

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Григорьева Кристина Николаевна

**Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе
мать-плод**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН
Бицадзе Виктория Омаровна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Роль ADAMTS-13 и vWF	10
1.2. vWF и группы крови	17
1.3. ADAMTS-13 и vWF во время беременности	18
1.4. ADAMTS-13 и vWF у плодов и новорожденных	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	25
2.1. Общая структура исследования	25
2.2. Методы исследования	29
2.3. Клиническая характеристика обследованных женщин	31
2.4. Статистический анализ	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	36
3.1. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика исследуемых женщин	36
3.2. Исследование оси ADAMTS-13/vWF при физиологическом течении беременности	44
3.3. Исследование оси ADAMTS-13/vWF при преэклампсии	50
3.4. Исследование оси ADAMTS-13/vWF у плодов	65
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	71
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Изучение и совершенствование знаний патогенеза тяжелых осложнений беременности: преэклампсия, HELLP-синдром, шок и шокоподобные состояния, тромбозы, тромбоэмболии и так далее, имеют огромное научно-практическое значение. Системе гемостаза, как одной из базисных звеньев гомеостаза при физиологической и патологической беременностях, всегда уделялось большое внимание. За последние десятилетия благодаря успехам молекулярной биологии стали известны крайне важные звенья гемостаза, к ним относятся металлопротеиназа ADAMTS-13 и фактор фон Виллебранда [1].

Фактор фон Виллебранда (англ. Von Willebrand factor, vWF)- это важный гликопротеин плазмы, производимый клетками эндотелия в виде сверхкрупных мультимеров, который играет две основные роли в гемостазе человека: во-первых, он «привлекает» и связывает тромбоциты в месте повреждения сосудов, тем самым способствуя агрегации тромбоцитов [2]; во-вторых, vWF действует как защитная молекула- носитель прокоагулянтного фактора VIII (FVIII). Исследования, которые были основаны на микроскопии с высоким разрешением, продемонстрировали, что при отсутствии повреждения стенки сосуда и в условиях низкого сдвига циркулирующий мультимерный vWF существует в глобулярной или складчатой форме, не допускающей адгезии тромбоцитов. В развернутом состоянии vWF служит субстратом для металлопротеиназы ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13), главной задачей которой является расщепление гигантских мультимеров vWF. Модуляция уровня антигена плазмы vWF (vWF: Ag) посредством регулируемых путей секреции и ADAMTS-13-опосредованного протеолиза имеет важное значение для контроля мультимерного распределения vWF и гемостатической активности. В момент массивного повреждения эндотелия происходит значительный выброс vWF из телец Вайбеля-Паладе, что приводит к относительной недостаточности

ADAMTS-13 и в дальнейшем к развитию тромбоцитопении потребления и тромбозу микрососудов. По данным литературы именно определение отношения ADAMTS-13/vWF служит основным маркером риска развития тромбозов, это особенно важно в контексте беременности, поскольку в норме она и так характеризуется развитием гиперкоагулянтного состояния.

За последние годы на примере пандемии COVID-19 было продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция развивается в условиях гипервоспаления, в сочетании с дисрегуляцией оси ADAMTS-13/vWF, все это приводит к нарушению микроциркуляции и полиорганной недостаточности [3]. Преэклампсия является ярким примером развития эндотелиопатии в акушерской практике, которая может привести к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. У пациенток с преэклампсией в норме происходят существенные изменения в про- и антикоагулянтных путях, что создает «ненормальное» прокоагулянтное состояние [4]. Эти нарушения свёртываемости крови приводят к повышенному риску развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), особенно в послеродовом периоде. На сегодняшний момент, терапевтические стратегии лечения и предотвращения ПЭ остаются недостаточно изученными, а родоразрешение является единственным эффективным методом лечения. Это основная причина, почему сейчас так много исследований в мире направлены на поиск прогностических маркеров для предотвращения этого грозного осложнения беременности. Изучение влияния оси ADAMTS-13/vWF на развитие преэклампсии, осложняется недостаточностью и крайне противоречивыми данными мировой литературы о физиологии функционирования оси в системе мать-плод [1], именно поэтому данный вопрос представляет особый научно-практический интерес.

Цель исследования и задачи исследования

Цель исследования: Совершенствование диагностических алгоритмов определения оси ADAMTS-13 /vWF в системе мать-плод во время беременности.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности функционирования системы ADAMTS-13 /vWF при физиологической беременности в I, II, III триместрах гестации;
2. Изучить особенности функционирования системы ADAMTS-13 /vWF у плодов, рожденных от здоровых женщин с физиологическим течением беременности;
3. Изучить особенности функционирования системы ADAMTS-13 /vWF у беременных с поздней преэклампсией и их плодов;
4. Сравнить особенности функционирования системы ADAMTS-13 /vWF у беременных с физиологически протекающей беременностью и у беременных с поздней преэклампсией;
5. Сравнить особенности функционирования системы ADAMTS-13 /vWF у плодов, рожденных от матерей с физиологически протекающей беременностью и от матерей с поздней преэклампсией.

Научная новизна

В диссертационной работе проведено исследование, в основе которого лежит изучение функционирования металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда и их отношения в системе мать-плод у здоровых беременных женщин с физиологически протекающей беременностью.

Изучено прогностическое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда и оси ADAMTS-13/vWF и их влияния на развитие поздней преэклампсии.

Проведен сравнительный анализ особенностей функционирования оси ADAMTS-13/vWF у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и у женщин с развившейся поздней преэклампсией. В ходе сравнительного анализа было обосновано проведение скрининга на преэклампсию в I триместре, используя ось ADAMTS-13/vWF.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данной работы существенно повышают наши знания об интимных механизмах системы гемостаза и ее регулирующей роли в поддержании макро- и микроциркуляции. Полученные результаты исследования вносят определенный вклад в учение о физиологии гемостаза беременных женщин. Выявлено, что с увеличением срока гестации у беременных женщин в норме, происходит дисбаланс отношения ADAMTS-13/vWF. Активное снижение ADAMTS-13 при беременности связано с ее потреблением более высокими показателями vWF.

Предложены новые прогностические биомаркеры преэклампсии, основанные на определении ADAMTS-13, vWF и их отношения в сроке 11-13 недель, для своевременного проведения профилактических мер.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено проспективное нерандомизированное исследование. Методы исследования основаны на комплексной оценке клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных: оценка клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), оценка общего анализа мочи, определение группы крови, исследование активности ADAMTS-13, исследование концентрации ADAMTS-13, исследование ингибитора ADAMTS-13, определение концентрации фактора фон Виллебранда, а также статистические методы. Забор, центрифугирование, доставка и хранение образцов производилось строго согласно инструкции к наборам реагентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели антигена металлопротеиназы ADAMTS-13 и концентрации vWF при физиологической беременности в I триместре статистически не отличаются от показателей здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста.
2. Показатели антигена металлопротеиназы ADAMTS-13 и концентрации vWF при физиологической беременности во II и III триместрах статически значимо различаются по сравнению со здоровыми небеременными женщинами репродуктивного возраста.
3. У пациенток с преэклампсией начиная с 11-13 недель отмечаются более низкие показатели уровня ADAMTS-13 и более высокие vWF, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью на этом сроке гестации.
4. Ось ADAMTS-13/vWF может быть использована в качестве прогностического биомаркера развития преэклампсии.
5. У плодов имеется статистически значимые различия в уровнях ADAMTS-13 и vWF по сравнению со здоровыми взрослыми.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности:
3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам:

- пункт 2 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины)
- пункт 3 (Перинатальный период жизни ребенка)
- пункт 5 (Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику) паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности и апробации результатов

В диссертационной работе соблюдены этические нормы и принципы доказательной медицины.

Для проверки достоверности результатов использовалась статистическая обработка систематизированных данных, с помощью программ Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и Jamovi, версия 2.3.22 (The jamovi project, Австралия). Достоверность полученных результатов была оценена по точному критерию Фишера.

Основные положения диссертационной работы были представлены: на всероссийском XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия 2023г.) и всероссийском конгрессе «Право на жизнь» (Москва, Россия 2023г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 12 от 25.06.2023 г.

Личный вклад автора

Автор принимал активное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна исследования, самостоятельно анализировал и систематизировал отечественную и зарубежную литературу. Вклад автора также заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, обработке и интерпретации статистических показателей. Автор самостоятельно набирал материал с применением необходимого оборудования проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику акушерско-гинекологического отделения ООО «Медицинский женский центр» и ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ».

Материалы диссертационной работы используются в лекционных и семинарских занятиях при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 публикаций, в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Объем и структура работы

Текст диссертации изложен на 102 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает в себя 152 источника: 15-отечественных и 137 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 17 таблицами и 31 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль ADAMTS-13 и vWF

ADAMTS-13 (англ. A disintegrin and metalloproteinase with trombospondin motifs) – это дезинтегринподобная металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1, которая относится к группе пептидазных белков ADAM. Основной биологической ролью этой цинксодержащей металлопротеиназы, является высвобождение частей фактора фон Виллебранда (Von Willebrand factor, vWF) в плазму и расщепление сверххрупных молекул фактора фон Виллебранда (UL-vWF). Мультимеры vWF имеют большой потенциал связывания с тромбоцитами и обладают высокой тромбогенностью, причем активность фактора фон Виллебранда зависит от количества мономеров находящихся в их структуре [5]. Фактор фон Виллебранда — это плазменный гликопротеин, производимый мегакариоцитами и клетками эндотелия. Основным местом хранения являются специализированные органеллы эндотелиальных клеток, больше известные как тельца Вейбеля-Паладе (Weibel-Palade, WPB) и α -гранулы мегакариоцитов. После выхода vWF происходит его димеризация в эндоплазматическом пространстве, благодаря дисульфидной O-концевой связи. ФВ предстает основным адгезивным посредником в гемостазе между неполноценной стенкой эндотелия сосудов и тромбоцитами, а также является переносчиком VIII фактора, защищая его от ранней деградации [6]. Важно понимать, что металлопротеиназа ADAMTS-13 способна воздействовать как на трансмембранные фрагменты высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда, так и на плазменные [7].

В 1996 г. две группы независимо друг от друга с помощью хроматографического метода выделили из плазмы человека фермент, основной функцией которого, как они позже выяснили было расщепление UL-vWF [8, 9]. В 2001 г. протеаза расщепляющая vWF, получила название ADAMTS-13 [10]. Металлопротеиназа ADAMTS-13, способна уменьшать размер и гемостатическую

функцию фактора фон Виллебранда. В естественных условиях это происходит путем контролируемого расщепления связи Tyr1605-Met1606 в домене A2 (Рисунок 1) [11]. Ученые смогли идентифицировать этот участок расщепления только после того, как все белки были денатурированы. Для денатурации белков они использовали мочевину и гуанидин гидрохлорид [9]. Участок расщепления в норме окружен двумя N-связанными гликановыми сайтами (N1515 и N1574). Исследование R. McGrath и его коллег продемонстрировало, что концевые остатки сиаловой кислоты на цепях N-гликанов регулируют восприимчивость vWF к ADAMTS-13 [7, 12].

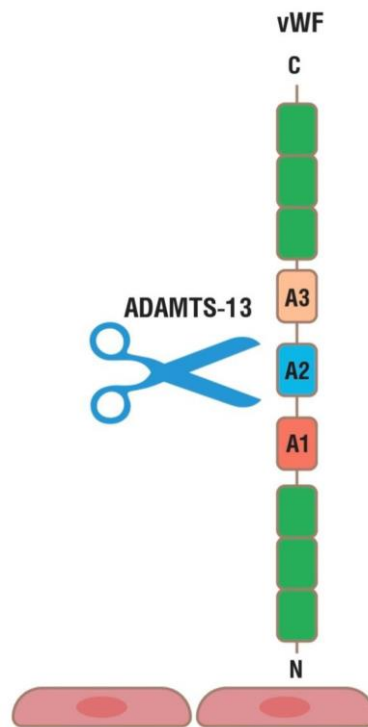


Рисунок 1 – «Нарезка» фактора фон Виллебранда

ADAMTS-13 способна «нарезать» vWF, только если тот находится в открытом состоянии, если vWF находится в глобулярной форме, то ADAMTS-13 может связываться с vWF, образуя комплекс vWF– ADAMTS-13, прикрепляясь своими карбоксиконцевыми доменами к D4-СК-карбоксиконцевым доменам глобулы vWF который циркулирует в кровотоке [7, 13–15].

Ген ADAMTS-13 транслируется на хромосоме 9q34 в локусе 37kb и содержит 29 экзонов. У ADAMTS-13 имеется металлопротеиназный домен, дезинтегрированный домен (Dis), TSP-1 домен (повторы тромбосподина типа 1), богатая цистеином область (Cys), спейсерный белок, семь дополнительных TSP-1-повторов (TSP2- TSP8) и два уникальных CUB-домена (C1r/C1s, Uegf, Vmp1) (Рисунок 2) [16]. На сегодняшний день известно 19 ADAMTS (им присвоены номера от 1 до 20; номер 11 был пропущен, так как было обнаружено, что он уже был внесен в этот перечень ранее под номером 5). Активность металлопротеиназы жестко регулируется протеолитической системой активации и ингибирования, а нарушение ее работы может привести к различным заболеваниям [17].



Рисунок 2 – Строение металлопротеиназы ADAMTS-13

Биологическое значение металлопротеиназы ADAMTS-13, характеризуется тем фактом, что унаследованный или приобретенный дефицит ADAMTS-13 приводит к развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) [18], а выброс UL-vWF в кровотоки является потенциально опасным, поскольку в необработанном виде ФВ способен спонтанно взаимодействовать с тромбоцитами (Рисунок 3) [19].

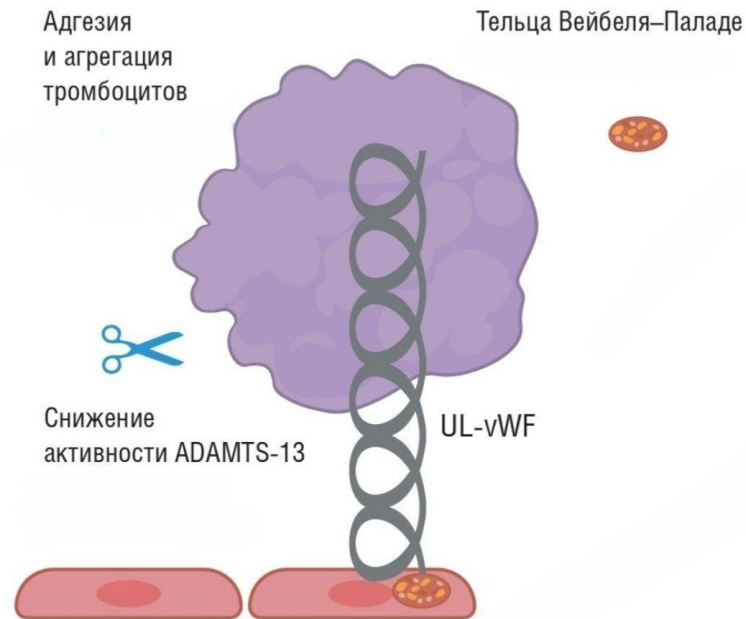


Рисунок 3 – Дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13

Большую часть ADAMTS-13 в кровотоке экспрессируют звездчатые клетки печени [20], но эндотелиальные клетки [21], подоциты [22], астроциты и клетки микроглии [23], также способны продуцировать металлопротеиназу. Острое повреждение печени или печеночная недостаточность характеризуются серьезной редукцией уровня ADAMTS-13. Так у пациентов педиатрического отделения с прогрессирующим билиарным циррозом, после успешной трансплантации печени уровень металлопротеиназы увеличился [24, 25]. Также неполные матричные РНК (мРНК) металлопротеиназы были обнаружены в скелетных мышцах, сердце и плаценте; частицы ДНК, которые кодируют усеченные или неактивные формы ADAMTS-13, были выделены из мозга и предстательной железы [10].

Фактор фон Виллебранда представляет собой сложный мультимерный гликопротеин плазмы, критически необходимый для нормальной работы системы гемостаза. Повышение уровня vWF:Ag в плазме связано с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [26, 27]. Ген vWF транлоцируется на коротком плече 12 хромосомы, содержит 52 экзона и состоит из 2050 аминокислотных остатков. vWF синтезируется в виде мономера ~220 кДа, содержащего несколько доменов, некоторые домены опосредуют

связывание с большим количеством белков [28, 29]. В длинном плече 22 хромосомы присутствует так называемый, псевдоген vWF. Псевдоген вносит определенный вклад в спектр мутаций, за счет генной конверсии, которые приводят к развитию болезни Виллебранда.

ФВ является одним из самых больших генов человека и состоит из повторяющихся мономерных звеньев числом до 40000 кДа в длину [30]. Мономер vWF представляет собой многодоменный белок, состоящий из повторяющейся последовательности доменов: D1-D2-D'D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK. При этом домен D'D3 содержит сайты связывания VIII фактора свертывания крови (FVIII), Р-селектина (P-sel).

Свое название vWF, получил в честь финского врача – терапевта Эрика Адольфа фон Виллебранда (1870—1949 г.), который в 1926 году описал наследственное заболевание крови, дав ему название «псевдогемофилия». «Псевдогемофилию» он впервые диагностировал в 1925 году при осмотре девочки пяти лет из семьи, состоящей из одиннадцати братьев и сестер. Четверо из них в раннем возрасте умерли из-за неостанавливающихся кровотечений, неясной этиологии. При более детальном сборе анамнеза врач также выяснил, что родственники со стороны матери и отца имели склонность к кровотечениям. Принцип наследования помог Эрику Адольфу фон Виллебранду дифференцировать данное состояние от классической гемофилии. В последующем, благодаря прорыву в науке ученые смогли выявить vWF и отделить его от FVIII [31, 32].

Конформация vWF зависит от скорости сдвига кровотока в сосудах. При низких скоростях сдвига фактор фон Виллебранда циркулирует в виде свернутого, покоящегося, глобулярного белка, но даже в этом состоянии он способен распознавать и связываться с коллагеном, через свой домен А3 [33, 34]. При высоких скоростях сдвига ФВ разворачивается и открывает свои сайты связывания, в частности для рецепторов GPIIb. Это приводит к активации тромбоцитов, скрепление которых обеспечивает фибриноген, взаимодействующий с активированными рецепторами тромбоцитов GPIIb/IIIa, таким образом

предотвращая обильную кровопотерю [9]. Взаимодействие vWF и GPIb приводит к адгезии тромбоцитов и этот этап является обратимым, в то время как активации рецептора GPIIb/IIIa завершается стабильной агрегацией тромбоцитов [35].

В норме фактор фон Виллебранда хранится в тельцах Вайбеля-Паладе, однако WPB служат органеллами хранения не только для vWF, но и для ряда дополнительных белков, включая цитокины и медиаторы гемостаза, ангиогенеза и воспаления. Некоторые из белков, такие, как например P-селектин или Ang-2, могут проникнуть в тельца Вайбеля-Паладе путем связывания с фактором фон Виллебранда. Например, было показано, что Ang-2, важнейший участник ангиогенеза и воспаления, является vWF -зависимой, поскольку потеря фактора фон Виллебранда нарушает регуляцию его хранения [36].

Дефицит ADAMTS-13 приводит к беспрепятственному росту уровня фактора фон Виллебранда, что приводит к тромбозам сосудов микроциркуляторного русла и тромбоцитопении, клинически это проявляется тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) [37].

В 1982 г. Моаке и коллеги обнаружили в плазме крови сверхкрупные молекулы фактора фон Виллебранда у четверых пациентов с диагнозом хроническая рецидивирующая тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Они пришли к выводу, что наличие UL-vWF, является главным компонентом в образовании тромбозов. В дальнейшем, при проведении иммуногистохимического исследования сосудов это было подтверждено [19].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – это острая, опасная для жизни тромботическая микроангиопатия (ТМА), которая развивается вследствие приобретенного или врожденного тяжелого дефицита металлопротеиназы ADAMTS-13, что приводит к формированию UL-vWF, это несоответствие приводит к «слипанию» тромбоцитов в микроциркуляторном русле в условиях высокого сдвига. Обладая высокой адгезивной активностью, сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда вызывают усиленную агрегацию тромбоцитов к интактному эндотелию, в результате чего в сосуде образуется тромбоцитарный локализованный тромб, который может привести к

ишемизации данного участка [2]. Ишемическое повреждение может затронуть практически любой орган, но чаще всего поражает мозг, пищеварительный тракт, сердце и/или почки [38], а во время беременности основным органом-мишенью является плацента [39].

