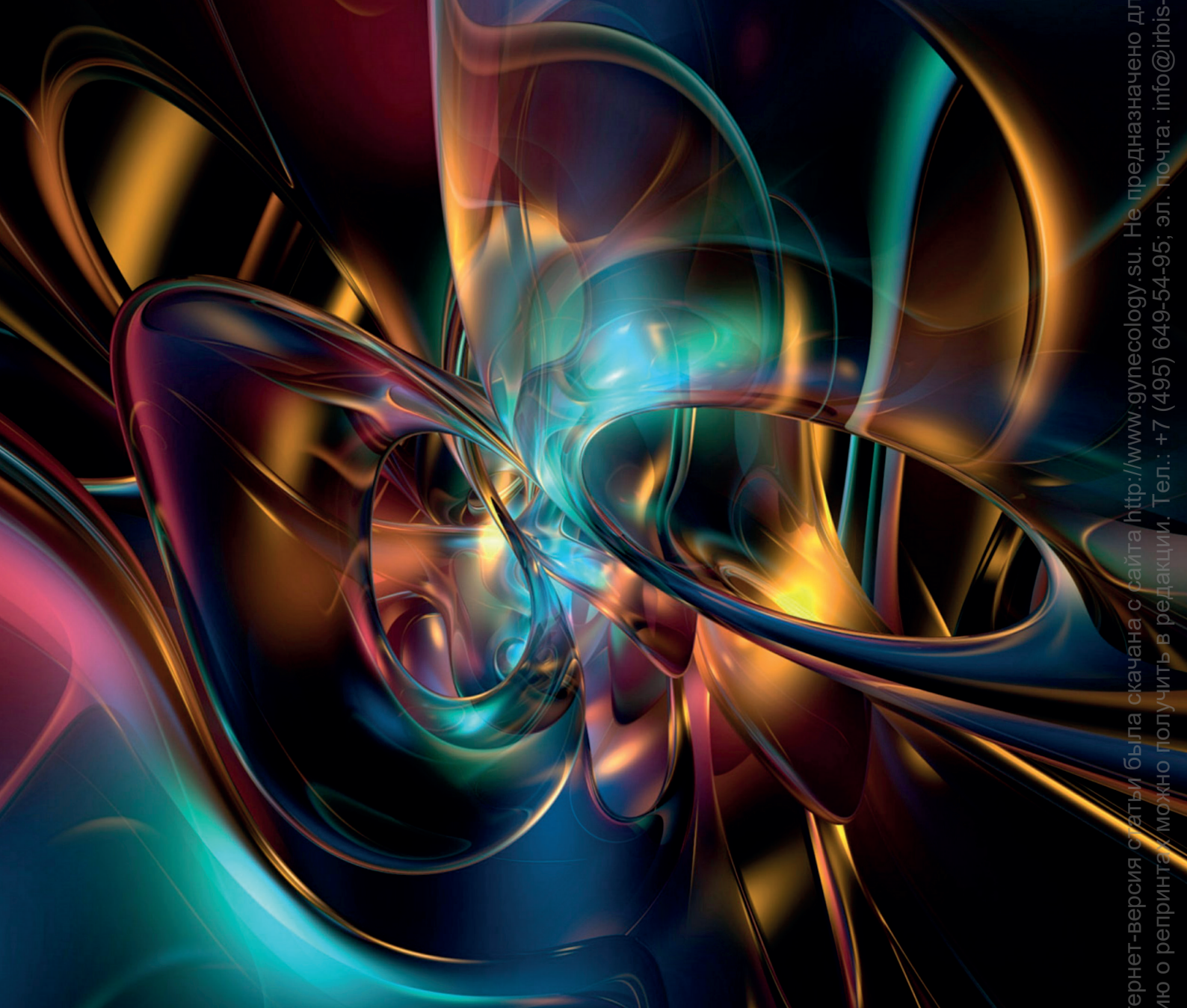
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 1

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. 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.



Генетическая тромбофилия и антифосфолипидные антитела у женщин с ранней и поздней преэклампсией: ретроспективное когортное исследование

А.С. Антонова, Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе, М.В. Третьякова, Н.А. Макацария, Э.Р. Эфендиева, А.Ю. Шатилина, Е.М. Ляднова

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: Александра Сергеевна Антонова, e-mail: Antonova.snk@inbox.ru

Резюме

Цель: изучить структуру генетической и приобретенной тромбофилии у беременных с тяжелой преэклампсией (ПЭ) с ранним началом (РПЭ) и тяжелой ПЭ с поздним началом (ППЭ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование в период с января 2022 г. по май 2024 г. Обследовано 109 беременных: группа 1 – 45 женщин с РПЭ (< 34 нед беременности), группа 2 – 24 женщины с ППЭ (≥ 34 нед беременности), группа 3 (контрольная) – 40 женщин с физиологически протекающей беременностью без осложнений. Все беременные были обследованы на наличие циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) и антифосфолипидных антител (АФА). Скрининговый тест на АФА включал количественное определение IgG/IgM антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозиту, фосфатидной кислоте и β_2 -гликопротеину 1 в сыворотке или плазме крови иммуноферментным методом. Также проведено определение генетической тромбофилии, уровня гомоцистеина и металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13).

Результаты. Беременные с тяжелой ПЭ чаще имели генетические формы тромбофилии (мутации в гене фактора (F) V Leiden, протромбина G20210A и Thr165Met) и дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина и протеина S) по сравнению с беременными контрольной группы. Беременные в группе РПЭ чаще являлись носителями генетических полиморфизмов в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и фибриногена по сравнению с женщинами в группе ППЭ. Также в группе беременных с РПЭ чаще встречалась циркуляция АФА, ингибитора ADAMTS-13 и повышенный уровень гомоцистеина. Беременные с ППЭ были старше по возрасту и чаще имели артериальную гипертензию, сахарный диабет и избыточную массу тела. Между группами с РПЭ и ППЭ не удалось установить статистически значимых различий при сопоставлении аутоиммунных заболеваний, тромбозов в семейном анамнезе, мутаций в гене FV Leiden (гетерозиготная форма), в гене FII протромбина G20210A (гомозиготная форма), в гене FII протромбина Thr165Met (гетерозиготная форма), дефицита антитромбина III, дефицита протеина S.

Заключение. Точные причины развития ПЭ неизвестны, и мы все еще далеки от понимания всех молекулярных, иммунологических, генетических и экологических механизмов, приводящих к различным клиническим проявлениям плацентарных синдромов, одним из которых является ПЭ. Однако результаты исследования позволяют предположить, что наличие тромбофилических нарушений, особенно в системе фибринолиза, а также циркуляция АФА способствуют патофизиологии или прогрессированию РПЭ.

Ключевые слова: тяжелая преэклампсия, ПЭ, ранняя преэклампсия, РПЭ, поздняя преэклампсия, ППЭ, генетическая тромбофилия, антифосфолипидные антитела, АФА, волчаночный антикоагулянт, ВА, металлопротеиназа ADAMTS-13

Для цитирования: Антонова А.С., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Третьякова М.В., Макацария Н.А., Эфендиева Э.Р., Шатилина А.Ю., Ляднова Е.М. Генетическая тромбофилия и антифосфолипидные антитела у женщин с ранней и поздней преэклампсией: ретроспективное когортное исследование. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(1):14–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.586>.