Еще одним примером ТМА, который может дебютировать во время беременности является гемолитико-уремический синдром (ГУС). ГУС подразделяется на инфекционно-ассоциированный ГУС и комплемент-опосредованный ГУС (аГУС). аГУС, чаще встречающийся у взрослых, в результате дефектной регуляции системы комплемента и может иметь сходные с ТТП клинические симптомы, что затрудняет дифференциальную диагностику. В отличие от ТТП, уровень ADAMTS-13 при аГУС обычно остается в пределах референсных значений, хотя иногда возникает умеренное снижение. Таким образом, исследование уровня ADAMTS-13 имеет решающее значение для дифференциальной диагностики между ТТП и аГУС [40].

Врожденный дефицит ADAMTS-13 приводит к развитию первичной тромботической микроангиопатии (синдром Апшоу–Шульмана), вторичная ТМА ассоциирована с возникновением аутоантител. Большое количество дебютов ТТП приходится на женщин детородного возраста, во время беременности. Связь между дебютом ТТП и беременностью не является совпадением, а связана с гемостатическими и иммунологическими изменениями, которым подвергаются беременные женщины. Физиологическая беременность характеризуется изменениями во всех аспектах гемостаза, что приводит к состоянию гиперкоагуляции, которое наиболее выражено в конце третьего триместра [41, 42]. Острые эпизоды наследственной тромботической тромбоцитопенической пурпуры, в том числе во время беременности часто связаны с неврологическими симптомами, начиная от головных болей и помутнения зрения, заканчивая транзиторными ишемическими атаками и инсультами [43–47].

Лечение тромботической тромбоцитопенической пурпуры обычно связано с переливанием свежезамороженной плазмы, однако это может быть

проблематично при приобретенной форме ТТП, экспрессирующей антитела к металлопротеиназе ADAMTS-13. В недавнем исследовании был показан положительный эффект от применения рекомбинантного ADAMTS-13 для лечения врожденной ТТП [48]. Также на моделях мышей с низким уровнем ADAMTS-13 и острым инфарктом миокарда, при применении рекомбинантного ADAMTS-13 был продемонстрирован противовоспалительный эффект металлопротеиназы [49]. Однако на сегодняшний день он не применяется широко в клинической практике.

Е. Moschowitz впервые упомянул о ТТП в 1924 г. [14], описав клинический случай 16-летней девушки, у которой развилась, на сегодняшний день всем известная пентада симптомов: лихорадка, петехиальная сыпь, неврологическая патология, гемолитическая анемия и поражение почек. На вскрытии были обнаружены гиалиновые тромбы в терминальных артериолах и капиллярах многих органов. В честь Е. Moschowitz был назван этот синдром «болезнь Мошковица», но в 1947 г. К. Singeretal переименовал ее в «тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру» [50, 51].

Для диагностики ТТП важным маркером, является определение уровня металлопротеиназы ADAMTS-13. Помимо измерения уровня активности ADAMTS-13, также важно определять уровень ингибитора к металлопротеиназе для понимания причины снижения активности.

1.2. vWF и группы крови

Группа крови 0 является наиболее распространенной группой крови и имеет более низкий уровень фактора фон Виллебранда, приблизительно на 25–35% ниже, чем другие группы крови [52, 53]. Лица с группой крови А, В и АВ, имеют повышенный риск тромбоза [54]. Одним из предлагаемых механизмов повышенного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) заключается в том, что люди с группами крови А, В и АВ имеют более высокие уровни фактора фон Виллебранда и фактора VIII, чем люди с группой крови 0 [55, 56]. Молекулы

vWF содержат олигосахариды боковой цепи, которые также относятся к антигенам групп крови А и В. Наличие этих антигенов снижает клиренс молекул vWF из организма. В результате у лиц с группами крови А, В и АВ уровень фактора фон Виллебранда выше [57].

Некоторые исследования продемонстрировали взаимосвязь между группой крови и некоторыми заболеваниями, включая онкологию, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, преэклампсию, гестационный сахарный диабет и послеродовое кровотечение [58–63].

Современные данные о взаимосвязи между группой крови и возникновением послеродового кровотечения очень противоречивы. В проспективном исследовании, включающее 304 женщин после оперативных и естественных родов, не было выявлено повышенного риска развития послеродового кровотечения у носителей группы крови 0 [64]. Другое ретроспективное исследование, включающее 125 768 рожениц, показало, что женщины с группой крови 0 имели повышенный риск развития послеродового кровотечения [65]. Недавнее исследование, в котором приняли участие 1 487 женщин, также продемонстрировало более высокую послеродовую кровопотерю среди женщин с группой крови О [66].

В исследовании М.К. Kahr и его соавторов было продемонстрировано, что группа крови 0, повышает риск развития ранней преэклампсии, однако снижает риск развития поздней [67]. Burgess и его коллеги в своем исследовании продемонстрировали, что у пациенток с группой крови АВ, увеличивается риск развития поздней преэклампсии [68].

1.3. ADAMTS-13 и vWF во время беременности

Физиологическая беременность связана со значительными изменениями в коагуляционной и фибринолитической системах со склонностью к гиперкоагуляционному состоянию. Под этим подразумевается повышение уровня большинства факторов свертывания крови, снижение эндогенных антикоагулянтов

и ингибирование фибринолиза. Все эти изменения имеют решающее значение для поддержания нормальной функции плаценты и уменьшения послеродового кровотечения, однако они могут способствовать повышенному риску тромбозов, особенно к концу беременности и во время послеродового периода.

За последние десятилетия ученые со всего мира активно изучают металлопротеиназу ADAMTS-13 и ее влияние на исходы беременности. Исследователи полагают, что ADAMTS-13 является важным прогностическим маркером при осложнениях, возникающих во время беременности. Считается, что металлопротеиназа ADAMTS-13 участвует в процессах инвазии, пролиферации и формировании трофобласта.

На сегодняшний день в мировой литературе имеется небольшая выборка данных о роли ADAMTS-13 при физиологическом течении беременности. Некоторые исследования демонстрируют, что при физиологической беременности уровень ADAMTS-13 остаются в пределах референсных значений, и нет статистически значимой разницы у беременных и небеременных женщин [69]. Другие исследования отображают снижение уровня ADAMTS-13, начиная с 14 недели гестации и только приблизительно к 21 дню после родов уровень металлопротеиназы ADAMTS-13 достигает целевых значений [70]. Также имеются исследования демонстрирующие, что эстрогенный профиль может играть определенную роль в снижении уровня ADAMTS-13, поскольку у первородящих обнаруживаются более низкие показатели металлопротеиназы ADAMTS-13, чем при последующих беременностях [70, 71]. Уровень антигена vWF увеличивается со сроком гестации, достигая своего пика в последнем триместре [72, 73]. Y. Yoshida и его коллеги, в своем исследовании здоровых беременных женщин, также продемонстрировали, что содержание фактора фон Виллебранда, неуклонно начинает расти с конца I триместра беременности, удваивается в конце III и внезапно снижается сразу после родоразрешения [74].

В норме физиологическая беременность, характеризуется артериальной вазодилатацией, которой противостоят увеличенный сердечный выброс, стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и не осмотический выброс вазопрессина [75]. В результате в I триместре происходит увеличение объема плазмы матери, что приводит к последующему снижению осмоляльности плазмы, и это продолжается примерно до 32 недель [76]. Объем материнской крови имеет важное значение для развития плода. При ПЭ снижаются общие объемы крови и плазмы, даже несмотря на повышение артериального давления. У беременных с гиповолемией жидкость организма распределяется больше в интерстициальное пространство, а не во внутрисосудистое пространство, что приводит к капиллярной утечке, это может являться одним из предлагаемых механизмов, которые могут приводить к нарушению целостности эндотелиального барьера.

Преэклампсия – это тяжелое состояние, которое является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности. Это состояние приводит к гибели 76 000 матерей и 500 000 плодов/новорожденных ежегодно [77]. ПЭ характеризуется возникновением полиорганной недостаточности и каждый третий случай заканчивается экстренным родоразрешением из-за ухудшения клинической картины [78]. Беременные женщины в возрасте моложе 16 лет или старше 40 лет более склонны к развитию данного состояния [79].

Диагноз преэклампсия выставляется при впервые возникших симптомах артериальной гипертензии и протеинурии во время беременности или, в случае отсутствия протеинурии, любым из следующих признаков тяжелой преэклампсии: тромбоцитопения, нарушение функции печени, почечная недостаточность, отек легких, впервые возникшая острая головная боль [80–82].

Ранняя преэклампсия ассоциирована с дефектной плацентацией, вызванной неадекватной инвазией цитотрофобласта, в то время как поздняя преэклампсия, вероятнее связана с нормальным плацентарным старением и материнской предрасположенностью к сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям [83]. Преэклампсия ассоциирована с ранним снижением уровня ADAMTS-13,

независимо от фактора фон Виллебранда что, вероятно, способствует увеличению циркулирующего vWF и, возможно, увеличивает риск микротромбозов плаценты [84].

На сегодняшний день единственным эффективным способом лечения ПЭ является экстренное родоразрешение [85]. Однако важно помнить, что у матери, которая во время беременности перенесла преэклампсию, в будущем в 8 раз увеличивается риск развития ССЗ [86–88]. Через год после родов у 30% женщин развивается хроническая артериальная гипертензия [89]. У детей, матери которых перенесли ПЭ, ученые отмечают повышение АД, увеличение ИМТ, также у них наблюдались структурные и функциональные изменения в сердце [90].

Большинство ученых полагают, что ПЭ возникает в результате эндотелиальной дисфункции, из-за этого выделяется большое количество vWF [91, 92]. Исследования, проведенные в мире, продемонстрировали что антиген vWF в плазме крови был выше у беременных с преэклампсией по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений или небеременными [69, 93]. Также было показано, что уровень металлопротеиназы ADAMTS-13 был значительно снижен у пациенток с преэклампсией, по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности и небеременными [94]. Y. Chen и его коллеги, продемонстрировали, что уровни адгезивного лиганда vWF в плазме значительно увеличиваются во время беременности и еще больше увеличиваются у пациенток с развившейся преэклампсией, тогда как металлопротеаза ADAMTS-13 умеренно снижается, нарушая отношение ADAMTS-13 к vWF в 6,1 раза. Этот дисбаланс между ADAMTS-13 и vWF, повышает адгезивную активность фактора фон Виллебранда в 5,5 раза у пациентов с преэклампсией [72]. J. Xiao и его коллеги в своем исследовании продемонстрировали более низкие уровни ADAMTS-13 в тканях ворсинок плаценты у пациенток с тяжелой ПЭ, чем в группе контроля [95].

Данные пациентов, инфицированных COVID-19, свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патофизиологии развития данного состояния [96–99]. Преэклампсия является ярким примером

эндотелиопатии, развивающейся во время беременности. В норме эндотелий сосудов играет многогранную регуляторную роль в кровеносных сосудах, включая вазоконстрикцию и вазодилатацию, а также анти- и провоспалительные функции при соответствующей стимуляции. Дисфункциональный эндотелий, может привести к аномальному коронарному микроциркуляторному кровотоку, нарушая перфузию органа. Некоторые ученые сообщают о повышенных рисках развития преэклампсии у пациенток инфицированных COVID-19 [100–102]. А. Abbas и его коллеги полагают, что ПЭ при COVID-19 развивается вследствие гипоксического повреждения плаценты [103]. А. Parageorghiou и его коллеги продемонстрировали, что увеличение риска развития ПЭ у пациенток инфицированных COVID-19 не зависит от каких-либо других факторов риска и ранее существовавших заболеваний [104]. Внелегочные симптомы, возникающие при COVID-19, могут быть схожи с клинической симптоматикой преэклампсии. Однако механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции между COVID-19 и преэклампсией, вероятнее всего имеют различия. Потенциальные факторы риска развития преэклампсии можно сгруппировать в следующие категории: активные формы кислорода, которые представляют собой кислородсодержащие высокореактивные соединения, образующиеся в процессе аэробного метаболизма клеток; генетика; ишемия/гипоксия плаценты или трофобласта; дисфункция эндотелия сосудов и иммунная дезадаптация [105, 106].

Изучении пандемии COVID-19 показало, что снижение оси ADAMTS-13/ vWF является маркером неблагоприятного исхода для пациента [107–110]. В своем исследовании Е. Grandone и коллеги показали, что у беременных с COVID-19 при повышении оси vWF/ADAMTS-13 хотя бы на одну единицу, риск преждевременных родов удваивается [3]. Появляется все больше данных свидетельствующих о том, что аномальное взаимодействие ADAMTS-13 /vWF играет роль в образовании патологических тромбов, которые также присутствуют при других распространенных заболеваниях, включая серповидно-клеточную анемию, сепсис и онкологические заболевания [111–113].

1.4. ADAMTS-13 и vWF у плодов и новорожденных

В свертывающей системе крови новорожденных имеются существенные отличия по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми. Гемостаз – это динамический процесс, который начинается внутриутробно. Свертывающая система развивается с возрастом, о чем свидетельствуют выраженные физиологические различия в концентрации большинства гемостатических белков в раннем возрасте по сравнению с детьми более старшего возраста [114]. У здоровых новорожденных спонтанные или неспровоцированные тромботические явления, такие как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и инсульт, встречаются редко [115].

Данные мировой литературы об уровнях металлопротеиназы ADAMTS-13 и vWF у плодов/новорожденных очень противоречивы. Однако большинство исследований, в которых измеряли уровень антигена фактора фон Виллебранда у новорожденных, сообщают о более высоких значениях по сравнению со взрослыми.

При исследовании пуповинной крови доношенных и недоношенных новорожденных Strauss и его коллеги продемонстрировали значительное увеличение антигена vWF у доношенных детей [116]. Их коллеги выявили, что значения vWF в пуповинной крови выше у недоношенных детей [117]. Некоторые исследования продемонстрировали, что у новорожденных преобладают сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда, которые обладают повышенной адгезивной активностью [118, 119].

Данные по уровню ADAMTS-13 у плодов/новорожденных, также очень противоречивы. Одни исследования показывают, что уровень ADAMTS-13 у детей первого полугода жизни ниже, в сравнении с показателями взрослых [51, 120, 121], другие, что нет никакой статистической разницы между показателями взрослых и новорожденных [122, 123]. Несмотря на все споры ученых, они акцентируют внимание, что резкое падение металлопротеиназы ADAMTS-13 может быть связано с развитием инсульта в педиатрической популяции [124].

До сих пор существует ограниченное представление о нормальном взаимодействии металлопротеиназы ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у новорожденных и клинических проявлений тромботической тромбоцитопенической пурпуры у них. Несмотря на противоречия, сложившиеся в мировой литературе, большинство исследователей полагают, что в неонатальном периоде уровень металлопротеиназы ADAMTS-13 ниже, а уровень фактора фон Виллебранда выше в сравнении со взрослыми [51].

Одним из наиболее уязвимых периодов в жизни новорожденного с первичной тромботической тромбоцитопенической пурпурой, являются первые дни, когда от 35 до 45% пациентов, вследствие тяжелого гемолиза с крайней гипербилирубинемией, переживают переливание крови [125]. Так как тромбоцитопения является довольно распространенным состоянием в период новорожденности, диагноз наследственной ТТП обычно откладывается и ставится только в более позднем возрасте, при возникновении дополнительных факторов риска [126, 127].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая структура исследования

Работа выполнена в период с 2022 по 2023 годы на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Сбор материала осуществлялся в Перинатальном центре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больнице №67 им. Л.А.Ворохобова Департамента здравоохранения Москвы» и в ООО «Медицинский женский центр».

Диссертационное исследование одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 03-23 от 16.02.2023). Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующими научные исследования на биологических материалах, полученных от людей. Исследование было выполнено в соответствии с Федеральным Законом Российской Федерации от 27.07.2006 года № 152-ФЗ (с изменениями на 29.07.2017) «О персональных данных», с Федеральным Законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2021 года.

Исследование было проведено в два этапа. Дизайн исследования представлен на Рисунке 4.

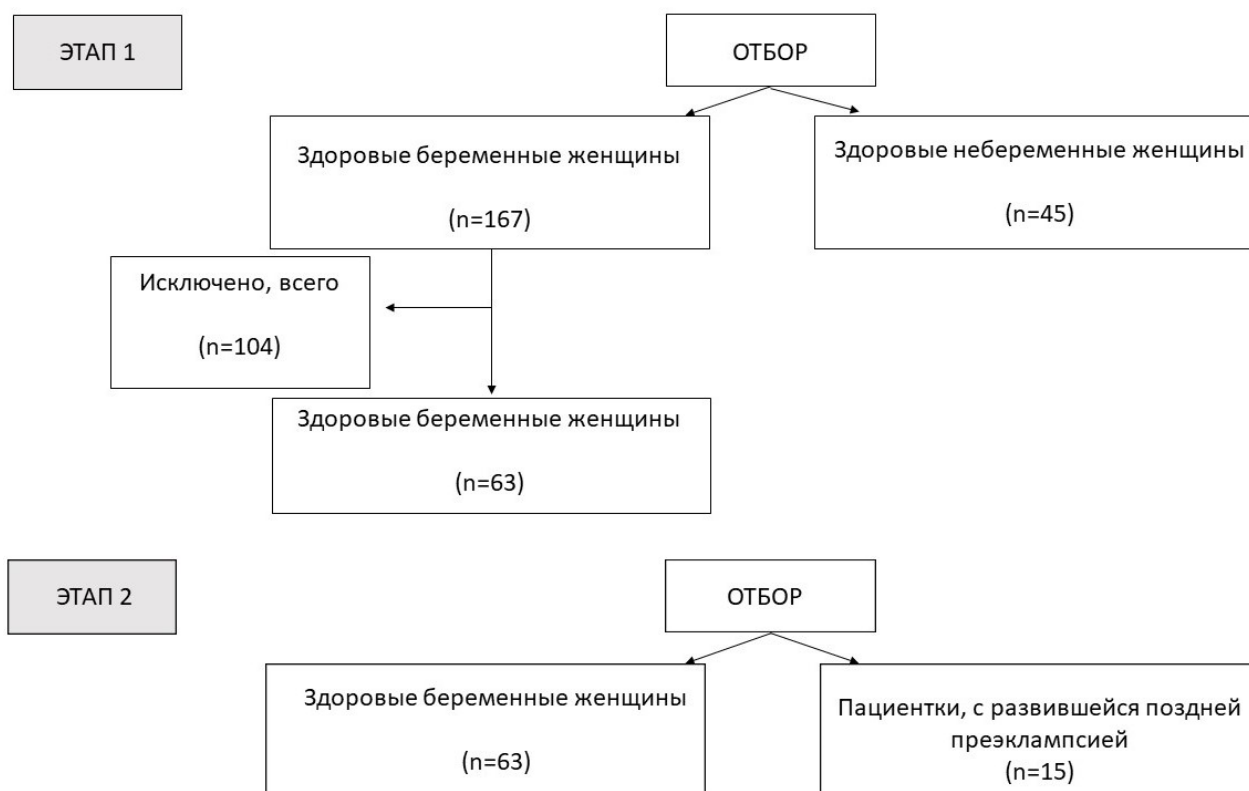


Рисунок 4 – Дизайн исследования

На первом этапе установлено клиническое значение и пороговые значения уровня металлопротеиназы ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF при физиологической доношенной беременности в I, II, III триместрах гестации.

Было обследовано 167 беременных женщин, в ходе исследования из работы исключены 104 женщины:

-в I триместре гестации - 8 пациенток из-за неудовлетворительного результата 1-го скрининга;

-во II триместре гестации - 11 беременных из-за острых респираторных заболеваний (ОРЗ), 1 – из-за острого пиелонефрита, 6 – из-за положительного результата перорального глюкозотолерантного теста;

-в III триместре гестации - 13 беременных из-за ОРЗ, 2 – из-за преждевременных родов, 3 – из-за ранней преэклампсии, 15 – из-за поздней ПЭ и 45 с физиологической беременностью, так как родоразрешение проходило в других лечебных учреждениях.

Основную группу составили пациентки с физиологической беременностью в I, II и III триместрах (n=63, в каждом триместре). Группу контроля составили 45 здоровых небеременных женщин (n=45). Схема отбора пациенток представлена на Рисунке 5.

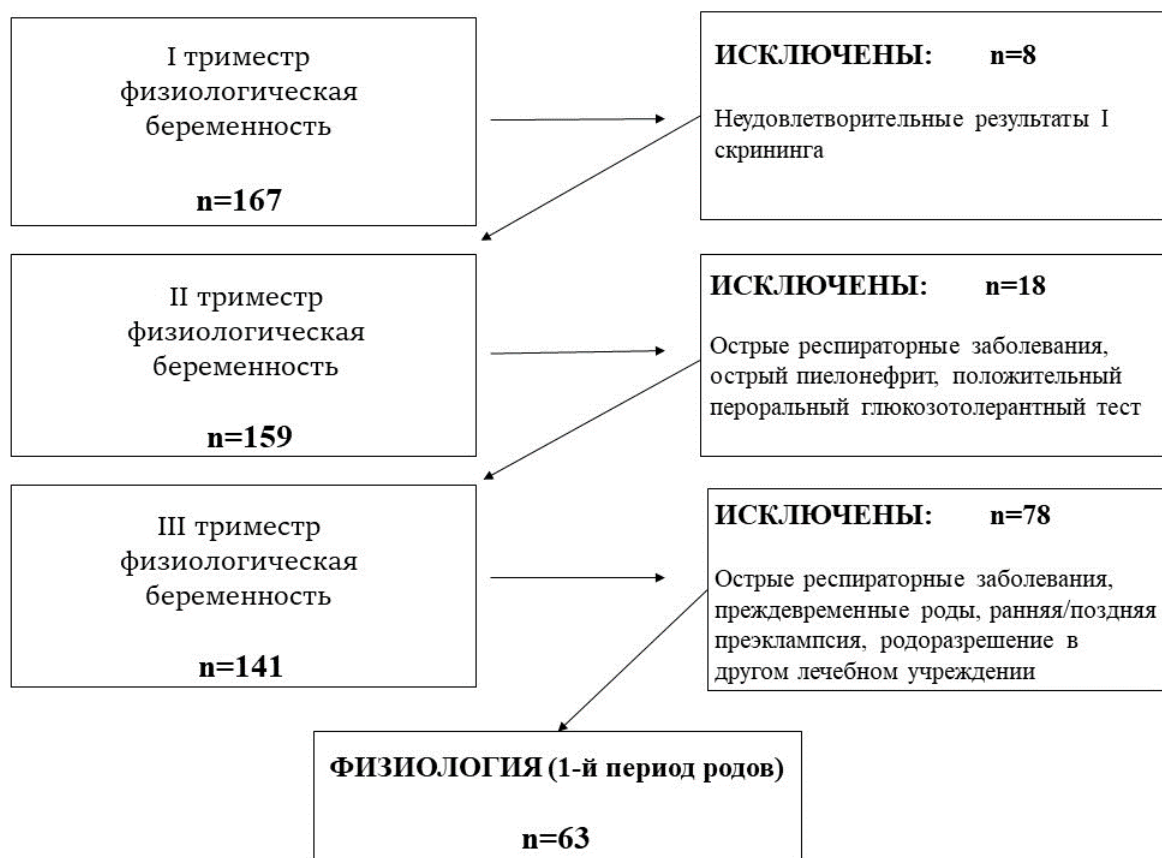


Рисунок 5 – Схема отбора пациентов

На втором этапе установлено клиническое значение и пороговые значения металлопротеиназы ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF в I, II и III триместрах гестации, у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (n=15). Проведено сравнение показателей с основной группой (n=63), которую составили женщины с физиологической беременностью в эти сроки. Все пациентки наблюдались и были родоразрешены в ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ. Диагноз «Преэклампсия» O14.0/O14.1 выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями и международной классификацией болезнью 10-го пересмотра.

Поздняя преэклампсия возникла у 15 женщин, что составило 8,9 % от всех исследуемых беременных женщин. К понятию поздняя преэклампсия, относится ПЭ, возникшая после 34 недель беременности.

Критерии диагностики умеренной преэклампсии: систолическое артериальное давление 140-159 мм рт. ст. и/или диастолическое 90-109 мм рт.ст. при сроке гестации более 20 недель с исходным нормальным уровнем артериального давления, протеинурия $\geq 0,3$ г/сутки.

Критерии диагностики тяжелой преэклампсии: систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое ≥ 110 мм рт.ст. при сроке гестации более 20 недель с исходным нормальным уровнем артериального давления, протеинурия ≥ 5 г/сутки.

Критерии включения в основную группу (n=63): самопроизвольно наступившая одноплодная беременность; возраст более 18 лет; здоровые женщины с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах гестации; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения (n=15): самопроизвольно наступившая одноплодная беременность; возраст более 18 лет; беременные женщины с преэклампсией, которая развилась после 34 недель беременности; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля (n=45): подтвержденное отсутствие беременности; возраст более 18 лет; отсутствие соматической патологии; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); многоплодная беременность; пациентки с преэклампсией в анамнезе; пациенты с положительным анализом на антитела к вирусу иммунодефицита человека $1/2$ и бледной трепонеме,

антителами к вирусным гепатитам; с наличием злокачественных новообразований в анамнезе, соматической патологией, прием лекарственных препаратов.

Критерии исключения: женщины, перенесшие во время беременности эпизод вирусной / бактериальной инфекции; с неудовлетворительными результатами 1-го скрининга; с «положительным» глюкозотолерантным тестом; с развившейся ранней ПЭ во время беременности; с преждевременными родами; женщины с физиологически протекающей беременностью родоразрешение которых происходило в других лечебных учреждениях; отказ от участия в исследовании.

2.2. Методы исследования

У всех пациенток были собраны: жалобы, анамнез жизни, акушерско-гинекологический анамнез, наследственный анамнез. Были проанализированы общеклинические и биохимические исследования, которые проводились на базе ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование в I, II триместрах, а также в условиях приемного отделения перинатального центра.

Также всем беременным было выполнена оценка фето- и маточно-плацентарных кровотоков. Внутриутробное состояние плода оценивали методом кардиотокографии (КТГ).

С исследуемыми женщинами проведена беседа о цели и дизайне работы, были даны ответы на все интересующие их вопросы. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов, вносились в единую базу данных.

Образцы периферической венозной крови у беременных женщин (основная группа и группа сравнения), которые принимали участие в исследовании, были получены в объеме 9 мл трижды:

-на 1-м скрининге (с 11-й по 13-ю неделю),

-во время перорального глюкозотолерантного теста (с 24-й до 27-й недели 6 дней),

- в момент первого периода родов/перед оперативным родоразрешением.

В момент третьего периода родов брали кровь из вены пуповины в объеме 9 мл, для оценки состояния системы гемостаза у плодов.

У небеременных женщин (контрольная группа) забор периферической венозной крови в объеме 9 мл проводился однократно.

Забор венозной крови производился сухой стерильной иглой в вакуумные пробирки в соотношении кровь-реагент = 9:1, с целью определения активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac), антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) и ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i) и антигена vWF (vWF:Ag), а также их отношения. В качестве анитикоагулянта был использован цитрат натрия с концентрацией 0,109 моль/л (3,2 %). Полученный образец крови центрифугировали при 3000 g в течение 20 мин при температуре 20–24 °С. После центрифугирования образец плазмы помещали в чистый сухой эппендорф. Плазму хранили при –80 °С.

Определение активности и антигена металлопротеиназы ADAMTS-13

С помощью набора TECHNOZYM® ADAMTS-13 Activity ELISA был проанализирован количественный уровень активности ADAMTS-13 (металлопротеиназы, основной функцией которой является расщепление фактора фон Виллебранда) в образцах человеческой цитратной (3,2% цитрата натрия) плазмы, бедной тромбоцитами, которая была получена из венозной крови. Метод TECHNOZYM® (набор Technoclone, Austria) ADAMTS-13 дает возможность определять антиген и активность ADAMTS-13 в одних и тех же образцах плазмы последовательно в одном протоколе.

Диапазон лабораторных показателей у здоровых людей ADAMTS-13:Ac – 0,4–1,3 Ед/мл, ADAMTS-13:Ag – 0,41–1,41 Ед/мл.

Определение ингибитора ADAMTS-13

Данный метод TECHNOZYМ® (набор Technoclone, Austria) ADAMTS-13 INH ELISA предназначен для определения аутоантител в человеческой цитратной плазме методом иммунофлуоресцентного анализа. Эти аутоантитела блокируют активность металлопротеиназы-13, вследствие чего нерасщепленные сверхкрупные молекулы фактора фон Виллебранда накапливаются в плазме. Предполагают, что это является основной причиной возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Референсный диапазон ADAMTS-13: i у здоровых людей менее 12 Ед/мл.

Определение антигена фактора фон Виллебранда

Фактор Виллебранда (vWF) – многофункциональный адгезивный гликопротеин, который обеспечивает адгезию тромбоцитов к повреждённому эндотелию сосудов, путем взаимодействия с мембранными рецепторами тромбоцитов, а именно GPIIb/IIIa и GPIb. Также он способен образовывать комплекс с VIII фактором, тем самым защищая его от преждевременного протеолитического расщепления. Определение фактора Виллебранда количественным методом проводилось с помощью ИФА TECHNOZYМ® (набор Technoclone, Austria) из образцов человеческой цитратной плазмы.

Референсные значения для здоровых людей vWF:Ag – 0,5–1,5 Ед/мл (50–150 %).

2.3. Клиническая характеристика обследованных женщин

Мы проспективно наблюдали и обследовали беременных женщин в I, II, III триместрах (n=63-пациентки с физиологической беременностью; n=15 пациентки с поздней преэклампсией) и 45 здоровых небеременных женщин.

Пациентам с умеренной преэклампсией находились под динамическим наблюдением в отделении патологии беременных. Пациенты с тяжелым течением преэклампсии находились в отделении реанимации и интенсивной терапии. Все женщины были родоразрешены в перинатальном центре Городской клинической больницы №67 им. Л.А.Ворохобова ДЗМ.

При сборе акушерско-гинекологического анамнеза обращали особое внимание на возраст пациенток, индекс массы тела, гинекологический анамнез (наступление менархе, длительность и продолжительность менструаций, использование вспомогательных репродуктивных технологий, наличие/отсутствие оперативных вмешательств в гинекологической практике, гинекологические заболевания), акушерский анамнез (количество беременностей, их исход).

Средний возраст у пациенток с физиологической беременностью составил $28,5 \pm 4,64$ лет. Диапазон возраста колебался от 18 до 41 лет. Средний возраст пациенток с поздней преэклампсией составил $29,2 \pm 6,24$ лет. Возрастной диапазон от 19 до 40 лет. Средний возраст пациенток из контрольной группы, здоровые небеременные женщины, составил $28,3 \pm 5,83$ лет. Диапазон возраста колебался от 18 до 39 лет. Не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

Возраст наступления менархе с 11 до 16 лет. Средний возраст наступления менархе в контрольной группе $12,8 \pm 1,2$ лет, при физиологической беременности $12,9 \pm 1,0$, у пациенток с поздней преэклампсией $12,7 \pm 1,1$ лет. Статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Длительность менструации у здоровых небеременных женщин $28,6 \pm 3,2$ дней, у пациенток с физиологической беременностью в среднем составил $28,7 \pm 2,9$ дней, у пациенток с поздней преэклампсией $28,2 \pm 3,1$ ($p > 0,05$).

Продолжительность менструации варьировала от 3 до 7 дней: у здоровых небеременных женщин – $4,3 \pm 1,1$ дней, у пациенток с физиологической беременностью $4,1 \pm 0,9$, у пациенток с преэклампсией $4,3 \pm 0,9$ (Таблица 1). Статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Доля первобеременных при физиологической беременности составила 55,6%, при поздней преэклампсии 66,7%. Хотя данные различия не имеют статистически значимой разницы ($p>0,05$), процент первобеременных среди пациенток с преэклампсией, был выше.

Таблица 1 – Оценка менструальной функции

Характеристика менструального цикла	Исследуемые женщины		
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	Здоровые небеременные женщины (n=45)
Менархе, лет	12,9±1,0	12,7±1,1	12,8±1,2
Длительность менструации, дней	28,7±2,9	28,2±3,1	28,6±3,2
Продолжительность менструации, дней	4,1±0,9	4,3±0,9	4,3±1,1

Своевременные роды в предыдущую беременность возникли у 19 (44,4%) здоровых женщин с физиологической беременностью, у 5 (33,3%) пациенток с преэклампсией и у 12 (26,7%) здоровой небеременной женщины.

Преждевременные роды в предыдущую беременность возникли у 1 (1,6%) пациентки из группы с нормальным течением беременности.

Ранний самопроизвольный аборт произошел у 3 (4,8%) женщин с физиологической беременностью и 1 (2,2%) здоровой небеременной женщины.

Прервали предыдущую беременность по собственному желанию 5 (7,9%) женщин с физиологической беременностью, 1 (6,7%) пациентка, у которой развилась поздняя преэклампсия в данную беременность и 1 (2,2%) небеременная женщина. Неразвивающаяся беременность была диагностирована у 3 (4,8%) пациенток с физиологическим течением данной беременности и у 2 здоровых небеременных женщин (4,4%) (Таблица 2).

Лейомиома матки была выявлена у 4 пациенток (6,3%) с физиологическим течением беременности и у 1 пациентки (2,2%) из группы контроля. У пациенток с

развившейся поздней преэклампсией, лейомиомы до/во время беременности выявлено не было.

Таблица 2 – Акушерско-гинекологический анамнез

Акушерско-гинекологический анамнез	Исследуемые женщины					
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)		Здоровые небеременные женщины (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Беременности в анамнезе	28	44,4	5	33,3	17	37,8
Своевременные роды в предыдущую беременность	19	30	5	33,3	12	26,7
Преждевременные роды в предыдущую беременность	1	1,6	0	0	0	0
Аборт по желанию женщины	5	7,9	1	6,7	4	8,9
Самопроизвольный аборт	3	4,8	0	0	1	2,2
Лейомиома матки	4	6,3	0	0	1	2,2

Не было выявлено статистически значимой разницы в возрасте, соматическом статусе и индексе массы тела у исследуемых женщин ($p>0,05$).

Показатели артериального давления в каждой группе имели следующие значения:

Систолическое артериальное давление у женщин с физиологической беременностью $112\pm 20,6$ мм.рт.ст., у пациенток с развившейся поздней преэклампсией $169\pm 21,7$ мм.рт. ст., у здоровых небеременных женщин показали равнялись $109\pm 13,1$ мм.рт.ст.

Диастолическое артериальное давление у женщин с физиологической беременностью составило $75\pm 12,8$ мм.рт.ст., у пациенток с развившейся поздней преэклампсией $98\pm 11,76$ мм.рт. ст., у здоровых небеременных женщин $73\pm 6,2$ мм.рт.ст (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинические характеристики пациенток

Клинические характеристики	Исследуемые женщины		
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	Здоровые небеременные женщины (n=45)
Общая прибавка в весе за беременность, кг	9,9 ± 4,3	14,1 ± 5,4	0
Систолическое артериальное давление, мм.рт. ст	112±20,6	169±21,7	109±13,1
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст	75±12,8	98±11,76	73±6,2

2.4. Статистический анализ

Данные пациенток вносились в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США). Статистическая обработка систематизированных была выполнена с помощью программы Jamovi, версия 2.3.22 (The jamovi project, Австралия). Статистический анализ включал в себя расчёт описательных статистик: средней величины (M) и среднеквадратического отклонения (SD), медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1-Q3). При ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом. Для сравнения показателей между группами использовался U-критерий Манн–Уитни (Mann–Whitney U-test). Точный критерий Фишера использовали для проверки статистической значимости факторов: $p \leq 0,05$ свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, $p > 0,05$ – об отсутствии статистических различий.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика исследуемых женщин

С целью клинического обоснования исследования оси ADAMTS-13/vWF в плазме крови у здоровых беременных женщин с физиологически протекающей беременностью проведено обследование 63 женщин в I, II и III триместрах гестации.

На начальном этапе исследования проведен анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных женщин.

Основную группу составили 63 здоровые беременные женщины с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах.

Группу сравнения составили 15 беременных женщин, у которых развилась ПЭ после 34 недель гестации.

Контрольную группу составили 45 здоровых небеременных женщин.

Средний возраст у женщин с физиологической беременностью составил $28,5 \pm 4,64$ лет, у пациенток с развившейся поздней преэклампсией $29,2 \pm 6,24$ лет, у группы контроля $28,3 \pm 5,83$ лет ($p > 0,05$).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$), однако процент пациенток с избыточной массой тела превалировал в группе женщин с развившейся поздней преэклампсией ($n=2$; 13,3%), в группе с физиологической беременностью ($n=3$; 4,8%) (Таблица 4).

Данные о группе крови исследуемых пациенток представлены в Таблице 5.

Таблица 4 – Индекс массы тела у исследуемых женщин

Индекс массы тела (ИМТ)	Исследуемые женщины					
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)		Здоровые небеременные женщины (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ИМТ менее 18,5 кг/м ²	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ИМТ >18,5 кг/м ² , но <25 кг/м ²	60	95,2%	13	86,7	45	100,0
Избыточная масса тела >25 кг/м ² , но <30 кг/м ²	3	4,8%	2	13,3	0	0,0
Ожирение	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Таблица 5 – Группы крови исследуемых женщин

Группа крови	Исследуемые женщины					
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)		Здоровые небеременные женщины (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа крови 0	18	28,6	3	20	15	33,4
Группа крови А	28	44,4	7	46,7	16	35,6
Группа крови В	9	14,3	2	13,3	10	22,2
Группа крови АВ	8	12,7	3	20	4	8,8

Течение беременности имеет очень важное значение для получения здорового потомства. Мы проанализировали течение беременности в различные триместры гестации у женщин с физиологической беременностью.

Все пациентки, исследуемые нами, не имели соматической патологии.

При изучении I триместра из 63 пациенток с физиологическим течением беременности было выявлено, что ранний токсикоз возник у 7 женщин (11,1%), при этом не было выявлено общего нарушения самочувствия у пациенток; угроза прерывания беременности возникла у 1 пациентки (1,6%), однако никаких дополнительных препаратов ввиду этого женщина не принимала; железодефицитная анемия развилась у 9 (14,3%). Из 15 пациенток с развившейся

поздней преэклампсией железодефицитная анемия была выявлена у 1 пациентки (6,7 %) (Таблица 6).

Таблица 6- Осложнения беременности в I триместре у исследуемых женщин

Осложнения беременности в I триместре	Исследуемые женщины			
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ранний токсикоз	7	11,1	0	0,0
Угроза прерывания беременности	1	1,6	0	0,0
Железодефицитная анемия	9	14,3	1	6,7

При изучении II триместра из 63 пациенток с физиологической беременностью железодефицитная анемия была выявлена у 11 (17,5%) и у 2 пациенток (13,3%) с развившейся поздней преэклампсией (Таблица 7).

Таблица 7 – Осложнения беременности в II триместре у исследуемых женщин

Осложнения беременности в II триместре	Исследуемые женщины			
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%
Угроза прерывания беременности	0	0,0	0	0,0
Железодефицитная анемия	11	17,5	2	13,3

Все клинико-лабораторные и инструментальные обследования пациенток в III триместре были выполнены в условиях родовой палаты или в отделении анестезиологии-реанимации, при тяжелом течение преэклампсии.

Большая часть пациенток для родоразрешения / родовспоможения была доставлена в ГБУЗ ГKB № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ бригадой скорой медицинской помощи: 90,48% женщин с физиологически протекающей

беременностью (n=57) и 86,7% женщин с ПЭ (n=13). «Самотеком» поступили 9,52% пациенток с физиологическим течением беременности (n=6). Из отделения патологии беременных в родовое отделение/отделение анестезиологии и реанимации было переведено 13,3 % женщин с ПЭ (n=2).

При оценке общего состояния беременных при поступлении было выявлено состояние «средней тяжести» у большинства женщин с развившейся поздней преэклампсией (n=8; 53,3%). «Удовлетворительное» состояние расценено у всех беременных женщин с физиологически протекающей беременностью (n=63; 100%) и у (n=7; 46,7%) с поздней ПЭ.

Общая прибавка в весе у пациенток с физиологически протекающей беременностью составила $9,9 \pm 4,3$ кг, а у пациенток с развившейся тяжелой преэклампсией $14,1 \pm 5,4$ кг. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

При изучении III триместра из 63 пациенток с физиологической беременностью были выявлены: ЖДА у 12 (19,1%); кислотный рефлюкс у 2 пациенток (3,2%). Из 15 женщин с поздней преэклампсией железодефицитная анемия была выявлена у 2 пациентки (13,3%) (Таблица 8).