Genetic thrombophilia and antiphospholipid antibodies in women with early and late preeclampsia: a retrospective cohort study

Alexandra S. Antonova, Jamilya Kh. Khizroeva, Viktoria O. Bitsadze, Maria V. Tretyakova, Nataliya A. Makatsariya, Elvira R. Efendieva, Anastasia Yu. Shatilina, Elizaveta M. Lyadnova

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

Corresponding author: Alexandra S. Antonova, e-mail: Antonova.snk@inbox.ru

Abstract

Aim: to study a pattern of genetic and acquired thrombophilia in pregnant women with severe early-onset (eoPE) and severe late-onset (loPE) preeclampsia (PE).

Materials and Methods. A retrospective cohort study was conducted from January 2022 to May 2024. A total of 109 pregnant women were examined: group 1 – 45 women with eoPE (< 34 weeks of pregnancy), group 2 – 24 women with loPE (≥ 34 weeks of pregnancy), group 3 (control) – 40 women with physiologically uncomplicated pregnancy. All pregnant women were examined for lupus anticoagulant (LA) and antiphospholipid antibodies (aPL). The screening test for aPL included the quantitation of IgG/IgM antibodies against cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, phosphatidic acid, and β_2 -glycoprotein 1 in serum or plasma using an enzyme immunoassay. Genetic thrombophilia, homocysteine, and ADAMTS-13 metalloproteinase (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) levels were also determined.

Results. Pregnant women with severe PE more often had genetic forms of thrombophilia (mutations in factor (F) V Leiden gene, prothrombin G20210A, and Thr165Met) and a deficiency of natural anticoagulants (antithrombin and protein S) compared to pregnant women in control group. Women in eoPE vs. loPE group were more often found to carry genetic polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and fibrinogen genes. Also, in the group of pregnant women with eoPE, the circulation of aPL, ADAMTS-13 inhibitor, and elevated homocysteine levels were more common. Pregnant women with loPE were older and more often suffered from hypertension, diabetes mellitus, and excess body weight. No significant differences between eoPE and loPE groups were found while comparing prevalence of autoimmune diseases, thrombosis in familial history, mutations in FV Leiden gene (heterozygous form), FII prothrombin gene G20210A (homozygous form), FII prothrombin gene Thr165Met (heterozygous form), antithrombin III deficiency, protein S deficiency.

Conclusion. Precise causes underlying PE remain unknown, and we are still far from understanding all the molecular, immunological, genetic, and environmental mechanisms that lead to the various clinical manifestations of placental syndromes including PE. However, the study results suggest that the presence of thrombophilic disorders, especially in the fibrinolytic system, and aPL circulation contribute to eoPE pathophysiology or progression.

Keywords: severe preeclampsia, PE, early-onset preeclampsia, eoPE, late-onset preeclampsia, loPE, genetic thrombophilia, antiphospholipid antibodies, aPL, lupus anticoagulant, LA, metalloproteinase ADAMTS-13

For citation: Antonova A.S., Khizroeva J.Kh., Bitsadze V.O., Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Efendieva E.R., Shatilina A.Yu., Lyadnova E.M. Genetic thrombophilia and antiphospholipid antibodies in women with early and late preeclampsia: a retrospective cohort study. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(1):14–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.586>.

Введение / Introduction

Исследования, подтверждающие наличие двух различных фенотипических проявлений преэклампсии (ПЭ), а именно, ранней (плацентарной) и поздней (материнского происхождения), представляют собой значимый вклад в углубленное понимание патогенеза этого заболевания. Ранняя ПЭ (РПЭ) – 5–20 % всех случаев ПЭ, связанная с плацентарными нарушениями, обычно возникает до 34 нед беременности и характеризуется дисфункцией плаценты, что приводит к ранней отслойке плаценты и нарушениям в плодово-плацентарном кровотоке. Поздняя ПЭ (ППЭ), связанная

с материнскими нарушениями, обычно развивается после 34 нед и ассоциируется с дисфункцией сосудистой системы матери. Плацентарное происхождение ПЭ является общепризнанным, а после описания неполного ремоделирования сосудов и неадекватной плацентации все патогенетические механизмы были обозначены в двухстадийной модели развития ПЭ, которую в 1990 г. предложил профессор C.W. Redman [1]. Согласно его концепции, доклиническая фаза I триместра с нарушением трофобласт-опосредованного ремоделирования спиральных артерий матки переходила в клиническую фазу II триместра, проявлялась в виде плацентарной гипоксии и приводя к ПЭ

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

- ▶ Преэклампсия (ПЭ) определяется как наличие впервые выявленной гипертонии и протеинурии или других поражений органов-мишеней, возникающих после 20 недель беременности, встречается среди 4–6 % беременностей и является причиной более 70 тыс. случаев смерти матерей и 500 тыс. случаев смерти плода/новорожденного ежегодно во всем мире.
- ▶ В зависимости от времени возникновения выделяют раннюю ПЭ с дебютом до 34 недель и позднюю ПЭ, когда ПЭ развивается на 34-й неделе беременности или позже.
- ▶ В основе ПЭ лежит многофакторный патогенез; однако его этиология, особенно в контексте ранней и поздней ПЭ, до конца не изучена.

Что нового дает статья?

- ▶ Эпидемиология и структура тромбофилических нарушений различаются между ранней или «плацентарной» ПЭ (возникающей до 34 недель) и поздней или «материнской» ПЭ (возникающей после 34 недель).
- ▶ Беременность представляет собой состояние гиперкоагуляции, однако даже небольшие изменения в коагуляции и фибринолизе могут способствовать неблагоприятным исходам беременности, таким как ПЭ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Адекватный анализ генетической тромбофилии и полиморфизмов системы фибринолиза, а также тестирование на антифосфолипидные антитела (АФА), содержание гомоцистеина и металлопротеиназы ADAMTS-13 в крови могут быть полезными для выявления женщин с риском ПЭ.
- ▶ Современная патогенетическая профилактика ПЭ включает в себя назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты с 13 недель беременности. Возможно, знание о наличии тромбофилии может изменить лечебную тактику с назначением терапии с более ранних сроков, что позволит предотвратить развитие такого грозного осложнения беременности.

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

- ▶ Preeclampsia (PE) is defined as a new-onset hypertension and proteinuria or other target organ damage occurring at age later than 20 weeks of gestation. It occurs in 4–6 % of pregnancies and accounts for over 70,000 maternal deaths and 500,000 fetal/neonatal deaths annually worldwide.
- ▶ Depending on the onset, a distinction is made between early-onset and late-onset PE occurring before 34 weeks and at least 34 weeks of gestational age, respectively.
- ▶ PE is based on a multifactorial pathogenesis; however, its etiology, especially in the context of early-onset and late-onset PE, is not fully understood.

What are the new findings?

- ▶ The epidemiology and pattern of thrombophilic defects differ between pregnant women with early-onset or "placental" PE (before 34 weeks) and late-onset or "maternal" PE (after 34 weeks).
- ▶ Pregnancy considered as a hypercoagulable state, however, even small changes in coagulation and fibrinolysis can contribute to adverse pregnancy outcomes such as PE.