Лабораторные исследования, проводимые в конце III триместра/ в первом периоде родов включали общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Данные общего анализа крови представлены в Таблице 9.

Таблица 8 – Осложнения беременности в III триместре у исследуемых женщин

Осложнения беременности в III триместре	Исследуемые женщины			
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%
Железодефицитная анемия	12	19,1	2	13,3
Кислотный рефлюкс	2	3,2	0	0,0

Таблица 9 – Показатели общего анализа крови

Показатели общего анализа крови	Исследуемые женщины		
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	Здоровые небеременные женщины (n=45)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	203±49	186±99	228±57
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,4±3,6	10,6±3,8	7,9±1,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,02±0,39	3,91±0,46	4,2±0,4
Гемоглобин, г/л	118±14,2	111±12,7	129±11,5

По данным ОАК при сравнении было выявлено, что уровень тромбоцитов был ниже у пациенток с поздней преэклампсией $186 \pm 99 \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с пациентками с физиологической беременностью $203 \pm 49 \times 10^9/\text{л}$ и здоровыми небеременными женщинами $228 \pm 57 \times 10^9/\text{л}$. Уровень гемоглобина составил $118 \pm 14,2$ г/л у пациенток с физиологической беременностью, $111 \pm 12,7$ г/л у беременных с развившейся поздней преэклампсией, $129 \pm 11,5$ г/л у здоровых небеременных женщин.

Анализ данных биохимического анализа крови показал увеличение уровня ЩФ при физиологической беременности ($212,4 \pm 49$ Ед/л) и при развившейся поздней преэклампсии (253 ± 149 Ед/л), по сравнению со здоровыми небеременными женщинами (99 ± 23 Ед/л). Также было отмечено, что у беременных женщин уровень общего белка ниже ($60,0 \pm 8,2$ г/л при физиологической беременности; $58,5 \pm 9,8$ г/л при преэклампсии), чем у здоровых небеременных ($68,7 \pm 7,1$ г/л) (Таблица 10).

Общий анализ мочи продемонстрировал, что у пациенток с развившейся поздней преэклампсией была обнаружена не только протеинурия $2,12 \pm 1,78$ г/л, а также гематурия, что связано с повреждением почечных нефронов (Таблица 11).

Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови исследуемых женщин

Показатели биохимического анализа крови	Исследуемые женщины		
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	Здоровые небеременные женщины (n=45)
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2±3,47	10,9±4,1	7,17±3,25
АСТ, Ед/л	9,5±4,3	61,0±76,1	4,1±2,5
АЛТ, Ед/л	12,1±6,7	63,4±75,2	5,3±3,6
ЩФ, Ед/л	212,4±49	253±149	99±23
ЛДГ, Ед/л	202±34	389±43	178±51
Мочевина, ммоль/л	4,37±1,45	4,82±1,89	4,21±1,13
Общий белок, г/л	60,0±8,2	58,5±9,8	68,7±7,1
Глюкоза, ммоль/л	4,75±0,52	4,94±0,61	4,53±0,57

Таблица 11 – Показатели общего анализа мочи исследуемых женщин

Показатели общего анализа мочи	Исследуемые женщины		
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней ПЭ (n=15)	Здоровые небеременные (n=45)
Белок, г/л	Отсутствует	2,12±1,78	Отсутствует
Глюкоза, ммоль/л	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Эритроциты	Отсутствуют	+	Отсутствуют
Билирубин	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Всем беременным в I и II триместрах и при поступлении в стационар проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ). По данным УЗИ патологий обнаружено не было. При поступлении в стационар в головном предлежании находились почти все плоды (n=61; 96,8%) при физиологической беременности и (n=15; 100%) при развившейся поздней преэклампсии. По результатам кардиотографии в первом периоде родов признаки острой гипоксии плода возникли у 3 плода при физиологической беременности в 1 период родов (n=3; 4,76%) и у 1 плода во 2 периоде родов (n=1; 1,6%).

Клинические исходы родов и оценка новорожденных. Средний срок родоразрешения в группе пациенток с физиологической беременностью составил $40,2 \pm 1,78$ недель, в группе пациенток с развившейся поздней преэклампсией $38,3 \pm 1,1$ недель.

Оперативный способ родоразрешения (кесарево сечение) был у 11 пациенток (17,46%) с физиологическим течением родов и у 10 (66,6%) женщин с развившейся поздней преэклампсией. Из них в плановом порядке: 7 у пациенток с физиологическим течением беременности (11,11%) и у 2 (13,3%) пациенток с преэклампсией. В экстренном порядке: у 4 пациенток (6,35%) с физиологическим течением беременности и у 8 (53,3%) пациенток с преэклампсией. Причины экстренного родоразрешения: клинически узкий таз, вторичная слабость родовой деятельности, дистресс-синдром, выпадение петель пуповины, тяжелое течение преэклампсии. У одной пациентки с физиологическим течением беременности роды были закончены с помощью родоразрешающей операции вакуум-экстракции плода ($n=1$; 1,6%).

Родовой акт при естественных родах характеризовался средней продолжительностью- период раскрытия у первородящих составил в среднем 14,3 часа, период изгнания 1,13 час; у повторнородящих период раскрытия 9,5 часов, период изгнания 47 минут. Послеродовый период продолжался от 4 до 20 минут. Кровопотеря в родах не превышала физиологическую норму.

После рождения оценка состояния детей проводилась врачом-неонатологом или детским реаниматологом на 1-й и 5-й минуте по шкале Апгар (окраска кожных покровов, частота сердечных сокращений, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, дыхание). Оценка по шкале Апгар у рожденных от здоровых матерей при физиологической беременности составила на 1-й минуте $8,03 \pm 0,53$ и $8,95 \pm 0,3$ на 5-й минуте, а у пациенток с развившейся поздней преэклампсией $7,76 \pm 0,52$ на 1-й минуте и $8,23 \pm 0,47$ на 5-й.

Среди новорожденных доля мальчиков составила 46,03% ($n=29$) у женщин с физиологической беременностью и 53,3% ($n=8$) в группе пациенток с поздней

преэклампсией. Доля девочек 53,97% (n=34) среди исследуемых с физиологической беременностью и 46,7% (n=7) при развившейся поздней ПЭ.

У пациенток с физиологической беременностью средняя масса тела у новорожденных составила 3420 ± 358 г., длина тела в среднем $51 \pm 1,3$ см. У женщин с поздней ПЭ масса тела новорожденного в среднем составила 3180 ± 442 г., длина тела $49,2 \pm 3,31$ см (Таблица 12). Рост и вес выше в группе у пациенток с физиологически протекающей беременностью, по сравнению с женщинами с развившейся поздней преэклампсией, вероятнее всего это связано с более поздними сроками родоразрешения. Однако статистической разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 12- Оценка новорожденных

Показатели новорожденных	Исследуемые женщины	
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	$8,03 \pm 0,53$	$7,76 \pm 0,52$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	$8,95 \pm 0,3$	$8,23 \pm 0,47$
Масса тела новорожденного, гр	3420 ± 358	3180 ± 442
Длина тела новорожденного, см	$51 \pm 1,3$	$49,2 \pm 3,31$

Анализ лабораторных методов исследования не показал статистически значимых различий в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови у пациенток с преэклампсией было отмечено статистически значимое увеличение показателей печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Также уровень общего белка был ниже у пациенток с преэклампсией, однако достоверных различий между основной группой и группой сравнения выявлено не было. Общий анализ мочи продемонстрировал наличие протеинурии и гематурии в группе женщин с развившейся поздней преэклампсией.

Анализ исходов беременности продемонстрировал, что процент оперативного родоразрешения был выше у пациенток с преэклампсией, по сравнению с группой женщин, у которых беременность протекала без осложнений.

3.2. Исследование оси ADAMTS-13/vWF при физиологическом течении беременности

На первом этапе основной целью нашего исследования являлось изучение оси ADAMTS-13/vWF у женщин с физиологически протекающей беременностью. Мы изучили показатели ADAMTS-13, vWF и их отношение у 63 беременных женщин в I, II, III триместрах (n=63-пациентки с физиологической беременностью) и 45 здоровых небеременных женщин. Информированное согласие было получено от всех пациенток, участвующих в исследовании.

Всем беременным женщинам, участвующим в исследовании, забор периферической венозной крови в объеме 9 мл проводился трижды:

- на 1-м скрининге (с 11-й по 13-ю неделю),
- во время перорального глюкозотолерантного теста (с 24-й до 27-й недели беременности),
- в момент первого периода родов/перед оперативным родоразрешением.

В контрольной группе забор периферической венозной крови в объеме 9 мл проводился единожды [1].

Результаты показателей ADAMTS-13 и vWF, а также их отношение представлены в таблице 13.

Таблица 13- Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и здоровых небеременных женщин

Показатель	Основная группа			Контрольная группа (n=45)	P
	I триместр (n=63)	II триместр (n=63)	III триместр (n=63)		
vWF:Ag, Ед/мл	0,923# [0,862-1,01]	1,50# [1,43-1,57]	1,869# [1,74-1,91]	0,892# [0,78±0,976]	1)0,071 2)<0,01* 3)<0,01*

Продолжение Таблицы 13

ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,885# [0,798±0,91]	0,872# [0,774-0,89]	0,870# [0,762-0,88]	0,885# [0,80-0,943]	1)0,923 2)0,271 3)0,150
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,901# [0,890-0,97]	0,855# [0,726-0,92]	0,787# [0,72-0,89]	0,909# [0,886-1,00]	1)0,603 2)<0,01* 3)<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	1,65# [0,996-1,98]	1,75# [0,99-2,03]	2,301# [1,41-3,40]	1,562# [0,891-1,99]	1)0,209 2)0,420 3)<0,01*
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,976# [0,895-1,09]	0,557# [0,475-0,63]	0,430# [0,371-0,52]	1,090# [0,913-1,28]	1)0,477 2)<0,01* 3)<0,01*

Примечание: 1) значимость различий между основной группой (I триместр) и контрольной группой; 2) значимость различий между основной группой (II триместр) и контрольной группой, 3) значимость различий между основной группой (III триместр) и контрольной группой; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]; * - статистически значимые различия между группами $p < 0,05$

Медиана активности ADAMTS-13 (Таблица 13, Рисунок 6), у пациенток с физиологическим течением беременности в I триместре составила 0,885 [0,798; 0,91] Ед/мл у контрольной группы 0,885 [0,80; 0,943] Ед/мл ($p=0,923$), во втором триместре гестации уровень ADAMTS-13:Ac равнялся 0,872 [0,774;0,89] Ед/мл ($p=0,271$), в III триместре 0,870 [0,762;0,88] Ед/мл ($p=0,150$). Не было выявлено статистически значимой разницы между исследуемыми группами.

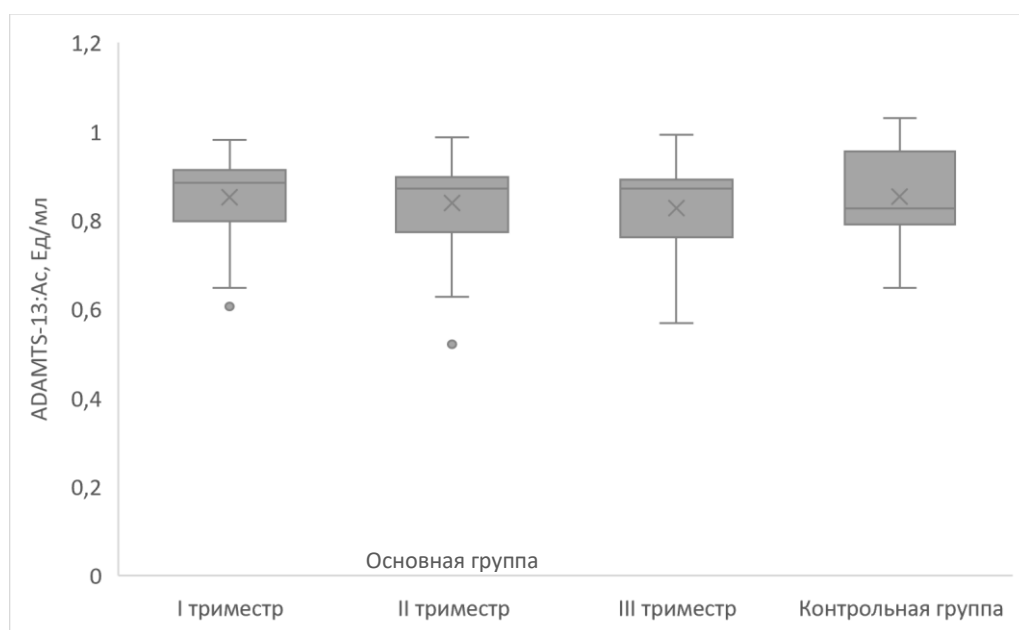


Рисунок 6 – Уровень активности ADAMTS-13 у пациенток с физиологической беременностью в I, II, III триместрах (основная группа) и у небеременных женщин (контрольная группа)

Медиана антигена ADAMTS-13 (Таблица 13, Рисунок 7) при физиологической беременности составила 0,901 [0,890; 0,97] Ед/мл в I триместре, 0,855 [0,726; 0,92] Ед/мл во II триместре, 0,787 [0,72; 0,89] Ед/мл в III триместре и 0,909 [0,886; 1,00] Ед/мл у здоровых небеременных женщин. Наше исследование продемонстрировало статистически значимое снижение ADAMTS-13:Ag, начиная со II триместра гестации ($p < 0,01$).

Снижение уровня ADAMTS-13:Ag во II триместре было на 13%, по сравнению с группой контроля и на 17% в III триместре.

Важно отметить, что несмотря на статистическое значимое снижение медианы антигена ADAMTS-13 показатели находились в пределах референсных значений, даже в III триместре. Минимальное значение до которого опускался уровень ADAMTS-13:Ag в основной группе III триместра составило 0,453 Ед/мл.

Медиана ингибитора ADAMTS-13 (Таблица 13, Рисунок 8) имела статистические различия только у беременных женщин с физиологической беременностью в III триместре 2,301 [1,36; 3,40] Ед/мл по сравнению со здоровыми небеременными женщинами 1,562 [0,891; 1,99] Ед/мл ($p < 0,01$).

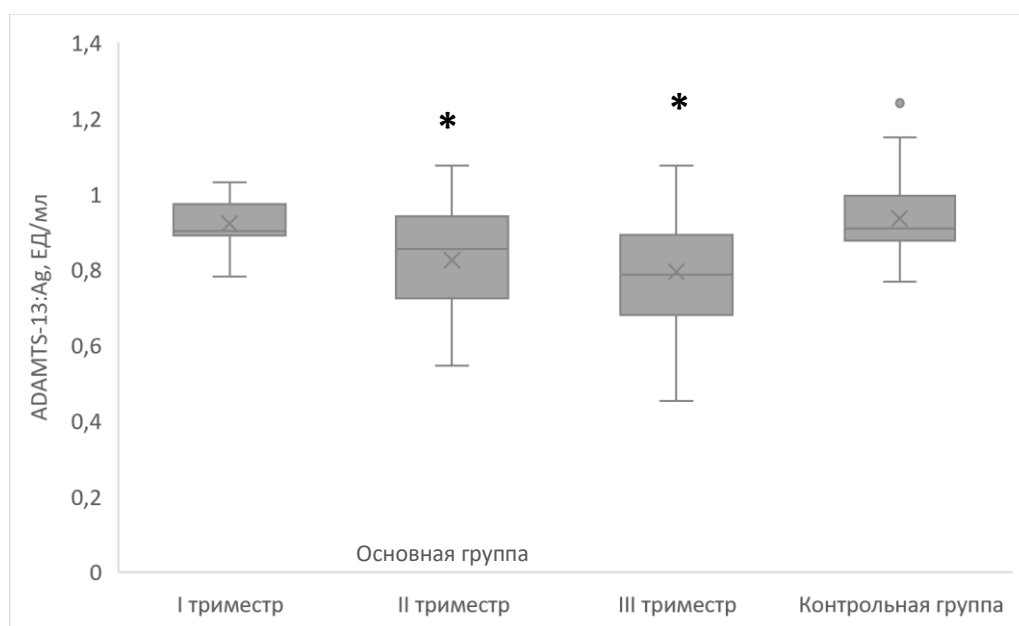


Рисунок 7 – Антиген ADAMTS-13 у пациенток с физиологической беременностью в I, II, III триместрах (основная группа) и у небеременных женщин (контрольная группа)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

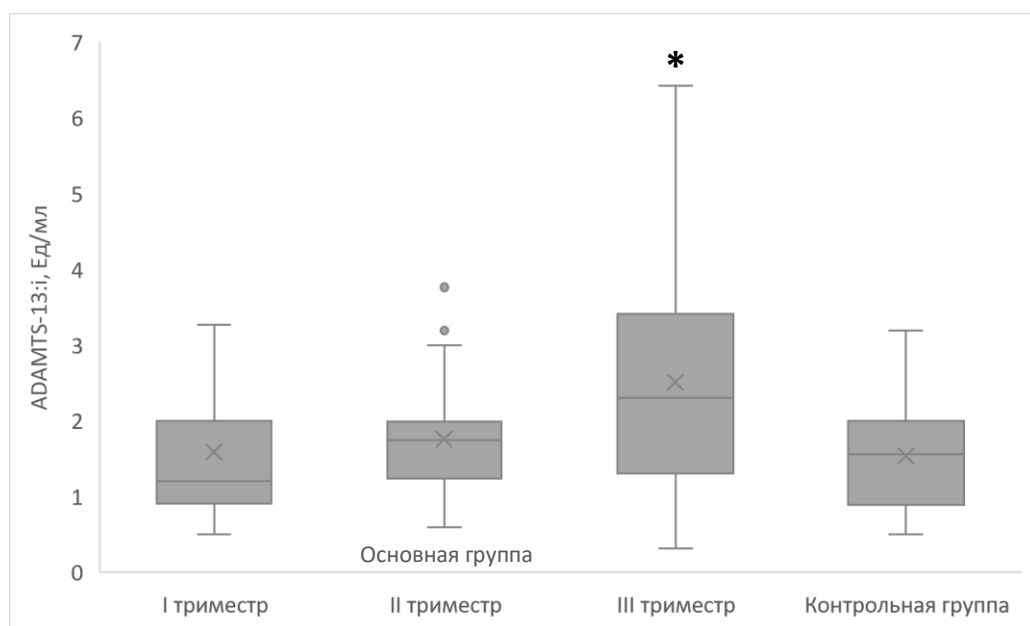


Рисунок 8 – Ингибитор ADAMTS-13 у пациенток с физиологической беременностью в I, II, III триместрах (основная группа) и у небеременных женщин (контрольная группа)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

При изучении показателя фактора фон Виллебранда (Таблица 13, Рисунок 9) было выявлено, что с увеличением срока гестации этот показатель неуклонно увеличивается. Различия статистически значимые в содержании vWF:Ag были отмечены между контрольной группой и беременными основной группы во II, III триместрах ($p < 0,01$).

Многие работы проведенные в мире подтверждают наше исследование и отображают тенденцию к увеличению фактора фон Виллебранда относительно срока гестации [72, 73]. Ситуация с уровнем ADAMTS-13 в мировой литературе не однозначна. Одни исследования демонстрируют отсутствие снижения показателя ADAMTS-13 во время беременности, по сравнению с небеременными женщинами [69]; другие показывают, что уровень ADAMTS-13 начинает снижаться со II триместра физиологической беременности [70, 128].

Наше исследование показывает, что наиболее выраженные изменения vWF:Ag были выявлены у беременных женщин с физиологическим течением беременности в III триместре гестации 1,869 [1,74;1,91] Ед/мл по сравнению со здоровыми небеременными женщинами 0,892 [0,78;0,976] Ед/мл. Скорее всего это связано с массивным выбросом фактора фон Виллебранда, вследствие чего происходит активное потребление ADAMTS-13.

Уровень антигена фактора фон Виллебранда во II триместре физиологической беременности увеличился на 42%, а в III триместре на 51 % по сравнению с группой контроля.

Также интересны межиндивидуальные различия в уровне vWF:Ag у пациенток. Так в III триместре этот показатель колебался в пределах от 0,782 до 2,203 Ед/мл, при этом у 69,8% (44/63) значения vWF:Ag были выше верхней границы нормы.