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

- ▶ Adequate analysis of genetic thrombophilia and fibrinolytic system polymorphisms, as well as testing for antiphospholipid antibodies (aPL), homocysteine and metalloproteinase ADAMTS-13 blood content may be useful in identifying women at PE risk.
- ▶ Timely PE pathogenetic prevention includes administration of low doses of acetylsalicylic acid starting from 13 weeks of pregnancy. Perhaps, detection of thrombophilia can change the treatment tactics by applying therapy from earlier pregnancy terms, which will prevent development of such a formidable pregnancy complication.

и задержке роста плода (ЗРП). Эта модель изменила парадигму своего времени: до этого ПЭ рассматривалась просто как «гипертоническая болезнь» беременности. Вторичные материнские проявления ПЭ, а также впервые возникшие артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия ошибочно рассматривались как первичные. Он утверждал, что источником ПЭ является плацентарный (фетальный) трофобласт; ни плод, ни матка сами по себе не нужны для возникновения ПЭ. Доказательством тому является тот факт, что ПЭ может развиваться у женщин с пузырным заносом и с абдоминальной беременностью. Эта модель особенно применима к ПЭ с ранним началом. Первая, плацентарная стадия (преклиническая) характеризуется недостаточной эффективностью спирального ремоделирования артерий в первой половине беременности, что приводит к структурным дефектам этих артерий, отвечающих за кровоснабжение межворсинчатого пространства. Данная дисфункция, в свою очередь, вызывает ишемические процессы в плаценте. Более того, маточно-плацентарная мальперфузия, как

следствие нарушения плацентации, способствовала высвобождению большого количества плацентарных фрагментов в материнский кровоток. На втором этапе (клинической стадии) двуступенчатой модели, разработанной C.W. Redman, проявления ПЭ, включая протеинурию, АГ и эклампсию, рассматриваются как последствия первой стадии, обусловленные ишемическими процессами в плаценте. Эти проявления следует интерпретировать как вторичные по отношению к недостаточному спиральному ремоделированию артерий, что подтверждает их происхождение от изначальных нарушений сосудистой функции.

Обширные исследования ПЭ, проведенные после открытия C.W. Redman, усовершенствовали наше понимание этапа 1 и этапа 2. R.B. Ness и J.M. Roberts в 1996 г. значительно обогатили концепцию ПЭ, выдвинув гипотезу о существовании двух различных типов заболевания: «плацентарного» и «материнского». Этот подход позволил расширить наше понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе ПЭ, и подчеркнул важность различий

в этиологии и патогенезе этих типов [2]. Исследователи предположили, что ПЭ имеет разные истоки, каждый из которых не только обладает своими уникальными патофизиологическими особенностями, но и связан с различными механизмами развития заболевания. Действительно, различие между «плацентарным» и «материнским» типами ПЭ может иметь значительные клинические и прогностические последствия. Плацентарный тип ПЭ обычно характеризуется ранним началом заболевания (это может происходить на ранних сроках беременности, что связано с тем, что патология плацентарного кровообращения может проявляться еще на этапе формирования плаценты), высокими показателями развития ЗРП, проблемами с плацентарным кровообращением. Материнский тип ПЭ имеет свои особенности: поздний старт заболевания, нормальная плацентация, провоспалительные системы заболевания (хронические состояния, такие как диабет, гипертония, ожирение и аутоиммунные расстройства, могут предрасполагать женщину к повышенному сосудистому воспалению, что приводит к нарушению нормальной адаптации организма к беременности) [3]. Следовательно, по мере развития беременности и увеличения выброса в общий кровоток воспалительных веществ, связанных с плацентой, у женщин с предрасполагающими заболеваниями в анамнезе быстрее возникают признаки тяжелого воспаления (стадия 2). Это проявляется, в частности, через развитие ПЭ, включая впервые возникшую АГ и протеинурию. Это может происходить даже в тех случаях, когда процесс формирования спиральных артерий и созревание плаценты происходит нормально [4].

Таким образом, ПЭ возникает, когда универсальная внутрисосудистая воспалительная реакция матери на беременность в отдельных случаях декомпенсируется, что может произойти либо из-за слишком сильного раздражителя, либо из-за слишком сильной материнской реакции [4]. Таким «сильным» раздражителем могут быть наследственные и приобретенные тромбофилические дефекты, к которым относятся антифосфолипидный синдром (АФС), мутации в гене факторов (F) свертывания FV G1691A (Arg506Gln) и в гене протромбина FII G20210A (гетерозиготные и гомозиготные варианты), дефицит естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов C и S, а также повышенный уровень гомоцистеина и нарушения в оси ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13)/фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF).

Известно, что женщины с АФС имеют повышенный риск развития ПЭ [5]. Однако в литературе существует огромная разница в отношении взаимосвязи беременных с диагнозом АФС и ПЭ и ассоциации только циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) и ПЭ.

Согласно данным некоторых исследований, у 20–50 % беременных с диагнозом АФС разовьется ПЭ (в большинстве случаев тяжелая форма), тогда как только у 10 % женщин с ПЭ будут выявлены АФА [6]. В случае АФС преэклампсия часто бывает тяжелой и возникает уже с середины II триместра [7]. Сходство патофизиологии РПЭ (до 34 недель) и АФС подчеркивает связь этих двух синдромов. В целом, оба являются результатом дефектной инвазии трофобласта и децидуальной трансформации на ранних сроках беременности.

Связь между наследственной тромбофилией и ПЭ продолжает оставаться спорной; данные некоторых проспективных когортных исследований показывают, что основные тромбофилические факторы не связаны с ПЭ, и скрининг бесполезен для прогнозирования высокого риска развития заболевания [8], но другие исследования предполагают обратное [9–11].

Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют исследования, в которых подробно анализировались бы различия между ранней и поздней ПЭ.

Цель: изучить структуру генетической и приобретенной тромбофилии у беременных с тяжелой ПЭ с ранним началом (РПЭ) и тяжелой ПЭ с поздним началом (ППЭ).

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование, которое включало изучение медицинских карт беременных с тяжелой ПЭ, госпитализированных в отделение патологии или палату интенсивной терапии Перинатального центра ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ в период с января 2022 г. по май 2024 г. ПЭ диагностировалась на основании клинических рекомендаций «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [12].

Изучены медицинские карты 109 беременных: группа 1 – 45 женщин с РПЭ (< 34 нед беременности), группа 2 – 24 женщины с ППЭ (≥ 34 нед беременности), группа 3 (контрольная) – 40 женщин с физиологически протекающей беременностью без осложнений, которые проходили наблюдение беременности в клинко-диагностическом центре ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения для беременных с ПЭ: возраст от 18 до 48 лет; беременные с диагнозом тяжелой ПЭ; подписавшие информированное добровольное согласие.

Критерии включения для беременных с физиологически протекающей беременностью: возраст от 18 до 48 лет; без отягощенного акушерского анамнеза; с доношенной одноплодной беременностью, протекающей без осложнений; с плодом без хромосомных нарушений или других аномалий развития; подписавшие информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: хроническая АГ, предшествующая текущей беременности; другие соматические заболевания, включая печеночную или почечную дисфункцию, аутоиммунные и гематологические заболевания, легочно-сердечная недостаточность; многоплодная беременность; перевод в другие больницы или выписка вопреки медицинским рекомендациям; не полностью заполненные медицинские карты.