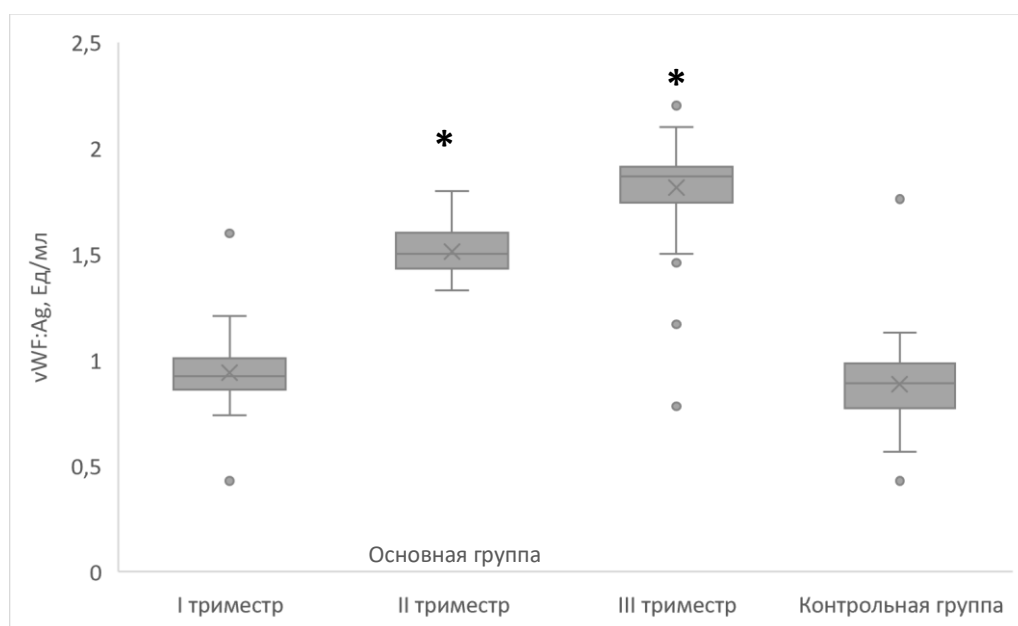


Рисунок 9 – Антиген фактора фон Виллебранда у пациенток с физиологической беременностью в I, II, III триместрах (основная группа) и у небеременных женщин (контрольная группа)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

Статистические значимые различия при исследовании отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (Таблица 13, Рисунок 10) у здоровых небеременных женщин при физиологическом течении беременности были отмечены только начиная со II триместра ($p < 0,01$).

Нами было выявлено снижение отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag во II триместре на 50% и на 59% в III триместре.

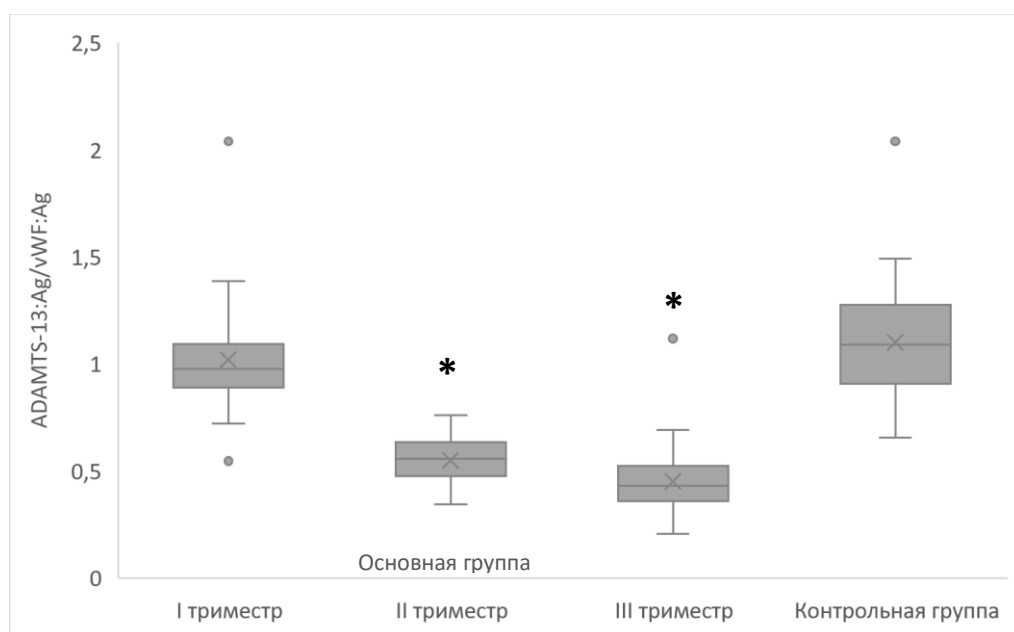


Рисунок 10 – Отношение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у пациенток с физиологической беременностью в I, II, III триместрах (основная группа) и у небеременных женщин (контрольная группа)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой

Наше исследование, демонстрирует значение оси ADAMTS-13/vWF в норме у здоровых беременных женщин, важно понимать, что нарушение этого отношения может свидетельствовать об осложнениях беременности.

Изменения в отношении ADAMTS-13/vWF, свидетельствуют о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и увеличивает риски развития тромбозов, в несколько раз, это было ярко продемонстрировано многими исследованиями при пандемии COVID-19 [3, 129, 130], поэтому так важно знать референсные значения во время беременности, для своевременного оказания помощи.

3.3. Исследование оси ADAMTS-13/vWF при преэклампсии

Преэклампсия – мультисистемное заболевание, которое осложняет до 15 % беременностей и является одной из главных причин фето-материнской смертности в мире [131, 132]. Несмотря на то, что патофизиология преэклампсии до конца не

ясна, считается что ключевую роль в развитии данного состояния играет эндотелиальная дисфункция и провоспалительный статус [133]. Преэклампсия связана с повышенным исходным риском венозной тромбоэмболии, однако на сегодняшний день нет действенной патогенетической терапии и единственным способом лечения является - родоразрешение [85, 134–136]. Именно поэтому так важен поиск новых маркеров, для того, что предотвратить развитие этого грозного осложнения.

На втором этапе мы провели сравнение уровней ADAMTS-13, vWF и их отношения между 63 пациентками с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах беременности (основная группа; n=63) и 15 пациентками, с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения; n=15). Все пациентки, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Средний возраст пациенток с развившейся поздней преэклампсией составил $29,2 \pm 6,24$ лет, а у женщин с физиологической беременностью составил $28,5 \pm 4,64$ лет и не имел статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

Доля первобеременных при поздней преэклампсии составила 66,7%, при физиологической беременности 55,6%. Хотя данные различия не имеют статистически значимой разницы ($p > 0,05$), процент первобеременных среди пациенток с преэклампсией был выше.

Средний срок родоразрешения в группе пациенток с развившейся поздней преэклампсией составил $38,3 \pm 1,1$ недель и $40,2 \pm 1,78$ недель в группе пациенток с физиологической беременностью.

Результаты показателей уровней ADAMTS-13 и vWF, а также их отношение представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и беременных, с развившейся поздней преэклампсией в I триместре

Показатель	Основная группа (n=63)	Группа сравнения (n=15)	P
	I триместр	I триместр	
vWF:Ag, Ед/мл	0,923# [0,862-1,01]	1,06# [0,923-1,24]	0,05*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,885# [0,80-0,913]	0,872# [0,782-0,901]	0,513
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,901# [0,890-0,97]	0,663# [0,558-0,697]	<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	1,65# [0,996-1,98]	1,68# [0,970-2,00]	0,339
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,976# [0,895-1,09]	0,573# [0,486-0,696]	<0,01*

Примечание: * $p < 0,05$; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медиана ADAMTS-13:Ac (Таблица 14, Рисунок 11) в I триместре гестации у женщин с физиологически протекающей беременностью составила 0,885 [0,80; 0,913] Ед/мл и не имела статистически значимой разницы по сравнению с пациентками, с развившейся поздней преэклампсией 0,872 [0,782;0,901] Ед/мл ($p=0,513$).

Медиана антигена ADAMTS-13 (Таблица 14, Рисунок 12) уже с I триместра имела статистически значимую разницу между основной группой и группой сравнения в I триместре гестации ($p < 0,01$).

Уровень антигена ADAMTS-13 в I триместре снизился на 7,6% у пациенток, у которых потом развилась преэклампсия, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Однако у всех исследуемых нами женщин показатели ADAMTS-13: Ag были в пределах референсных значений.

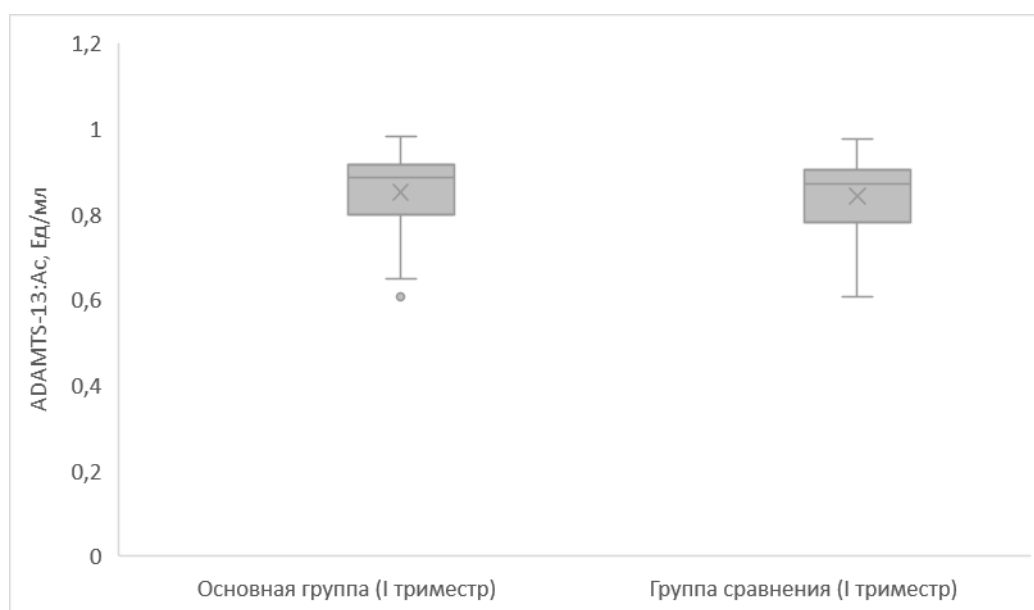


Рисунок 11 – Уровень активности ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью в I триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

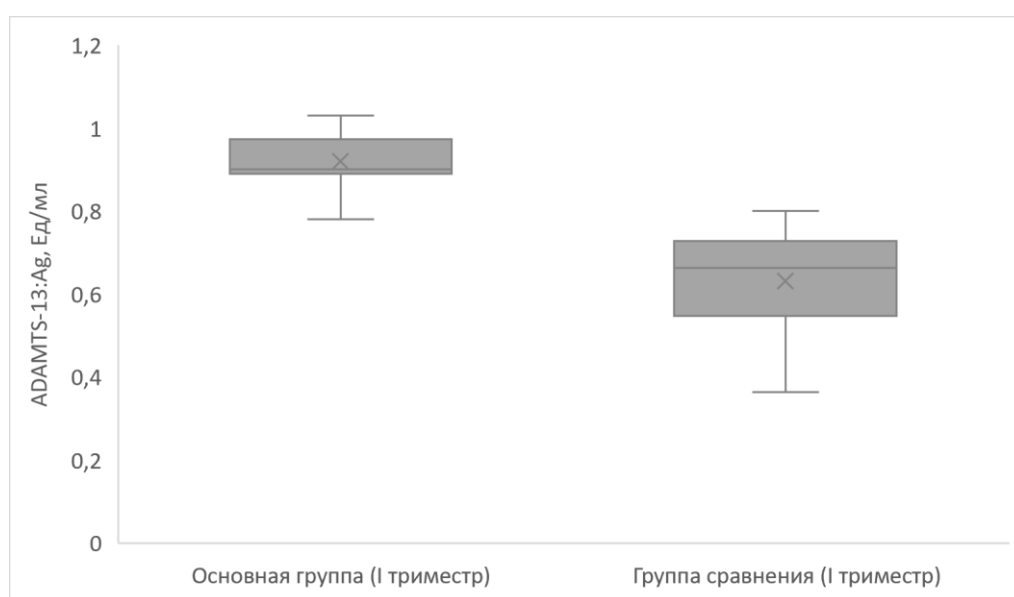


Рисунок 12 - Уровень антигена ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью в I триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Медиана ингибитора ADAMTS-13 (Таблица 14, Рисунок 13) не имела статистически значимой разницы между исследуемыми группами ($p=0,339$).

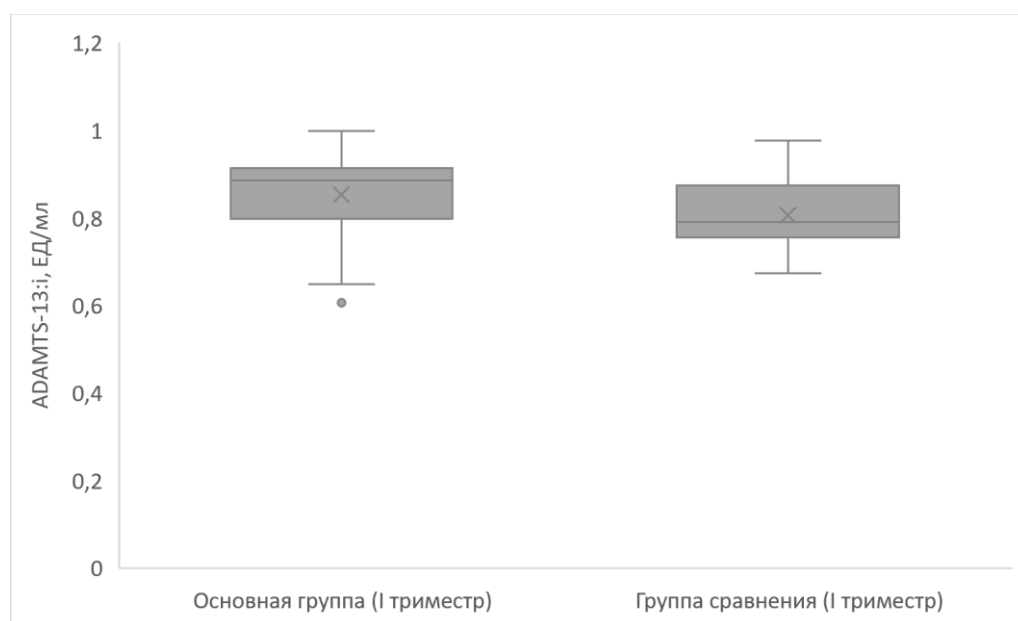


Рисунок 13 - Уровень ингибитора ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью в I триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Медиана антигена фактора фон Виллебранда (Таблица 14, Рисунок 14) имела статистически значимые различия между женщинами с физиологически протекающей беременностью в I триместре (основная группа) 0,923 [0,862;1,01] Ед/мл и пациентками с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения) 1,06 [0,923;1,24] Ед/мл ($p=0,05$). Однако важно понимать, что у всех пациенток уровень фактора фон Виллебранда был в пределах референсных значений, только у 1 пациентки с развившейся поздней преэклампсией уровень был выше верхней границы нормы (6,6%).

При исследовании оси ADAMTS-13: Ag/vWF:Ag (Таблица 14, Рисунок 15) было выявлено, что в основной группе, медиана этого показателя равнялась 0,976 [0,895;1,09], а в группе сравнения 0,573 [0,486;0,696] ($p<0,01$).

На 13,3% было выявлено снижение оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в I триместре у пациенток, у которых в будущем развилась преэклампсия.

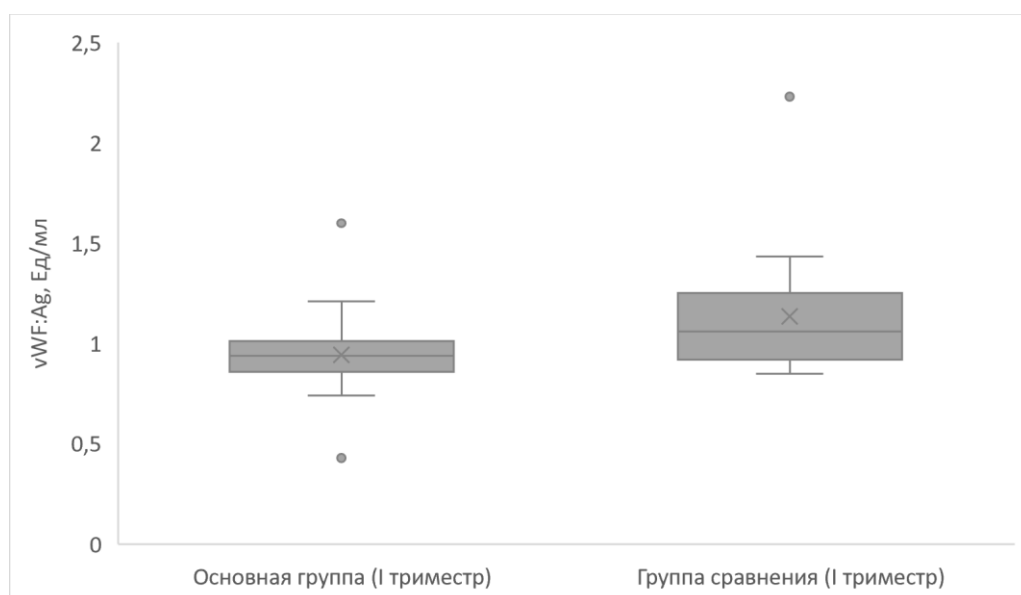


Рисунок 14 - Антиген фактора фон Виллебранда у женщин с физиологической беременностью в I триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

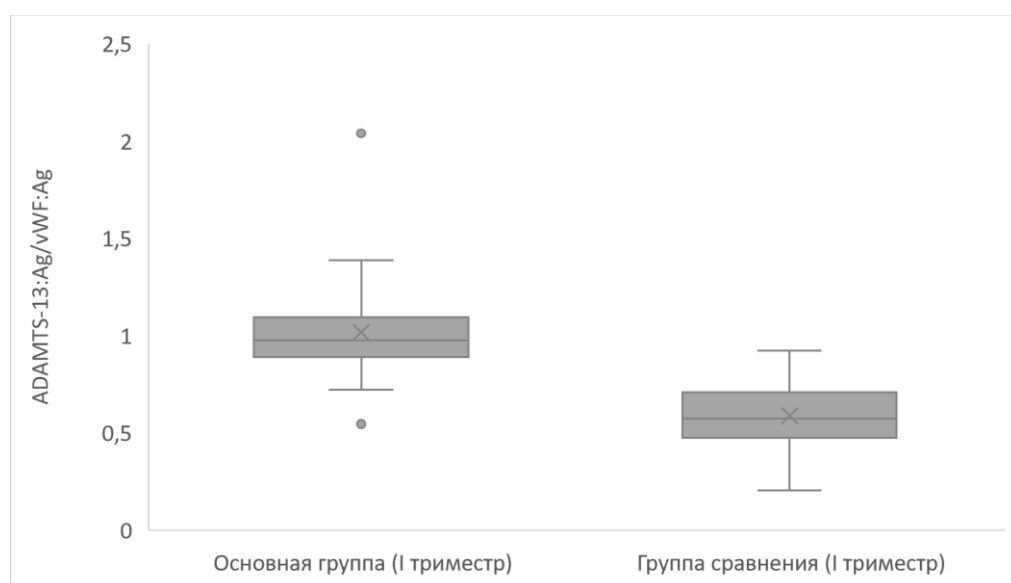
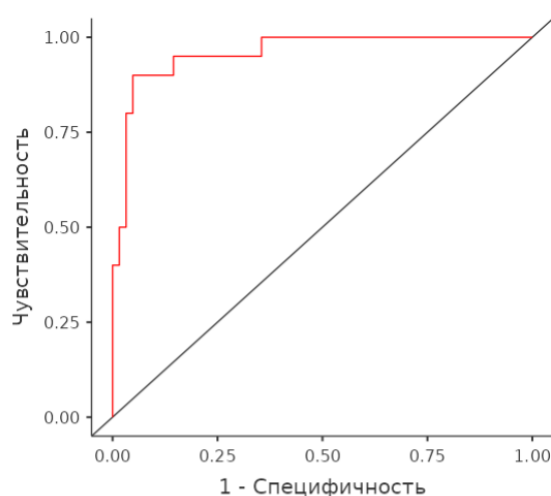


Рисунок 15 - Ось ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у женщин с физиологической беременностью в I триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Так как при сравнении отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag нами получены достоверные отличия между двумя данными подгруппами нами проведен ROC-анализ с целью определения пороговой величины ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (cut-off) для прогнозирования развития ПЭ.

Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи развития ПЭ и уровня оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, составила 0,952. Пороговое значение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в точке cut-off равно 0,587 Ед/мл. При уровне ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag равном или ниже данного значения в I триместре прогнозируется высокий риск развития ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 87% соответственно (Рисунок 16).



ROC-кривая для ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	
Пороговое значение	0,587
Чувствительность	80%
Специфичность	87%

Рисунок 16 -Чувствительность и специфичность ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в прогнозировании ПЭ

Данные о показателях ADAMTS-13 и vWF в исследуемых группах беременных во II триместре представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и беременных, с развившейся поздней преэклампсией во II триместре

Показатель	Основная группа (n=63)	Группа сравнения (n=15)	P
	II триместр	II триместр	
vWF:Ag, Ед/мл	1,50# [1,43-1,57]	1,77# [1,53-2,0]	<0,01*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,872# [0,774-0,89]	0,789# [0,770-0,87]	0,289
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,855# [0,726-0,92]	0,502# [0,402-0,614]	<0,01*

Продолжение таблицы 15

ADAMTS-13:i, Ед/мл	1,75# [0,99-2,03]	1,81# [1,25-2,16]	0,051
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,557# [0,475-0,631]	0,269# [0,218-0,356]	<0,01*

Примечание: * $p < 0,05$; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медиана активности ADAMTS-13 (Таблица 15, Рисунок 17) не имеет статистически значимых различий между основной группой 0,872 [0,774;0,89] Ед/мл и группой сравнения II триместра 0,789 [0,770;0,87] Ед/мл ($p = 0,289$).

Медиана ингибитора ADAMTS-13 (Таблица 15, Рисунок 18) не имела статистически значимой разницы между основной группой и группой сравнения II триместра ($p = 0,051$).

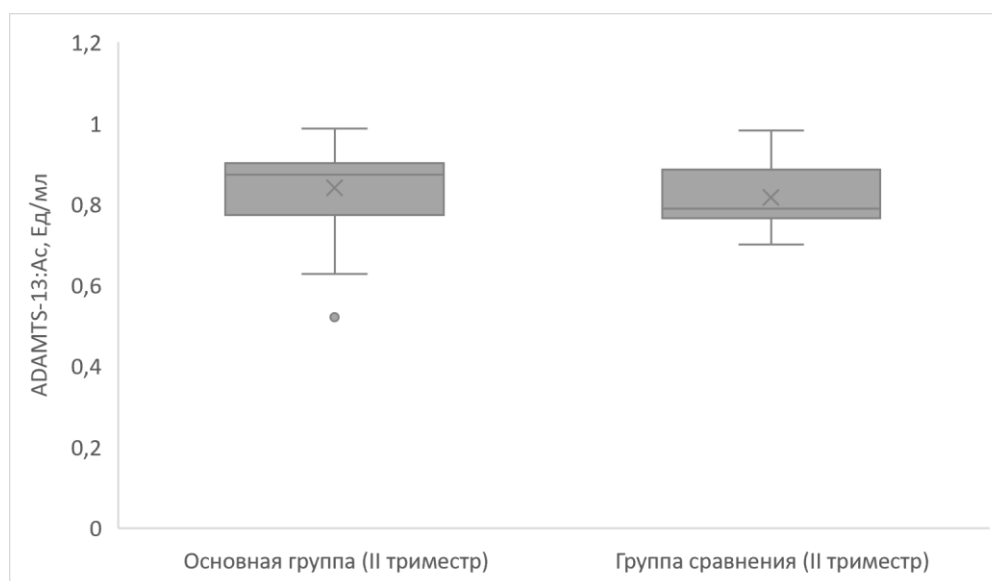


Рисунок 17 - Уровень активности ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

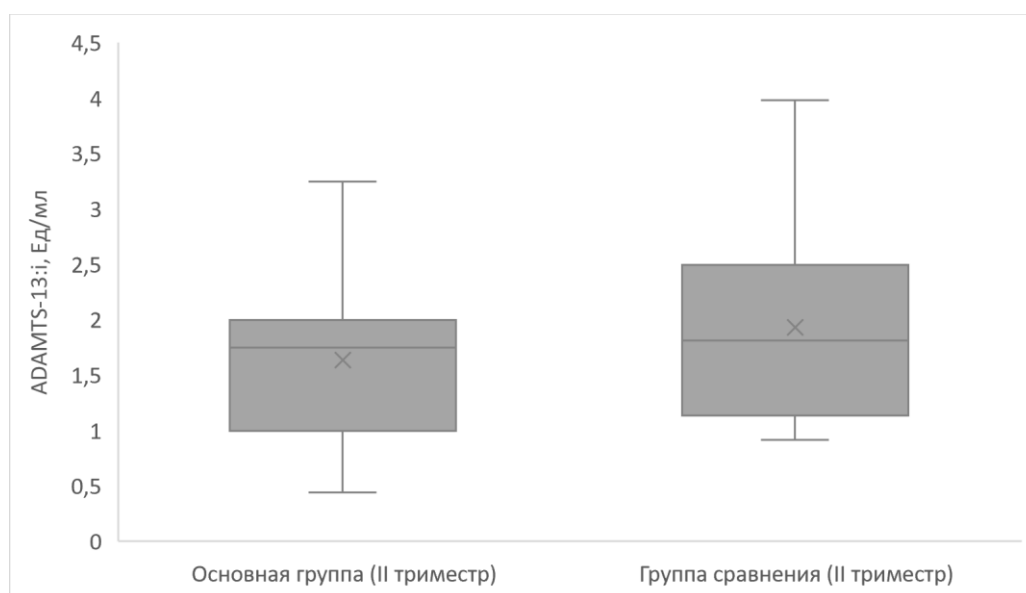


Рисунок 18 – Уровень ингибитора ADAMTS-13 у женщин с физиологически протекающей беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Медиана ADAMTS-13:Ag (Таблица 15, Рисунок 19) имеет статистически значимую разницу между пациентами с физиологически протекающей беременностью 0,855 [0,726;0,92] ЕД /мл и пациентками с развившейся поздней преэклампсией 0,502 [0,402;0,614] ЕД /мл ($p < 0,01$).

При этом отмечается снижение уровня ADAMTS-13:Ag начиная с 24 недели гестации на 38,2% у пациенток с будущей преэклампсией, по сравнению с физиологически протекающей беременностью.

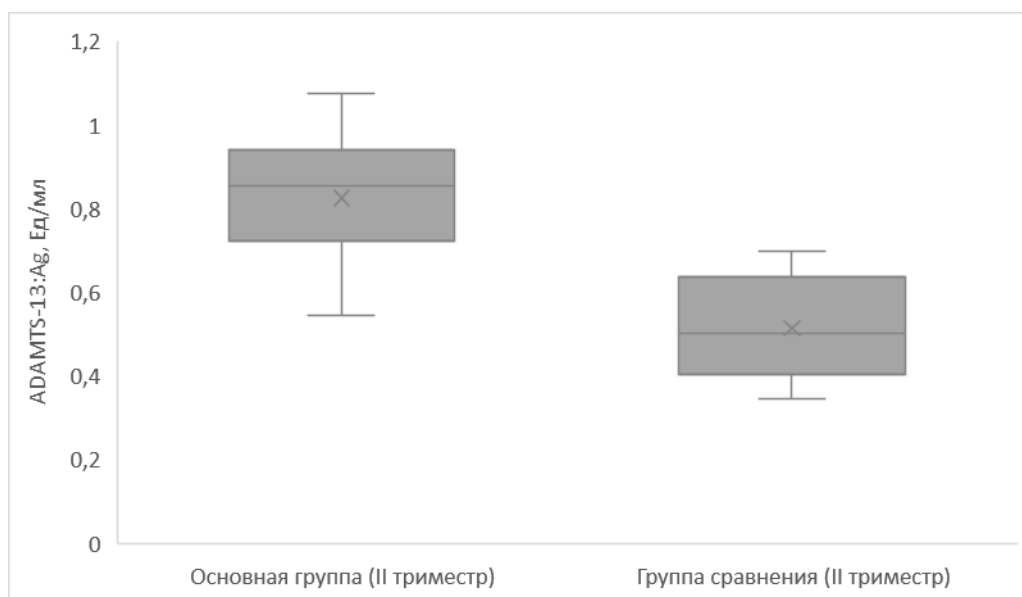


Рисунок 19 – Уровень концентрации ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Медиана vWF:Ag (Таблица 15, Рисунок 20) у женщин с физиологически протекающей беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения) имеет статистически значимые различия ($p < 0,01$).

Межиндивидуальные различия в концентрации vWF:Ag у женщин во II триместре с будущей преэклампсией также очень важны и колеблются от 1,426 до 3,003 Ед/мл, таким образом у 86,7% (13/15) беременных этот уровень был выше верхней границы нормы.

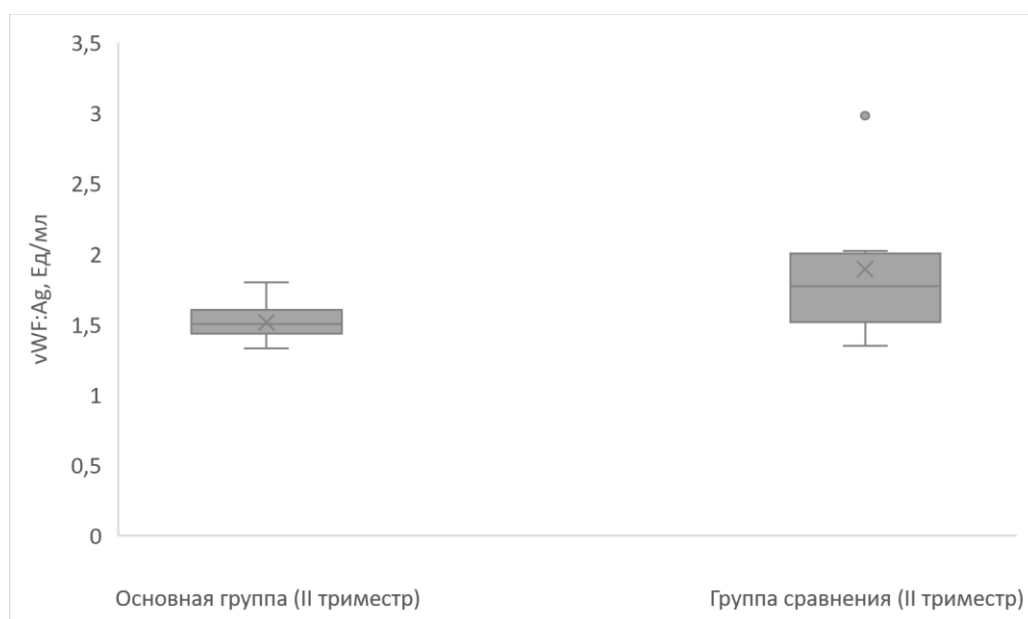


Рисунок 20 - Уровень vWF:Ag у женщин с физиологической беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Уровень медианы ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (Таблица 15, Рисунок 21), снижается у пациенток с преэклампсией, по сравнению с беременными, у которых беременность протекает физиологически ($p=0,01$).

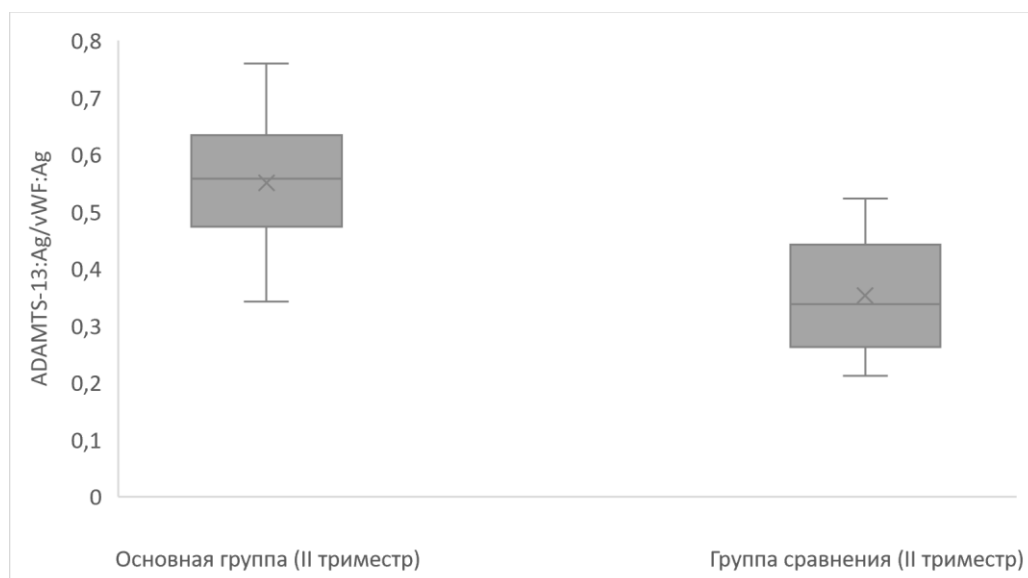


Рисунок 21 - Уровень медианы ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у женщин с физиологической беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Данные о показателях ADAMTS-13 и vWF в исследуемых группах беременных в III триместре представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и беременных, с развившейся поздней преэклампсией в III триместре

Показатель	Основная группа (n=63)	Группа сравнения (n=15)	P
	III триместр	III триместр	
vWF:Ag, Ед/мл	1,869# [1,74-1,91]	2,78# [2,59-3,04]	<0,01*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,870# [0,762-0,88]	0,762# [0,673-0,87]	0,049*
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,787# [0,72-0,89]	0,416# [0,398-0,463]	<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	2,301# [1,41-3,40]	8,17# [4,39-11,5]	<0,001*
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,447# [0,394-0,48]	0,154# [0,131-0,200]	<0,01*

Примечание: * $p < 0,05$; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медиана активности ADAMTS-13 (Таблица 16, Рисунок 22), у женщин с физиологически протекающей беременностью в III триместре составила 0,870 [0,762; 0,99] Ед /мл, а у пациенток с развившейся поздней преэклампсией 0,762 [0,673;0,87] Ед /мл ($p = 0,049$).

Медиана антигена ADAMTS-13 (Таблица 16, Рисунок 23) имела статистически значимую разницу между группами ($p < 0,01$).

При этом уровень ADAMTS-13:Ag в III триместре снизился на 44,3% по сравнению с физиологией и был по нижней границе нормы. У 8 пациенток (53,3%) этот показатель был ниже референсных значений. Минимальное значение ADAMTS-13:Ag в III триместре у пациенток с развившейся преэклампсией составил 0,288 Ед/мл.

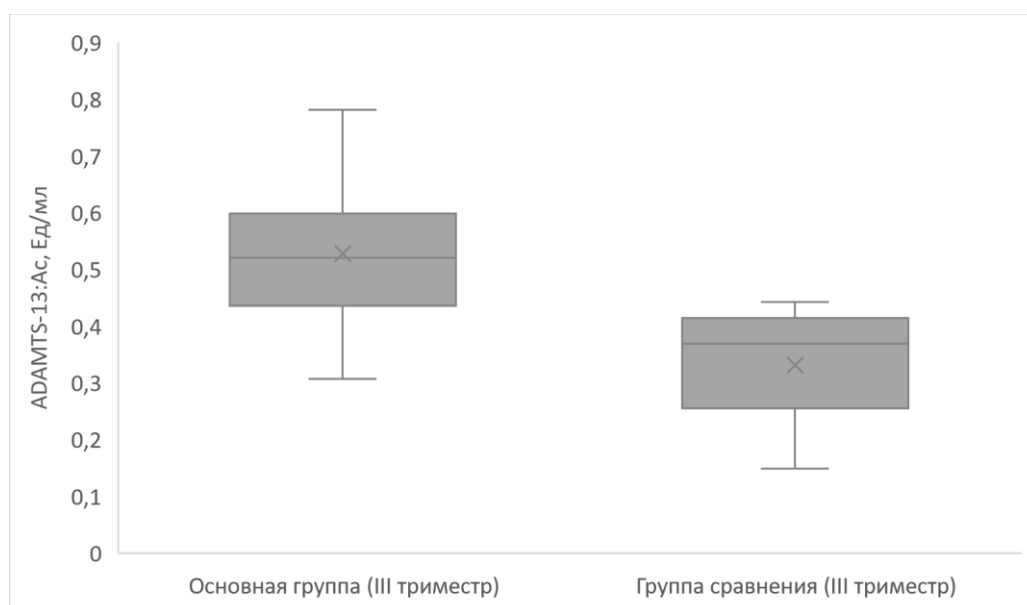


Рисунок 22 – Уровень активности ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью во III триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

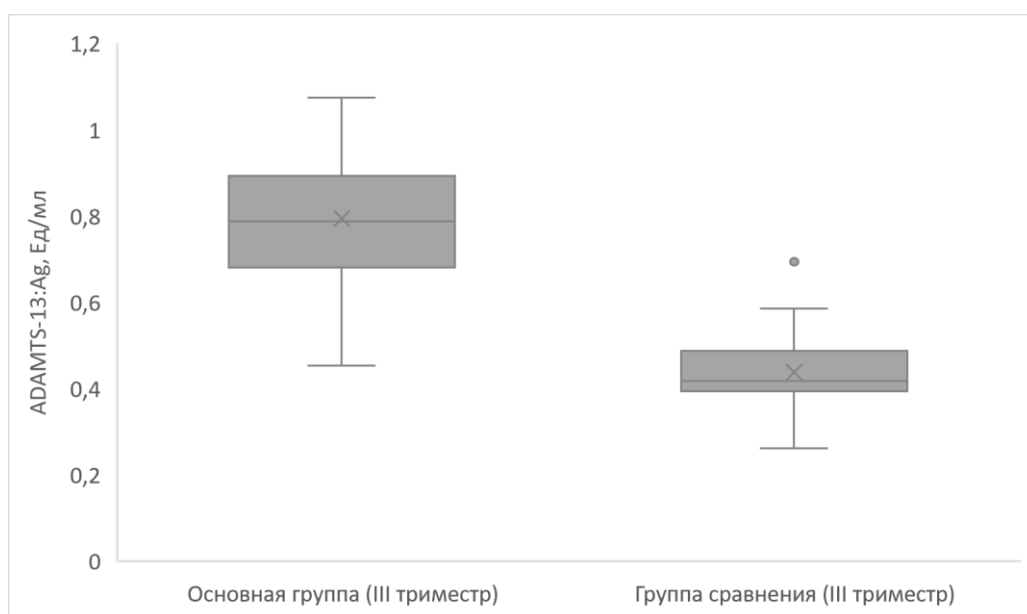


Рисунок 23 – Уровень антигена ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью в III триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Медиана ингибитора ADAMTS-13 (Таблица 16, Рисунок 24) в III триместре, также имела разницу статистически значимую ($p < 0,001$). При этом показатели не выходят за рамки нормы.