Методы исследования / Study methods

Медицинские карты пациенток были изучены для сбора клинической информации об участниках исследования, включая возраст беременной, срок беременности на момент диагностирования тяжелой ПЭ, исход беременности для матери и плода. Были задокументированы масса тела и рост пациенток, беременность по счету, количество родов, предыдущие прерывания беременности или ПЭ, гестационный сахарный диабет, использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), измерение артериального давления (АД), регулярный дородовой уход до постановки диагноза тяжелой ПЭ, тип госпитализации, способ родоразрешения, продолжительность пребывания в больнице и пол новорожденного, а также результаты лабораторных исследований (рутинных и исследование на приобретенную и наследственную тромбофилию). Тромбофилия диагностировалась при наличии мутаций в генах FV Лейден, протромбина FII G20210A, дефиците антитромбина, протеинов C и S и выявлении высокого титра АФА. Диагностика АФС включала выявление циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) функциональным коагуляционным методом и определение изотипов IgG/IgM антител к кардиолипину (англ. anti-cardiolipin antibodies, aCL), β_2 -гликопротеину 1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1), аннексину V (англ. anti-annexin V antibodies, anti-ANX), протромбину (англ. anti-prothrombin antibodies, anti-PT), фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (англ. anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, anti-PS-PT) и подгруппе фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилэназитол, фосфатидилсерин). Идентификация ВА проводилась скрининговым и подтверждающим тестами с помощью разведенного яда гадюки Рассела, производитель CoaDATA 4004 (Германия). Иммуноферментный анализ проводился с использованием специальных тест-систем (Orgentec Diagnostica GmbH, Германия). Скрининг

АФА проводился методом иммуноферментного анализа (ORGENTEC's test systems, Германия); пороговый уровень IgG – 10 Ед/мл, IgM – 10 Ед/мл.

Определение антигена, активности и наличия ингибитора ADAMTS-13 в плазме крови проводили хромогенным иммуноферментным тестом Technozym ADAMTS13 ELISA Kit (Technoclon Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия). Референсные нормальные показатели составляют 0,41–1,41 Ед/мл для антигена, 0,4–1,3 МЕ/мл для активности и менее 15 Ед/мл для циркуляции ингибитора ADAMTS-13.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для статистической обработки данных была использована программа StatTech v. 4.1.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели рассчитывали с указанием медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Характеристики двух групп пациентов сравнивали с помощью критерия Стьюдента, ранговых суммарных тестов, критерия χ^2 или точного теста Фишера. При $p < 0,05$ результаты были расценены как статистически значимые.

Результаты / Results

Диагностика РПЭ и ППЭ проводилась с учетом критериев Международного общества по изучению гипертонии во время беременности (англ. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP). ПЭ, возникшая на сроке менее 34 нед беременности, была определена как ПЭ с ранним началом; ПЭ, возникшая на сроке 34 нед или позже, была обозначена как поздняя, независимо от недели беременности на момент родов [13–15]. Общая характеристика пациенток представлена в **таблице 1**. При оценке возраста, индекса массы тела и количества беременностей до обращения установлены статистически значимые различия между пациентками с ППЭ по сравнению с группой беременных с РПЭ и контрольной группой.

Анализ акушерского анамнеза в зависимости от наличия РПЭ или ППЭ (**табл. 2**) показал статистически значимые различия между группами в таких показателях, как потери беременности до 10 нед, потери в 10–22 нед, антенатальной гибели плода более 22 нед, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты. При сопоставлении неонатальной смертности, фетоплацентарных нарушений, эклампсии, HELLP-синдрома, ЗРП в зависимости от РПЭ и ППЭ не удалось установить статистически значимых различий.

Был выполнен анализ соматического анамнеза в зависимости от РПЭ и ППЭ (**табл. 3**).

Проведена оценка различных групп в зависимости от наличия сахарного диабета и АГ, выявлена статистически значимая разница между женщинами с ППЭ

Таблица 1. Общая характеристика участниц исследования.

Table 1. Characteristics of study participants.

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 45 Me [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 2 Group 2 n = 24 Me [Q ₁ ; Q ₃]	Группа 3 Group 3 n = 40 Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
Возраст, лет Age, years	33,00 [30,00; 37,00]	37,00 [34,75; 38,25]	27,50 [23,00; 31,00]	p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Индекс массы тела Body mass index	21,00 [20,00; 24,20]	27,20 [22,75; 29,25]	23,00 [20,75; 27,00]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,915 p ₂₋₃ < 0,001
Число беременностей в анамнезе Number of pregnancies in history	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]	p ₁₋₂ = 0,804 p ₁₋₃ = 0,015 p ₂₋₃ = 0,015

Таблица 2. Акушерский анамнез у женщин с ранней и поздней преэклампсией (ПЭ).

Table 2. Obstetric history of women with early-onset and late-onset preeclampsia (PE).

Анамнез Anamnesis	Преэклампсия, n (%) Preeclampsia, n (%)		p
	Ранняя ПЭ Early-onset PE	Поздняя ПЭ Late-onset PE	
Потери плода до 10 недель Fetal losses before 10 weeks of pregnancy	16 (35,6)	16 (66,7)	0,017
Потери плода в 10–22 нед Fetal losses within 10–22 weeks of pregnancy	13 (28,9)	0 (0,0)	0,003
Аntenatal гибель плода > 22 нед Antenatal fetal loss at > 22 weeks of pregnancy	12 (26,7)	0 (0,0)	0,006
Ранняя неонатальная смерть / Early neonatal death	4 (8,9)	0 (0,0)	0,290
Преждевременные роды / Preterm delivery	32 (71,1)	0 (0,0)	< 0,001
Фетоплацентарные нарушения / Fetoplacental complications	28 (62,2)	10 (41,7)	0,081
Эклампсия / Eclampsia	2 (4,4)	0 (0,0)	0,540
HELLP-синдром / HELLP-syndrome	6 (13,3)	2 (8,3)	0,704
Отслойка плаценты / Abruptio placenta	9 (20,0)	0 (0,0)	0,025
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	20 (44,4)	10 (41,7)	0,592
Катастрофический антифосфолипидный синдром Catastrophic antiphospholipid syndrome	3 (6,7)	0 (0,0)	–

Таблица 3. Анализ соматического анамнеза.

Table 3. Somatic history analysis.

Заболевание Disease	Группа 1 Group 1 n = 45 n (%)	Группа 2 Group 2 n = 24 n (%)	Группа 3 Group 3 n = 40 n (%)	p
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0 (0)	3 (12,5)	0 (0)	p ₁₋₂ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,049
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	4 (8,9)	7 (29,2)	0 (0)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,496 p ₂₋₃ < 0,001
Аутоиммунные заболевания Autoimmune diseases	5 (11,1)	4 (18,2)	0 (0)	p ₁₋₂ = 0,709 p ₁₋₃ = 0,057 p ₂₋₃ = 0,017
Тромбозы в семейном анамнезе Thrombosis in family history	7 (15,6)	2 (9,1)	0 (0)	p ₁₋₂ = 0,480 p ₁₋₃ = 0,061 p ₂₋₃ = 0,551

и РПЭ, а также контрольной группой. Конкретные значения «р» составили 0,004 для сахарного диабета и 0,008 для АГ, что указывает на высокую вероятность того, что присутствие этих факторов связано с развитием ППЭ.

Однако при анализе влияния аутоиммунных заболеваний в анамнезе и тромбообразования в семейном анамнезе на риск развития ППЭ не было обнаружено статистически значимых различий. Значения «р» составили 0,467 и 0,706 соответственно, что говорит о том, что эти факторы, скорее всего, не оказывают существенного влияния на риск развития ППЭ в рассматриваемой популяции.

На следующем этапе было проведено исследование тромбофилии у всех участниц исследования. У женщин с РПЭ (n = 45) были выявлены следующие виды тромбофилии: гипергомоцистеинемия – у 4 (8,9 %); гетерозиготная форма мутации гена FV Лейден – у 5 (11,1 %); гомозиготная форма мутации в гене протромбина FII G20210A – у 2 (4,4 %); гетерозиготная форма мутации в гене FII T165M – у 6 (13,3 %); дефицит антитромбина – у 1 (2,2 %); дефицит протеина S – у 2 (4,4 %); полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 5G/4G – у 23 (51,1 %); PAI-1 4G/4G – у 11 (24,4 %); гетерозиготный и гомозиготный полиморфизмы в гене фибриногена (FGB) – у 17 (37,8 %) и у 8 (17,8 %) соответственно; снижение активности ADAMTS-13 – у 1 (2,2 %); снижение значений антигена ADAMTS-13 – у 1 (2,2 %); циркуляция ингибитора ADAMTS-13 – у 7 (15,6 %) женщин. Всего было 12 (26,7 %) случаев циркуляции АФА, включая АФА IgG к подгруппе фосфолипидов – 4 (8,9 %), АФА IgM – 1 (2,2 %), aCL IgM – 3 (6,7 %), анти-ANX IgG – 1 (2,2 %), анти-ANX IgM – 1 (2,2 %), anti-β₂-GP1 IgM – 4 (8,9 %), anti-β₂-GP1 IgG – 7 (15,5 %), анти-PT IgM – 1 (2,2 %), анти-PT IgG – 3 (6,7 %), BA – 5 (11, %), anti-PS-PT – 1 (2,2 %). Из них одновременная циркуляция трех видов критериальных и некритериальных АФА (triple positivity) наблюдалась в 4 случаях: 1) anti-β₂-GP1 IgG + anti-PT IgG + BA; 2) АФА IgG + anti-PT IgM + BA; 3) aCL IgM + anti-ANX IgM + anti-PS-PT IgM; 4) anti-β₂-GP1 IgG + β₂-GP1 IgM + АФА IgM + BA. Присутствие двух видов АФА у одного и того же пациента (double positivity) также встречалось у 4 женщин с РПЭ: 1) АФА IgG + BA; 2) anti-β₂-GP1 IgM + aCL IgM; 3) АФА IgG + anti-ANX IgG; 4) anti-β₂-GP1 IgG + anti-PT IgG.

В группе беременных с поздней ПЭ (n = 24) были выявлены следующие тромбофилические нарушения: гетерозиготная форма мутации в гене FV Лейден – у 2 (8,3 %); гетерозиготная мутация гена FII T165M – у 2 (8,3 %); дефицит антитромбина – у 1 (4,2 %); гетерозиготная форма полиморфизма в гене PAI-1 5G/4G – у 5 (20,8 %), гомозиготная форма PAI-1 4G/4G – у 1 (4,2 %); гетерозиготная форма полиморфизма в гене FGB – у 3 (12,5 %), гомозиготная фор-

ма FGB – у 1 (4,2 %); снижение активности фермента ADAMTS-13 – у 2 (8,3 %); повышение уровня фактора свертывания FVIII – у 1 (4,2 %); циркуляция АФА – у 3 (12,5 %) женщин, включая aCL IgM – у 2 (8,3 %), aCL IgG – у 1 (4,2 %), anti-β₂-GP1 IgG – у 2 (8,3 %), anti-β₂-GP1 IgM – у 2 (8,3 %), анти-PT IgM – у 1 (4,2 %), циркуляцию BA – у 1 (4,2 %). При этом могло наблюдаться сочетание нескольких форм тромбофилических нарушений у одного и того же пациента или циркуляция нескольких видов АФА у одного и того же пациента. Например, сочетание гетерозиготной формы мутации FV Лейден с полиморфизмом в гене FGB; гетерозиготные полиморфизмы в генах FGB и PAI-1 5G/4G; одновременная циркуляция изотипов IgM и IgG aCL (низкие титры); гетерозиготная мутация в гене протромбина FII T165M, умеренный дефицит антитромбина и полиморфизмы в генах PAI-1 5G/4G и FGB; одновременная циркуляция высоких титров различных видов АФА (anti-β₂-GP1 IgG, anti-β₂-GP1 IgM, анти-PT IgM, циркуляция BA) – так называемая «triple positivity». У этой же пациентки одновременно наблюдалось снижение активности ADAMTS-13 и носительство полиморфизма гена PAI-1 5G/4G. В анамнезе у данной беременности было развитие наиболее тяжелой катастрофической формы АФС (КАФС). Также у одной из беременных с ППЭ в анамнезе было выявлено сочетание гетерозиготной формы полиморфизма гена PAI-1 5G/4G с гомозиготной формой в гене FGB.

У 75 % беременных контрольной группы не было выявлено тромбофилических нарушений. В большинстве случаев (10 %) в данной группе встречался гетерозиготный полиморфизм гена PAI-1 5G/4G.

В результате сопоставления тромбофилии в зависимости от групп исследования были выявлены существенные различия (p < 0,001) между беременными с ПЭ (РПЭ и ППЭ, группы 1 и 2) и контрольной группой (группа 3) с физиологически протекающей беременностью (табл. 4).

Согласно полученным данным, при сравнении групп исследования в зависимости от наличия полиморфизмов в гене PAI-1 5G/4G (гетерозиготная форма), PAI-1 4G/4G (гомозиготная форма), в гене (FGB) гетерозиготной и гомозиготной форм установлены статистически значимые различия. При оценке групп исследования в зависимости от наличия мутации в гене FV Leiden (гетерозиготная форма), в гене FII протромбина G20210A (гомозиготная форма), в гене FII протромбина Thr165Met, (гетерозиготная форма), дефицита антитромбина III, дефицита протеина S статистически значимых различий установить не удалось (p = 0,308, p = 0,235, p = 0,194, p = 0,470, p = 0,235 соответственно). Также при оценке групп исследования в зависимости от выявленной у пациенток гипергомоцистеинемии и циркуляции АФА были установлены статистически значимые различия.

Таблица 4. Анализ тромбофилии в зависимости от групп исследования.

Table 4. Thrombophilia analysis in study groups.