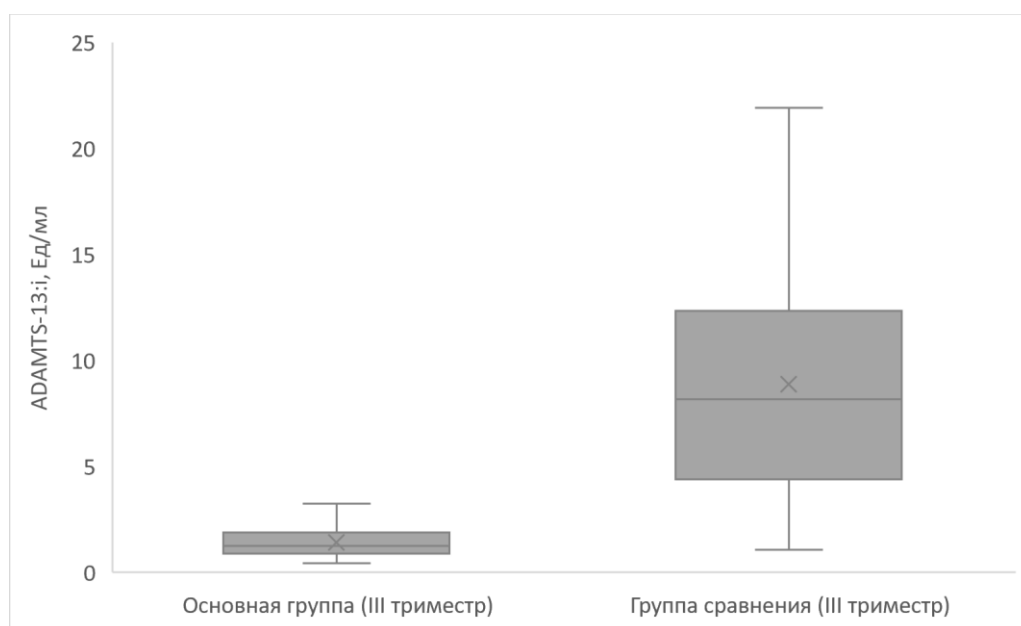


Рисунок 24 – Уровень ингибитора ADAMTS-13 у женщин с физиологической беременностью в III триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Уровень vWF:Ag (Таблица 16, Рисунок 25), у пациенток с преэклампсией в конце III триместра увеличился в 1,7 раза, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Медиана vWF:Ag у пациенток с развившейся поздней преэклампсией составила 1,869 [1,74;1,91] Ед /мл, а у здоровых беременных 2,78 [2,59;3,04] Ед /мл ($p < 0,01$).

Медиана оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (Таблица 16, Рисунок 26), также значительно снижена у пациенток с поздней преэклампсией в III триместре 0,154 [0,131;0,200], по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью 0,447 [0,394;0,48] ($p < 0,01$).

Уровень оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag при преэклампсии снизился на 64,4% по сравнению с физиологически протекающей беременностью в III триместре.

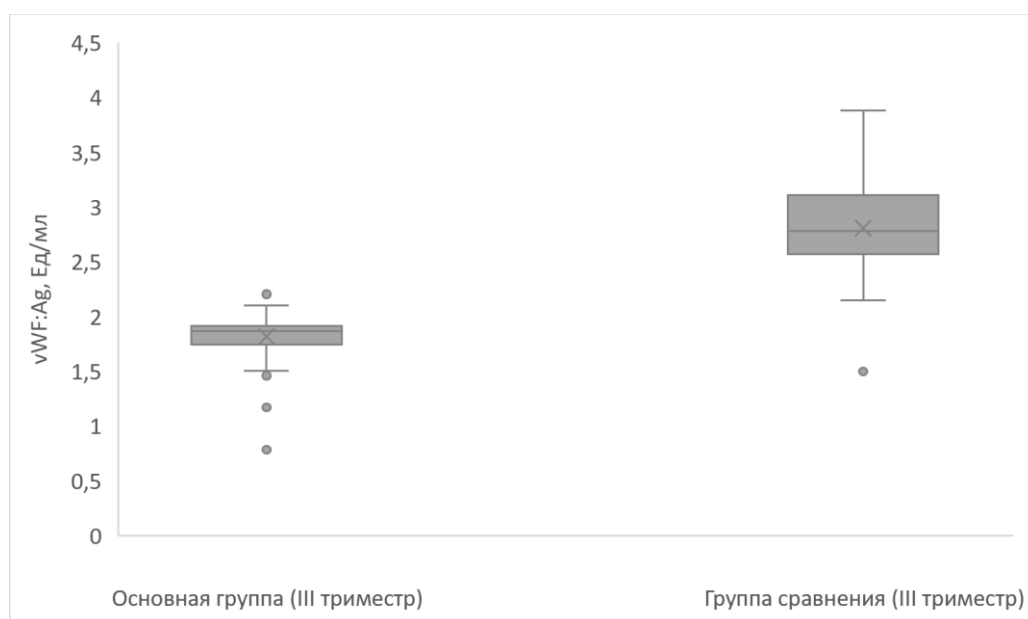


Рисунок 25 - Уровень vWF:Ag у женщин с физиологической беременностью в III триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

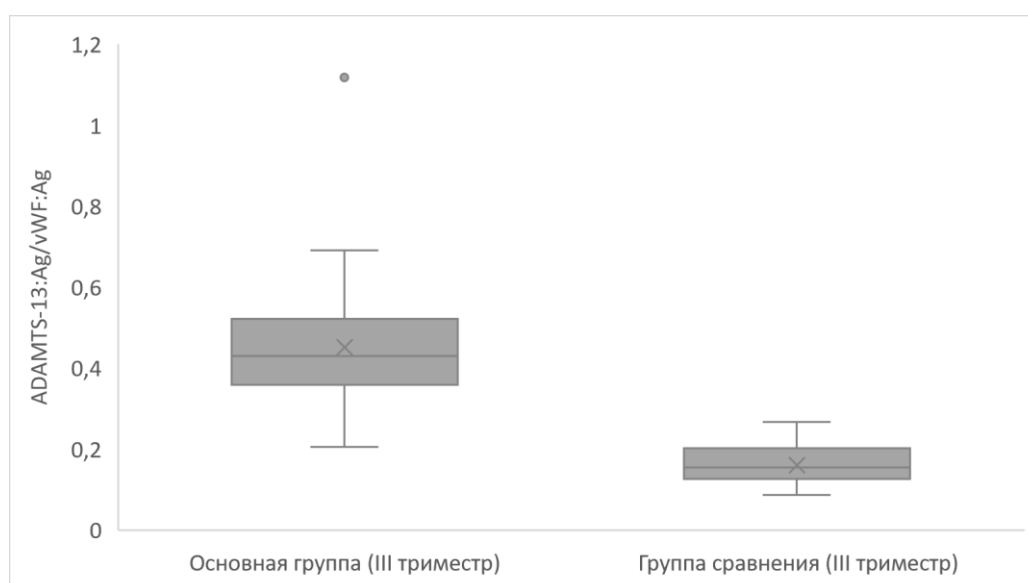


Рисунок 26 - Уровень медианы ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у женщин с физиологической беременностью в III триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Таким образом, наше исследование демонстрирует значительное снижение отношения ADAMTS-13/vWF при преэклампсии, по сравнению с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,05$), уже начиная с I триместра гестации. Однако в I триместре уровни ADAMTS-13 и vWF находятся в пределах референсных значений.

3.4. Исследование оси ADAMTS-13/vWF у плодов

Целью нашего исследования также было изучение оси ADAMTS-13/vWF у плодов, рожденных от женщин с физиологическим течением беременности.

Основную группу составили 63 плода, рожденные от матерей с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах.

Группу сравнения составили 15 плодов, рожденных от матерей с развившейся поздней преэклампсией.

Контрольную группу составили 45 здоровых небеременных женщин.

Средний срок родоразрешения в группе пациенток с физиологической беременностью составил $40,2 \pm 1,78$ недель, в группе пациенток с развившейся поздней преэклампсией $38,3 \pm 1,1$ недель.

После рождения оценка состояния новорожденных проводилась врачом-неонатологом или детским реаниматологом на 1-й и 5-й минуте по шкале Апгар (окраска кожных покровов, частота сердечных сокращений, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, дыхание). Оценка по шкале Апгар у рожденных от здоровых матерей при физиологической беременности составила на 1-й минуте $8,03 \pm 0,53$ и $8,95 \pm 0,3$ на 5-й минуте, а у пациенток с развившейся поздней преэклампсией $7,76 \pm 0,52$ на 1-й минуте и $8,23 \pm 0,47$ на 5-й. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

У пациенток с физиологической беременностью средняя масса тела у новорожденных составила 3420 ± 358 г., длина тела в среднем $51 \pm 1,3$ см. У женщин с поздней ПЭ масса тела новорожденного в среднем составила 3180 ± 442 г., длина тела $49,2 \pm 3,31$ см. Рост и вес выше в группе у пациенток с физиологически протекающей беременностью, по сравнению с женщинами с развившейся поздней преэклампсией, вероятнее всего это связано с более поздними сроками родоразрешения. Однако статистической разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Для оценки системы гемостаза у плодов кровь брали из вены пуповины в объеме 9 мл в третьем периоде родов.

Результаты исследования ADAMTS-13 и vWF у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и с преэклампсией представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Значения ADAMTS-13 и vWF у здоровых небеременных женщин и у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и с развившейся поздней преэклампсией

Показатель	Основная группа плоды (n=63)	Группа сравнения плоды (n=15)	Контрольная группа (n=45)	P
vWF:Ag, Ед/мл	1,88# [1,31-2,14]	2,35# [2,00-2,87]	0,892# [0,78±0,976]	<0,01* 0,036**
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,783# [0,671-0,907]	0,781# [0,603-0,873]	0,885# [0,80-0,943]	0,053 0,877**
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,782# [0,650-0,920]	0,762# [0,678-0,815]	0,909# [0,886-1,00]	0,240* 0,626**
ADAMTS-13:i, Ед/мл	2,78# [1,56-4,22]	4,89# [3,97-5,78]	1,562# [0,891-1,99]	<0,01* <0,01**
ADAMTS- 13:Ag/vWF:Ag	0,487# [0,377-0,592]	0,399# [0,320-0,501]	1,090# [0,913-1,28]	<0,01* 0,145**

Примечание: *значимость различий между основной группой (плоды) и контрольной группой; **значимость различий между основной группой (плоды) и группой сравнения (плоды); #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медиана ADAMTS-13:Ac (Таблица 17, Рисунок 27) не имела статистически значимой разницы между плодами, рожденными от матерей с физиологическим течением беременности в I, II, и III триместре и между здоровыми небеременными женщинами (p=0,053). Также не было выявлено разницы между плодами из основной группы и плодами из группы сравнения (p=0,877).

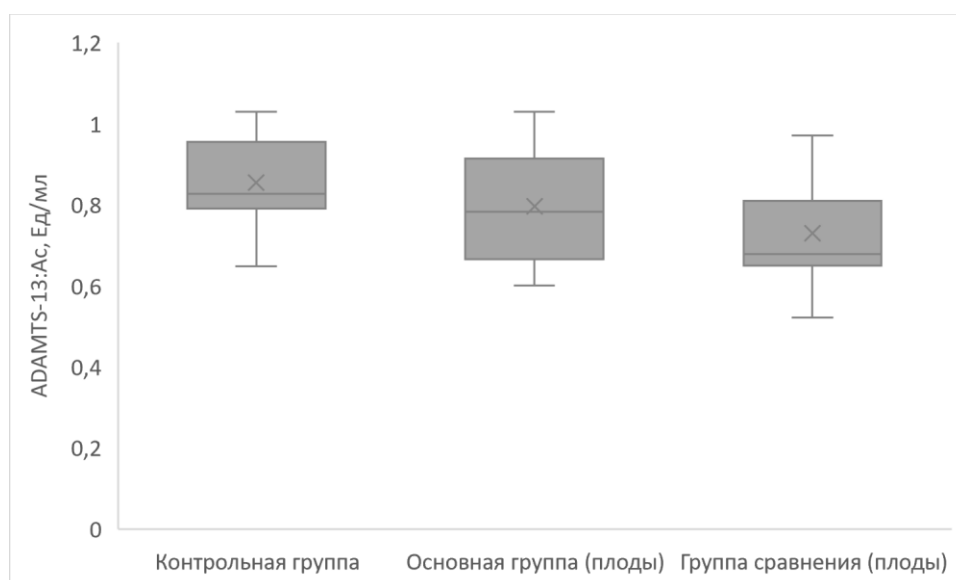


Рисунок 27 – Уровень активности ADAMTS-13 у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, и от матерей с развившейся поздней преэклампсией, и у здоровых небеременных женщин

Медианы антигена ADAMTS-13 (Таблица 17, Рисунок 28), статистически не различались между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

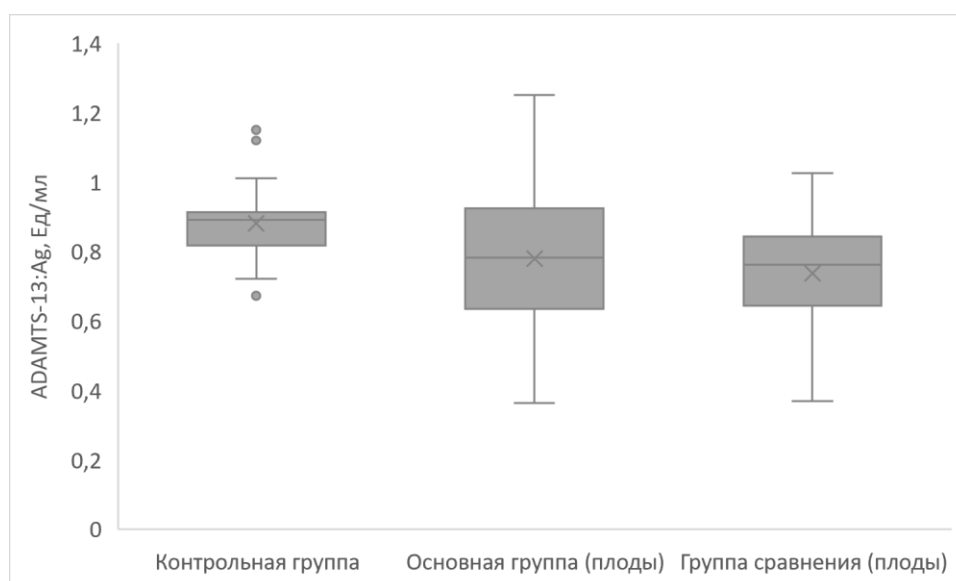


Рисунок 28 – Уровень антигена ADAMTS-13 у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, и от матерей с развившейся поздней преэклампсией, и у здоровых небеременных женщин

Уровень ингибитора ADAMTS-13 (Таблица 17, Рисунок 29), был выше у плодов, рожденных от матерей перенесших преэклампсию 4,89 [3,97; 5,78] Ед/мл, по сравнению с плодами, рожденными от матерей с физиологическим течением

беременности во всех триместрах 2,78 [1,56; 4,22] Ед/мл ($p < 0,01$). Также была выявлена статистически значимая разница между основной и контрольной группами ($< 0,01$).

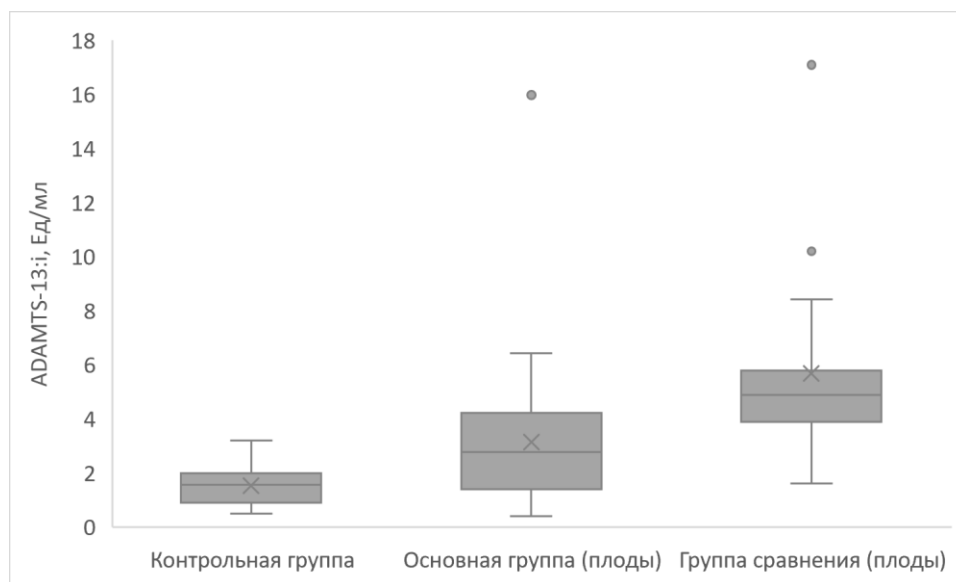


Рисунок 29 – Уровень ингибитора ADAMTS-13 у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, и от матерей с развившейся поздней преэклампсией, и у здоровых небеременных женщин

При исследовании уровня антигена фактора фон Виллебранда (Таблица 17, Рисунок 30) были выявлены статистически значимые различия между здоровыми небеременными женщинами 0,892 [0,78;0,976] Ед/мл и плодами 1,88 [1,31;2,14] Ед/мл ($p > 0,01$). Антиген ФВ был выше на 6,32% у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, по сравнению с небеременными.

Также были выявлены статистически значимые различия между плодами из группы сравнения 2,35 [2,00;2,87] Ед/мл и основной группы. Антиген ФВ на 2,5 % был выше у плодов, рожденных от матерей с ПЭ.

Медиана ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (Таблица 17, Рисунок 31) была статистически значима между плодами, рожденными от женщин с физиологическим течением беременности 0,487 [0,377;0,592] и взрослыми здоровыми женщинами 1,09 [0,913;1,28], что еще раз подчеркивает, что гемостаз взрослого и плода имеет существенные отличия ($p < 0,01$).

Тех же закономерностей между основной группой 0,487 [0,377;0,592] и группой сравнения 0,399 [0,320;0,501] выявлено не было ($p=0,145$).

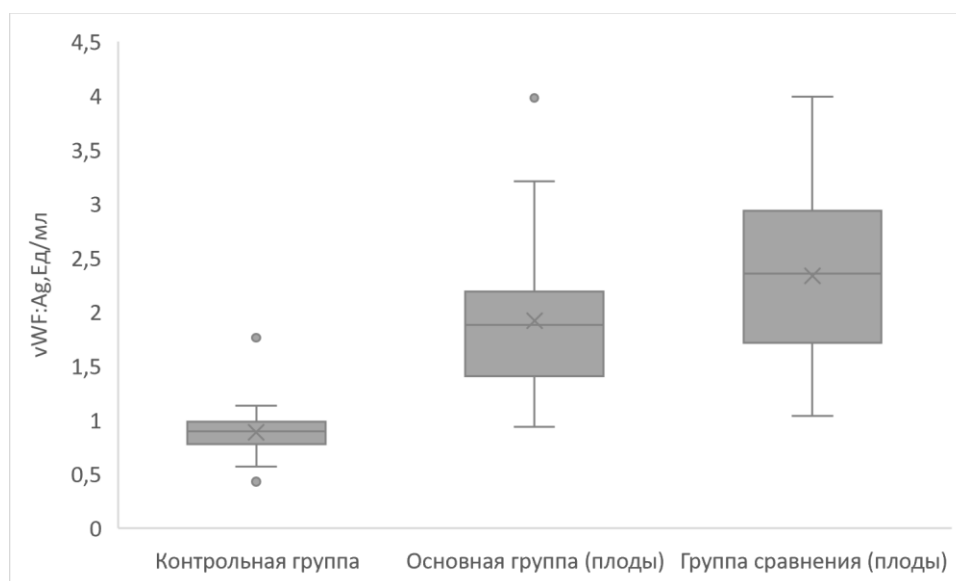


Рисунок 30 – Уровень антиген фактора фон Виллебранда у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, и от матерей с развившейся поздней преэклампсией, и у здоровых небеременных женщин

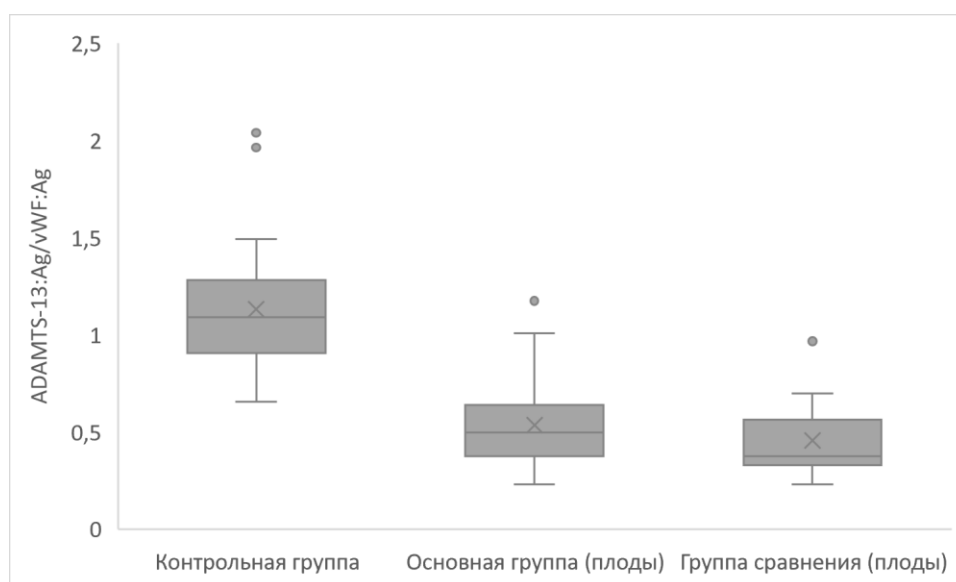


Рисунок 31 – Уровень ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, и от матерей с развившейся поздней преэклампсией, и у здоровых небеременных женщин

Наше исследование доказывает необходимость определения металлопротеиназы ADAMTS-13 и vWF, не по отдельности, а именно определять отношение, поскольку именно оно является более информативным значением.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ проведенных исследований позволил понять важные закономерности функционирования оси ADAMTS-13/vWF у рожениц и их плодов при физиологическом течении беременности. Также нами были получены данные об особенностях функционирования оси ADAMTS-13/vWF у рожениц и их плодов при развившейся поздней преэклампсии, начиная уже с I триместра гестации.