Заболевание Disease	Группа 1 / Group 1 n = 45 n (%)	Группа 2 / Group 2 n = 24 n (%)	Группа 3 / Group 3 n = 40 n (%)	p
Позитивный АФА-скрининг тест, суммарное значение Positive aPL-sceening test, total value	12 (26,7)	3 (12,5)	0 (0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,049$
Мутация в гене FV Leiden, гетерозигота FV Leiden gene mutation, heterozygous	5 (11,1)	2 (8,3)	1 (2,5)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,207$ $p_{2-3} = 0,551$
Мутация в гене FV Leiden, гомозигота FV Leiden gene mutation, homozygous	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Мутация в гене FII протромбина G20210A, гетерозигота FII G20210A gene mutation, heterozygous	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Мутация в гене FII протромбина G20210A, гомозигота FII G20210A gene mutation, homozygous	2 (4,4)	0 (0)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,540$ $p_{1-3} = 0,496$
Мутация в гене FII протромбина Thr165Met, гетерозигота FII Thr165Met gene mutation, heterozygous	6 (13,3)	2 (8,3)	1 (2,5)	$p_{1-2} = 0,114$ $p_{1-3} = 0,551$ $p_{2-3} = 0,704$
Мутация в гене FII протромбина Thr165Met, гомозигота FII Thr165Met gene mutation, homozygous	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Гипергомоцистеинемия Hyperhomocysteinemia	5 (11,1)	0 (0)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,057$ $p_{1-3} = 0,057$
Дефицит антитромбина Antithrombin deficiency	1 (2,2)	1 (4,2)	0 (0)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,375$
Дефицит протеина C Protein C deficiency	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Дефицит протеина S Protein S deficiency	2 (4,4)	0 (0)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,540$ $p_{1-3} = 0,496$
PAI-1 5G/4G, гетерозигота PAI-1 5G/4G, heterozygous	23 (51,1)	5 (20,8)	4 (10,0)	$p_{1-2} < 0,014$ $p_{1-3} = 0,095$ $p_{2-3} = 0,001$
PAI-1 4G/4G, гомозигота PAI-1 4G/4G, homozygous	11 (24,4)	1 (4,2)	1 (2,5)	$p_{1-2} = 0,046$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 1,0$
Фибриноген (FGB), гетерозигота Fibrinogen (FGB), heterozygous	17 (37,8)	3 (12,5)	1 (2,5)	$p_{1-2} < 0,031$ $p_{1-3} = 0,114$ $p_{2-3} = 0,001$
Фибриноген (FGB), гомозигота Fibrinogen (FGB), homozygous	8 (17,8)	1 (4,2)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,023$ $p_{2-3} = 0,375$
Снижение активности ADAMTS-13 ADAMTS-13 activity decrease	1 (2,2)	2 (8,3)	0 (0)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,137$ $p_{2-3} = 0,276$
Снижение антигена ADAMTS-13 ADAMTS-13 antigen decrease	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 1,0$
Ингибитор ADAMTS-13 ADAMTS-13 inhibitor	7 (15,6)	0 (0)	0 (0)	$p_{1-2} = 0,013$ $p_{1-3} = 0,013$

Обсуждение / Discussion

В данной работе мы провели ретроспективное исследование беременных с тяжелой формой ПЭ и сравнили характеристики между группами женщин

с ранним и поздним началом заболевания с контрольной группой здоровых женщин. Помимо общих характеристик и данных анамнеза, было проведено сравнение генетической и приобретенной тромбофилии у всех участниц исследования. Насколько нам извест-

но, это одно из первых исследований, в котором сравнивались результаты различных тромбофилических нарушений и параметров системы гемостаза между беременными с ранним и поздним началом ПЭ.

Наши результаты показали, что беременные с тяжелой ПЭ чаще являлись носителями генетических форм тромбофилии (мутации в гене FV Лейден, протромбина G20210A и Thr165Met) по сравнению с беременными контрольной группы. Также у них чаще встречался дефицит естественных антикоагулянтов – антитромбина и протеина S. Сравнение между беременными с РПЭ и ППЭ показало, что женщины в группе РПЭ чаще являлись носителями генетических полиморфизмов в генах системы фибринолиза PAI-1 и фибриногена. Также в группе беременных с РПЭ чаще встречалась циркуляция АФА, ингибитора ADAMTS-13 и повышенный уровень гомоцистеина. Беременные с ППЭ были старше по возрасту и чаще имели АГ, сахарный диабет и избыточную массу тела.

Беременность требует равновесия между системой гемостаза и системой фибринолиза, которое динамично в течение беременности с максимальной гиперкоагуляцией в III триместре [16]. Во время имплантации и в последующем процессе формирования плаценты протеолиз обеспечивает адекватную инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий и поддерживается в равновесии антифибринолитических факторов. PAI-1 является основным компонентом в регуляции фибринолиза путем ингибирования тканевого активатора плазминогена, и его повышенная экспрессия приводит к накоплению фибрина и недостаточной плацентации [17]. Экспрессируя цитокератин и участвуя в процессе эндovasкулярной замены клеток цитотрофобласта стенки артериолы, PAI-1 также играет роль в ремоделировании спиральных артерий матки [18]. Мутантные аллели гена PAI-1 (4G/4G, 5G/4G) приводят к повышенной концентрации PAI-1 в крови и гипофибринолизу. В свою очередь, снижение инвазии и неполноценное ремоделирование сосудов вследствие избыточной экспрессии PAI-1 и фибриногена связаны с такими акушерскими осложнениями, как привычные потери беременности, ПЭ и задержка внутриутробного роста плода, а также со смертью матери и плода [19]. Следует отметить, что наши результаты свидетельствуют о том, что анализ полиморфизмов PAI-1 и фибриногена может быть полезной стратегией при скрининге женщин с РПЭ, хотя для дальнейшего уточнения этой стратегии необходимо провести дополнительное исследование большего количества беременных с ПЭ [20].

Гипергомоцистеинемия также является фактором риска эндотелиальной дисфункции, которая является центральным элементом в современном понимании патогенеза ПЭ. Неповрежденный здоровый эндотелий обладает антикоагулянтными свойствами и снижает реакцию гладких мышц сосудов на вазопрессо-

ры, высвобождая оксид азота [21]. Поврежденные или активированные эндотелиальные клетки секретируют вещества, которые способствуют коагуляции и повышают чувствительность к агонистам. Сосудистые изменения, вызванные гипергомоцистеинемией, аналогичны тем, которые связаны с ПЭ, и включают атеросклероз и эндотелиальную дисфункцию, приводящие к «заглушению» механизма вазорелаксации и нарушению ремоделирования сосудов [22]. Повышенный уровень гомоцистеина в нашей работе был значимо выше у женщин с РПЭ ($p = 0,024$), что коррелирует с данными других исследователей в этой области [23]. Тестирование на гомоцистеин в сыворотке крови является быстрым и простым методом и может рассматриваться как надежный маркер развития осложнений беременности, в том числе ПЭ, а дотация фолиевой кислоты способствует лучшему контролю [24, 25].

Ранняя ПЭ в нашем исследовании была также связана с циркуляцией ингибитора ADAMTS-13, независимо от активности и концентрации фермента, что свидетельствует об участии ADAMTS-13 в патофизиологии ПЭ [26, 27].

Частота наступления ПЭ у женщин с АФС различается по данным различных авторов [28]. Повторные прерывания беременности на ранних сроках и внутриутробная гибель плода являются наиболее распространенными осложнениями акушерского АФС и хорошо известны [29]. ПЭ для женщин с диагностированным АФС также характерна, но встречается значительно реже. И еще реже в литературе обсуждается взаимосвязь циркуляции АФА (в отсутствие других симптомов АФС) и ПЭ [30, 31].

Данное исследование является первым, которое провело определение АФА и других форм тромбофилии отдельно у беременных с РПЭ и ППЭ. Такой дифференцированный подход выявил существенные различия между циркуляцией АФА у женщин изученных двух групп. Наши результаты демонстрируют достоверное превалирование АФА ($p = 0,002$) у беременных с РПЭ (26,7 %) по сравнению с группой женщин с ППЭ (12,5 %) и контрольной группой (0 %).

Антифосфолипидные антитела оказывают двойное действие на систему мать-плацента-плод. Во-первых, они формируют прокоагулянтный фенотип, активируя тромбоциты, моноциты и эндотелиальные клетки, тем самым инициируя активацию системы комплемента, воспаление и антифибринолитические эффекты, в итоге приводящие к тромбозу. Во-вторых, АФА напрямую воздействуют на клетки трофобласта, что приводит к апоптозу, нарушению пролиферации, снижению ангиогенеза и отрицательному влиянию на ремоделирование спиральных артерий. В свою очередь, ПЭ характеризуется системным повреждением эндотелия, а дисрегуляция ангиогенеза, обусловленная АФА, способствует мультисистемной эндотелиальной дисфункции. Сходства в патофизиологии РПЭ и АФС

подчеркивают связь этих двух синдромов. Согласно нашим данным, следует рекомендовать тестирование на АФА женщинам, у которых развилась РПЭ.

Точные причины развития ПЭ неизвестны, и мы все еще далеки от понимания всех молекулярных, иммунологических, генетических и экологических механизмов, приводящих к различным клиническим проявлениям плацентарных синдромов, одним из которых является ПЭ [32]. Однако и материнские и плацентарные факторы являются вовлеченными в этиологию заболевания. Можно предположить, что РПЭ более тесно связана с внутренними плацентарными факторами, обусловленными тромботическими и нетромботическими эффектами тромбофилии, начиная с ранних сроков беременности еще на этапе имплантации, тогда как поздняя форма может быть в первую очередь обу-

словлена предрасполагающими материнскими факторами (гипертоническая болезнь, ожирение).

Заключение / Conclusion

Эпидемиология, клиническая картина и структура тромбофилических нарушений различаются между ранней или «плацентарной» ПЭ (возникающей до 34 нед) и поздней или «материнской» ПЭ (возникающей после 34 нед). Ранняя ПЭ в нашем исследовании была связана с циркуляцией ингибитора ADAMTS-13, АФА, гипергомоцистеинемией и наличием полиморфизмов в генах системы фибринолиза PAI-1 и фибриногена, определение которых может быть полезной стратегией при скрининге женщин с ПЭ и последующей ранней профилактики ПЭ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.11.2024. В доработанном виде: 25.11.2024. Принята к печати: 12.12.2024. Опубликована онлайн: 25.12.2024.	Received: 06.11.2024. Revision received: 25.11.2024. Accepted: 12.12.2024. Published online: 25.12.2024.
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
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациента	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.	The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик Antonova.snk@inbox.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox Antonova.snk@inbox.ru . In order to gain 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:

- Redman C.W. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med.* 1990;323(7):478–80. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008163230710>.
- Ness R.B., Roberts J.M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1365–70. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70056-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70056-x).
- McLaughlin K., Zhang J., Lye S.J. et al. Phenotypes of pregnant women who subsequently develop hypertension in pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14):e009595. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009595>.
- Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):499–506. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70239-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70239-5).
- Clark E.A., Silver R.M., Branch D.W. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(3):219–25. <https://doi.org/10.1007/s11926-007-0035-9>.
- Mayer-Pickel K., Nanda M., Gajic M., Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the antiphospholipid syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(8):2298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082298>.
- Skoura R., Andronikidi P.-E., Anastakis D. et al. Antiphospholipid syndrome and preeclampsia in pregnancy: a case report. *Cureus.* 2022;14(8):e28458. <https://doi.org/10.7759/cureus.28458>.
- Mello G., Parretti E., Marozio L. et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005;46(6):1270–4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000188979.74172.4d>.
- Sheikh M., Zoham M.H., Hantoushzadeh S. et al. Umbilical blood gas analysis in preeclamptic versus healthy pregnancies with preterm birth. *J Matern Neonatal Med.* 2015;29(15):2549–54. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1094786>.
- Bohilete R.E., Cirstoiu M.M., Turcan N. et al. Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. *Exp Ther Med.* 2021;21(3):261. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9691>.
- Хизроева Д.Х., Бабаева Н.Н., Макацария Н.А. и др. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022;16(5):528–40. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361>.
- Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (24.06.2021). М.: Министрство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 54 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/101046_kr21010016MZ.pdf. [Дата обращения: 15.10.2024].
- von Dadelszen P., Magee L.A., Roberts J.M. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143–8. <https://doi.org/10.1081/PRG-120021060>.
- Li B., Yang H. Comparison of clinical features and pregnancy outcomes in early- and late-onset preeclampsia with HELLP syndrome: a 10-year retrospective study from a tertiary hospital and referral center in China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04466-9>.
- Wójtowicz A., Zembala-Szczerba M., Babczyk D. et al. Early- and late-onset preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the new ISHHP criteria. *Int J Hypertens.* 2019;2019:4108271. <https://doi.org/10.1155/2019/4108271>.
- Roes E.M., Steegers E.A.P., Thomas C.M. et al. High levels of urinary vascular endothelial growth factor in women with severe preeclampsia. *Int J Biol Markers.* 2004;19(1):496–8. <https://doi.org/10.1177/172460080401900110>.
- Khosravi F., Zarei S., Ahmadvand N. et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 2014(1):121–4. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0125-8>.
- Feng Q., Liu Y., Liu K. et al. Expression of urokinase, plasminogen activator inhibitors and urokinase receptor in pregnant rhesus monkey uterus during early placentation. *Placenta.* 2000;21(2–3):184–93. <https://doi.org/10.1053/plac.1999.0446>.
- Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1–7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.014977>.
- Григорьева К.Н., Демьяновская Е.Г., Бицадзе В.О. и др. Вопрос о необходимости и показаниях к проведению генетического скрининга в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022;16(6):706–16. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.373>.
- Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension – a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(Suppl 1):167–71. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0832-4>.
- Rajkovic A., Catalano P.M., Malinow M.R. Elevated homocysteine level with pre eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1997;90(2):168–71. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00223-8).
- Thakur P., Bhalerao A. High homocysteine levels during pregnancy and its association with placenta-mediated complications: a scoping review. *Cureus.* 2023;15(2):e35244. <https://doi.org/10.7759/cureus.35244>.
- Степанова А.М., Плутницкий А.Н., Гамеева Е.В. Обзор пищевых добавок: регулирование, тенденции рынка, использование и влияние на здоровье. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(3):396–408. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.270>.
- Степанова А.М., Плутницкий А.Н., Гамеева Е.В. Биологически активные добавки: обзор рынка, безопасности и эффективности. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(4):558–71. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.269>.
- Bitsadze V., Bouvier S., Khizroeva J. et al. Early ADAMTS13 testing associates with pre-eclampsia occurrence in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2021;203:101–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.021>.
- Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. The acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with recurrent cerebral circulation disorders, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. *Case Rep Perinat Med.* 2017;6(2):20170023. <https://doi.org/10.1515/crpm-2017-0023>.
- Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):406–41. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.006>.
- Pires da Rosa G., Ferreira E., Sousa-Pinto B. et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:967178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967178>.
- Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R. et al. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med Clin.* 2018;151(6):215–22. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.017>.
- Marchetti T., de Moerloose P., Gris J.C. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(4):675–84. <https://doi.org/10.1111/jth.13257>.
- Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *J Reprod Immunol.* 2019;134–135:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004>.

References:

- Redman C.W. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med.* 1990;323(7):478–80. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008163230710>.
- Ness R.B., Roberts J.M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1365–70. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70056-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70056-x).
- McLaughlin K., Zhang J., Lye S.J. et al. Phenotypes of pregnant women who subsequently develop hypertension in pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14):e009595. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009595>.
- Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):499–506. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70239-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70239-5).

5. Clark E.A., Silver R.M., Branch D.W. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(3):219–25. <https://doi.org/10.1007/s11926-007-0035-9>.
6. Mayer-Pickel K., Nanda M., Gajic M., Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*. 2023;11(8):2298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082298>.
7. Skoura R., Andronikidi P.-E., Anestakis D. et al. Antiphospholipid syndrome and preeclampsia in pregnancy: a case report. *Cureus*. 2022;14(8):e28458. <https://doi.org/10.7759/cureus.28458>.
8. Mello G., Parretti E., Marozio L. et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large scale, case-controlled study. *Hypertension*. 2005;46(6):1270–4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000188979.74172.4d>.
9. Sheikh M., Zoham M.H., Hantoushadeh S. et al. Umbilical blood gas analysis in preeclamptic versus healthy pregnancies with preterm birth. *J Matern Neonatal Med*. 2015;29(15):2549–54. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1094786>.
10. Bohltea R.E., Cirstoiu M.M., Turcan N. et al. Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. *Exp Ther Med*. 2021;21(3):261. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9691>.
11. Khizroeva J.Kh., Babaeva N.N., Makatsariya N.A. et al. Clinical significance of hemostasiological screening for thrombophilia in pregnant women with former thrombosis. [Klinicheskoe znachenie gemostaziologicheskogo skringinga na trombofiliiyu u beremennyh s trombozami v anamneze]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(5):528–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361>.
12. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2021-2022-2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode – 2021-2022-2023 (24.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdrazooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_Id/10/1046_kr21010016MZ.pdf. [Accessed: 15.10.2024].
13. von Daddelsen P., Magee L.A., Roberts J.M. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143–8. <https://doi.org/10.1081/PRG-120021060>.
14. Li B., Yang H. Comparison of clinical features and pregnancy outcomes in early- and late-onset preeclampsia with HELLP syndrome: a 10-year retrospective study from a tertiary hospital and referral center in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04466-9>.
15. Wójciewicz A., Zembala-Szczerba M., Babczyk D. et al. Early- and late-onset preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the new ISHHP criteria. *Int J Hypertens*. 2019;2019:4108271. <https://doi.org/10.1155/2019/4108271>.
16. Roes E.M., Steegers E.A.P., Thomas C.M. et al. High levels of urinary vascular endothelial growth factor in women with severe preeclampsia. *Int J Biol Markers*. 2004;19(1):496–8. <https://doi.org/10.1177/172460080401900110>.
17. Khosravi F., Zarei S., Ahmadvand N. et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J Assist Reprod Genet*. 2014(1):121–4. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0125-8>.
18. Feng Q., Liu Y., Liu K. et al. Expression of urokinase, plasminogen activator inhibitors and urokinase receptor in pregnant rhesus monkey uterus during early placentation. *Placenta*. 2000;21(2–3):184–93. <https://doi.org/10.1053/plac.1999.0446>.
19. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003;69(1):1–7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.014977>.
20. Grigoreva K.N., Demianovskaya E.G., Bitsadze V.O. et al. To a question about the necessity and indications for genetic screening in obstetric and gynecological practice. [Vopros o neobходимosti i pokazaniyah k provedeniyu geneticheskogo skringinga v akushersko-ginekologicheskoy praktike]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(6):706–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.373>.
21. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension – a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):167–71. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0832-4>.
22. Rajkovic A., Catalano P.M., Malinow M.R. Elevated homocysteine level with pre eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1997;90(2):168–71. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00223-8).
23. Thakur P., Bhalaria A. High homocysteine levels during pregnancy and its association with placenta-mediated complications: a scoping review. *Cureus*. 2023;15(2):e35244. <https://doi.org/10.7759/cureus.35244>.
24. Stepanova A.M., Plutnitskiy A.N., Gameeva E.V. Biologically active supplements overview: regulation, market trends, application, and health impact. [Obzor pishchevyyh dobavok: regulirovanie, tendencii rynka, ispol'zovanie i vliyanie na zdorov'e]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2024;17(3):396–408. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.270>.
25. Stepanova A.M., Plutnitskiy A.N., Gameeva E.V. Biologically active supplements: safety, efficacy, market review. [Biologicheski aktivnye dobavki: obzor rynka, bezopasnosti i effektivnosti]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2024;17(4):558–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.269>.
26. Bitsadze V., Bouvier S., Khizroeva J. et al. Early ADAMTS13 testing associates with pre-eclampsia occurrence in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2021;203:101–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.021>.
27. Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. The acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with recurrent cerebral circulation disorders, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. *Case Rep Perinat Med*. 2017;6(2):20170023. <https://doi.org/10.1515/crpm-2017-0023>.
28. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406–41. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.006>.
29. Pires da Rosa G., Ferreira E., Sousa-Pinto B. et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Front Immunol*. 2022;13:967178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967178>.
30. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R. et al. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med Clin*. 2018;151(6):215–22. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.017>.
31. Marchetti T., de Moerloose P., Gris J.C. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):675–84. <https://doi.org/10.1111/jth.13257>.
32. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *J Reprod Immunol*. 2019;134–135:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004>.

Сведения об авторах / About the authors:

Антонова Александра Сергеевна / Alexandra S. Antonova, MD. E-mail: Antonova.snk@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4534-2157>. Scopus Author ID: 57215934525.

Хизроева Джамия 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.

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

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н. / **Maria V. Tretyakova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Макацария Наталия Александровна, к.м.н. / **Nataliya A. Makatsariya**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. WoS ResearcherID: F-8406-2017.

Эфендиева Эльвира Раджабулаховна / **Elvira R. Efendieva**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0548-6420>.

Шатилина Анастасия Юрьевна / **Anastasia Yu. Shatilina**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6018-4667>.

Ляднова Елизавета Михайловна / **Elizaveta M. Lyadnova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6971-8552>.