Физиологическая беременность представляет собой серию событий, тонко «спродюсированных» и включающих в себя децидуализацию, плацентацию и роды. Хронологическая последовательность имеет решающее значение для течения нормальной беременности, и любое изменение сценария может иметь последствия для здоровья матери и плода. В норме беременность характеризуется изменениями во всех аспектах гемостаза, что приводит к состоянию гиперкоагуляции, особенно в конце третьего триместра и дополнительные факторы риска, могут привести к осложнениям беременности.

Преэклампсия, как раз является одним из основных осложнений беременности и относится к «большим акушерским синдромам», при которых активируются множественные патологические процессы. В настоящее время ясно, что ПЭ является многофакторным синдромом.

Преэклампсия возникает после 20-й недели и характеризуется артериальной гипертензией, в сочетании с протеинурией и/или проявлениями полиорганной или мультисистемной недостаточности. По оценкам экспертов, в развивающихся странах преэклампсия диагностируется у 4 миллионов женщин ежегодно и до 15 % в год акушерских летальных исходов матерей связаны именно с ней [137–139]. В настоящее время единственным эффективным способом лечения преэклампсии, является экстренное родоразрешение, однако это может привести к осложнениям для новорожденного, если он родится преждевременно.

Также преэклампсия опасна тем, что у пациенток после перенесенного состояния существенно в будущем увеличиваются риски развития ССЗ [140].

Поиски маркеров, которые позволят с высокой вероятностью предсказать развитие преэклампсии являются первостепенной задачей медицины. В настоящее время этой проблеме уделяется пристальное внимание многими учеными.

Недостаточность металлопротеиназы ADAMTS-13 приводит к возникновению ТТП. Она относится к пептидазным белкам, основной функцией которой является расщепление мультимеров vWF. Одним из факторов потребления и следственно снижения уровня ADAMTS-13 является эндотелиопатия, вследствие чего происходит массивный выброс мультимеров vWF из телец Вайбеля-Паладе. Безусловно эндотелиальная дисфункция является не единственным фактором, приводящим к нарушению функционирования ADAMTS-13. Мощный выброс NETs при COVID-19 может приводить к угнетению активности ADAMTS-13 [141–143]. Однако уровень ADAMTS-13 в норме снижается не только при COVID-19, а также при таких состояниях как: аГУС, почечные и печеночные расстройства, системная красная волчанка и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, а также в физиологических условиях, например, у лиц старше 65 лет [144–146].

Нормальную циркуляцию в жизненно важных органах обеспечивает именно баланс между ADAMTS-13 и vWF. Поэтому о роли отношения ADAMTS-13 /vWF появляется все больше публикаций и исследований в мировой медицинской литературе.

В рамках нашего исследования была изучена динамика изменения концентрации vWF, антигена, активности и ингибитора ADAMTS-13 и отношения ADAMTS-13/vWF. Основной целью нашего исследования было изучение физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать- плод. Для этого проведено проспективное исследование 63 женщин в I, II, III триместрах гестации.

Мы подробно изучили клинико-anamнестические данные пациенток. Средний возраст у пациенток с физиологической беременностью составил $28,5 \pm 4,64$ лет, а у пациенток из группы сравнения $29,2 \pm 6,24$ лет. Средний возраст

пациенток из контрольной группы, здоровые небеременные женщины, составил $28,3 \pm 5,83$ лет. Не было выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

Соматически пациентки до наступления беременности не отличались, однако процент пациенток с избыточной массой тела превалировал в группе женщин с развившейся поздней преэклампсией ($n=2$; 13,3%), в группе с физиологической беременностью ($n=3$; 4,8%). При этом ожирения не было выявлено ни у одной пациентки. Это важно, так как в своем недавнем исследовании Н. Berger и его коллеги продемонстрировали, что с увеличением массы тела, риск развития гестационной гипертензии и ПЭ, увеличивается в несколько раз [147].

Нарушения менструальной функции не было выявлено ни у одной пациентки.

Средний срок родоразрешения в группе пациенток с физиологической беременностью составил $40,2 \pm 1,78$ недель, в группе пациенток с развившейся поздней преэклампсией $38,3 \pm 1,1$ недель.

Оперативный способ родоразрешения (кесарево сечение) был у 11 пациенток (17,46%) с физиологическим течением родов и у 10 (66,6%) женщин с развившейся поздней преэклампсией. Их них в плановом порядке: 7 у пациенток с физиологическим течением беременности (11,11%) и 2 (13,3%) у пациенток с преэклампсией. В экстренном порядке: у 4 пациенток (6,35%) с физиологическим течением беременности и у 8 (53,3%) пациенток с преэклампсией. Причины экстренного родоразрешения: клинически узкий таз, вторичная слабость родовой деятельности, дистресс-синдром, выпадение петель пуповины, тяжелое течение преэклампсии. У одной пациентки с физиологическим течением беременности роды были закончены с помощью родоразрешающей операции вакуум-экстракции плода ($n=1$; 1,6%).

У пациенток с физиологической беременностью средняя масса тела у новорожденных составила 3420 ± 358 г., длина тела в среднем $51 \pm 1,3$ см. У женщин с поздней ПЭ масса тела новорожденного в среднем составила 3180 ± 442 г., длина тела $49,2 \pm 3,31$ см. Рост и вес выше в группе у пациенток с физиологически протекающей беременностью, по сравнению с женщинами с развившейся поздней

преэклампсией, вероятнее всего это связано с более поздними сроками родоразрешения. Однако статистической разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Медиана ADAMTS-13 и vWF у пациенток с физиологическим течением беременности в I, II, III триместрах гестации и у здоровых небеременных женщин

Среди всех игроков гемостаза, которые участвуют в тромбовоспалении, фактор фон Виллебранда играет основную роль [148, 149]. Фактор фон Виллебранда играет две важные роли в нормальном гемостазе: он переносит фактор VIII и опосредует взаимодействие тромбоцит-сосудистая стенка и тромбоцит-тромбоцит, особенно при высоком сдвиге, посредством связывания с GP Ib и GPIIb/IIIa [150]. ФВ представляет собой мультимерный белок, который высвобождается в кровоток из телец Вайбеля-Паладе в высокотромбогенной форме, характеризующейся наличием сверхбольших мультимеров. В нормальных условиях эти сверхбольшие мультимеры расщепляются протеазой ADAMTS-13, что приводит к снижению тромбогенности высвобождаемого vWF.

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что с увеличением срока беременности уровень ADAMTS-13 снижался, а уровень антигена vWF увеличивался пропорционально увеличению срока гестации.

Медиана активности ADAMTS-13 в I триместре составила 0,885 [0,798; 0,91] по сравнению с контрольной группой 0,885 [0,80; 0,943] Ед/мл ($p = 0,923$), во втором триместре гестации уровень ADAMTS-13:Ac равнялась 0,872 [0,774; 0,89] Ед/мл ($p = 0,271$), в III триместре 0,870 [0,762; 0,88] Ед/мл ($p = 0,150$). Не было выявлено статистически значимой разницы между исследуемыми группами.

Медиана антигена ADAMTS-13 при физиологической беременности составила 0,901 [0,890; 0,97] Ед/мл в I триместре, 0,855 [0,726; 0,92] Ед/мл во II триместре, 0,787 [0,72; 0,89] Ед/мл в III триместре и 0,909 [0,886; 1,00] Ед/мл у здоровых небеременных женщин. Наше исследование продемонстрировало

статистически значимое снижение ADAMTS-13:Ag, начиная со II триместра гестации ($p < 0,01$).

Снижение уровня ADAMTS-13:Ag во II триместре было на 13%, по сравнению с группой контроля и на 17% в III триместре.

Важно отметить, что несмотря на статистическое значимое снижение медианы антигена ADAMTS-13 показатели находились в пределах референсных значений, даже в III триместре. Минимальное значение до которого опускался уровень ADAMTS-13:Ag основной группе III триместра составило 0,453 Ед/мл.

Большинство данных мировой литературы коррелируют с нашими. Ramadan и его коллеги в своем исследовании продемонстрировали, что ADAMTS-13 начинает снижаться со II триместра физиологической беременности, по сравнению с небеременными. К такому же выводу пришли A. Sanchez-Luceros со своими коллегами [70, 128].

В нашем исследовании, мы показываем, что начиная со II триместра гестации у всех женщин с физиологически протекающей беременностью в норме происходит снижение антигена ADAMTS-13. Эти данные очень важны, так как если женщина вступает в беременность с уровнем антигена ADAMTS-13 уже по нижней границе нормы, то во II триместре беременности, этот уровень будет ниже референсных значений и может привести к развитию осложнений беременности, таких как например, транзиторная микроангиопатия или преэклампсия.

Медиана ингибитора ADAMTS-13 имела статистические различия только у беременных женщин с физиологической беременностью в III триместре 2,301 [1,36; 3,40] Ед/мл по сравнению со здоровыми небеременными женщинами 1,562 [0,891; 1,99] Ед/мл ($p < 0,01$).

При исследовании vWF:Ag в I триместре статистически значимые различия в содержании vWF:Ag были отмечены между беременными основной группы во II и III триместрах и контрольной группой ($p < 0,01$).

Уровень антигена фактора фон Виллебранда во II триместре физиологической беременности увеличился на 42%, а в III триместре на 51 % по сравнению с группой контроля.

В своем исследовании Y. Chen и его коллеги, демонстрируют повышение антигена фактора фон Виллебранда с увеличением срока беременности, достигнув своего максимального уровня в III триместре гестации [72]. Данные Drury-Stewart и его коллег, также согласуются с представленными нами данными [73].

G. Castaman и коллеги показали, что увеличение vWF и FVIII во время беременности у здоровых женщин, особенно в III триместре, необходимый критерий, для предупреждения послеродового кровотечения [151].

Наше исследование показывает, что наиболее выраженные изменения в уровнях антигена ADAMTS-13 и vWF:Ag были выявлены у беременных женщин с физиологическим течением родов в III триместре гестации, по сравнению со здоровыми небеременными женщинами. Скорее всего это связано с подготовкой к родам, для предупреждения массивного кровотечения, поэтому происходит массивный выброс фактора фон Виллебранда и активное потребление ADAMTS-13.

Так как уровень антигена ADAMTS-13 даже в III триместре гестации находился в пределах референсных значений, было решено посмотреть отношение ADAMTS-13 к vWF в исследуемых группах.

Статистические значимые различия в отношении ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag между женщинами с физиологическим течением беременности и здоровыми небеременными женщинами были отмечены начиная со II триместра ($p < 0,01$).

Наше исследование, демонстрирует показатели оси ADAMTS-13/vWF в норме у здоровых беременных женщин, это важно знать, так как нарушение этой оси может свидетельствовать о возможных осложнениях беременности. Поскольку, снижение отношения ADAMTS-13/vWF, свидетельствуют о прогрессировании эндотелиопатии и увеличивает риски развития тромбозов в несколько раз.

Медиана ADAMTS-13 и vWF у пациенток с физиологическим течением беременности и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией в I, II, III триместрах гестации

Медиана антигена ADAMTS-13 уже с I триместра имела статистически значимую разницу между основной группой и группой сравнения ($p=0,01$).

Уровень антигена ADAMTS-13 снизился на 7,6% у пациенток, у которых потом развилась преэклампсия, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Однако у всех исследуемых нами женщин показатели ADAMTS-13: Ag были в пределах референсных значений.

Медиана антигена фактора фон Виллебранда имела статистически значимые различия между женщинами с физиологически протекающей беременностью в I триместре (основная группа) 0,923 [0,862;1,01] Ед/мл и пациентками с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения) 1,06 [0,923;1,24] Ед/мл ($p=0,05$). Однако важно понимать, что у всех пациенток уровень фактора фон Виллебранда был в пределах референсных значений, только у 1 пациентки с развившейся поздней преэклампсией уровень был выше верхней границы нормы (6,6%).

Исследование осей ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag также продемонстрировало статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,01$).

Однако на сегодняшний день нет данных мировой литературы, которые бы подтверждали или опровергали наше исследование, поскольку ученые оценивали показатели ADAMTS-13 и vWF только в момент постановки диагноза «Преэклампсия». Таким образом данные, полученные нами, являются уникальными, но требуют дальнейшего изучения на большой выборке пациентов.

Ранняя преэклампсия ассоциирована с дефектной плацентацией, вызванной неадекватной инвазией цитотрофобласта, в то время как поздняя преэклампсия, вероятнее связана с нормальным плацентарным старением и материнской предрасположенностью к сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям [83].

В настоящее время нет высокочувствительных биомаркеров развития преэклампсии. Среди 167 женщин, участвующих на первом этапе нашего исследования, у 15 развилась поздняя ПЭ, при этом по данным пренатального скрининга, у данных пациенток не было выявлено высокого риска развития преэклампсии.

На данный момент, в случае поздней постановки диагноза и отсутствия приема профилактической терапии, единственным возможным способом лечения является родоразрешение, именно поэтому так важно искать новые маркеры ПЭ, для своевременного проведения профилактических мероприятий для улучшения жизни матери и плода.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что при 1 скрининге (в 11-13 недель) у пациенток, у которых потом развилась поздняя преэклампсия, было выявлено статистически значимое снижение отношение ADAMTS-13/vWF, что еще раз подчеркивает мультигенность и многофакторность преэклампсии.

Так как при сравнении отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag уже в I триместре между группами была выявлена статистическая разница ($p < 0,01$), нами был проведен ROC-анализ и установлена пороговая величина для прогнозирования ПЭ. Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи развития ПЭ и уровня оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, составила 0,952. Пороговое значение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в точке cut-off равно 0,587 Ед/мл. При уровне ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag равном или ниже данного значения прогнозируется высокий риск развития ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 87% соответственно.

Возможно, уже в конце 1 триместра, у пациенток у которых в будущем возникнет преэклампсия, развиваются микроциркуляторные нарушения, приводящие к изменению изучаемых нами параметров. Мы полагаем, что ось ADAMTS-13/vWF может является ранним маркером будущей преэклампсии.

С увеличением срока гестации, у пациенток с развившейся ПЭ, гемостаз претерпевал существенные изменения, достигнув своих максимальных изменений в III триместре.

Начиная с 24 недели у пациенток с будущей преэклампсией отмечается снижение уровня ADAMTS-13:Ag гестации на 38,2%, по сравнению с физиологически протекающей беременностью. В III триместре уровень ADAMTS-13:Ag снизился на 44,3% по сравнению с физиологией и был по нижней границе нормы. У 8 пациенток (53,3%) этот показатель был ниже референсных значений. Минимальное значение ADAMTS-13:Ag в III триместре у пациенток с развившейся преэклампсией составил 0,288 Ед/мл.

Уровень vWF:Ag у пациенток с преэклампсией в конце III триместра увеличился в 1,7 раза, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Медиана vWF:Ag у пациенток с развившейся поздней преэклампсией 2,78 [2,59;3,04] Ед /мл, а у здоровых беременных 1,869 [1,74;1,91] Ед /мл ($p < 0,01$).

Также были выявлены статистические изменения оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у пациенток с поздней преэклампсией в III триместре 0,154 [0,131;0,280], по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью 0,447 [0,394;0,48] ($p < 0,01$).

Данные полученные нами во II и III триместрах беременности согласуются с данными мировой литературы.

Molvares A с соавт. продемонстрировали что антиген vWF в плазме крови был выше у беременных женщин с ПЭ в сравнении с женщинами с физиологически протекающей беременностью. К такому же заключению пришли Aref S. и его коллеги [69, 93].

Концентрация ADAMTS-13 была значительно снижена у пациенток с ПЭ, по сравнению со здоровыми беременными и небеременными [94]. Chen и его коллеги, продемонстрировали, что уровень vWF в плазме значительно увеличивается во время беременности и еще больше увеличивается у пациенток с развившейся преэклампсией, тогда как значение металлопротеиназы ADAMTS-13 умеренно снижается, нарушая отношение ADAMTS-13 к vWF в 6,1 раза. Этот дисбаланс между ADAMTS-13 и vWF, повышает адгезивную активность фактора фон Виллебранда в 5,5 раза у пациентов с преэклампсией [72].

Таким образом, наше исследование демонстрирует значительное снижение отношения ADAMTS-13/vWF при преэклампсии, по сравнению с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,05$), уже начиная с I триместра гестации. И мы считаем, что ось ADAMTS-13/vWF может являться маркером для прогнозирования развития преэклампсии.

Медиана ADAMTS-13 и vWF у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности в I, II, III триместрах гестации, от матерей с развившейся поздней преэклампсией

Гемостаз – это динамический процесс, который начинается внутриутробно. Свертывающая система развивается с возрастом, о чем свидетельствуют выраженные физиологические различия в концентрации большинства гемостатических белков в раннем возрасте по сравнению с детьми более старшего возраста [114].

Медиана ADAMTS-13:Ac не имела статистически значимой разницы между плодами, рожденными от матерей с физиологическим течением беременности в I, II, и III триместре и между здоровыми небеременными женщинами ($p=0,053$). Также не было выявлено разницы между плодами из основной группы и плодами из группы сравнения ($p=0,877$).

Нами не было выявлено статистически значимых различий в уровне антигена ADAMTS-13 между исследуемыми группами ($p>0,05$).

При исследовании уровня антигена фактора фон Виллебранда были выявлены статистически значимые различия между здоровыми небеременными женщинами 0,892 [0,78;0,976] Ед/мл и плодами 1,88 [1,31;2,14] Ед/мл ($p>0,01$). Антиген ФВ был выше на 6,32% у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, по сравнению с небеременными.

Также были выявлены статистически значимые различия между плодами из группы сравнения 2,35 [2,00;2,87] Ед/мл и основной группы. Антиген ФВ на 2,5 % был выше у плодов, рожденных от матерей с ПЭ.

Медиана ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag была статистически значима между плодами, рожденными от женщин с физиологическим течением беременности 0,487 [0,377;0,592] и взрослыми здоровыми женщинами 1,09 [0,913;1,28], что еще раз подчеркивает, что гемостаз взрослого и плода имеет существенные отличия ($p < 0,01$). Тех же закономерностей между основной группой 0,487 [0,377;0,592] и группой сравнения 0,399 [0,320;0,501] выявлено не было ($p = 0,145$).

На сегодняшний день данные мировой литературы об уровнях металлопротеиназы ADAMTS-13 и vWF у плодов/новорожденных очень неоднозначны. Однако большинство исследований сообщают о более высоких значениях vWF и более низких ADAMTS-13, по сравнению со взрослыми.

При исследовании пуповинной крови доношенных новорожденных Strauss и его коллеги продемонстрировали значительное увеличение антигена vWF [116]. Также некоторые исследования продемонстрировали, что у новорожденных преобладают сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда, которые обладают повышенной адгезивной активностью [118, 119].

Данные по ADAMTS-13 у плодов/новорожденных, очень противоречивы. Одни исследования показывают, что уровень ADAMTS-13 у новорожденных первых 6 месяцев ниже, чем у взрослых [120, 121], другие, что нет никакой статистической разницы между показателями взрослых и новорожденных [122, 123]. Несмотря на все споры ученых, они акцентируют внимание, что резкое падение металлопротеиназы ADAMTS-13 может маркером инсульта в педиатрической популяции [124].

До сих пор существует лишь ограниченное понимание нормального отношения ADAMTS-13/ vWF у новорожденных. Недавнее исследование Hunt и его коллег продемонстрировало, что именно определения отношения ADAMTS-13/vWF является более информативным у новорожденных детей [152].

Наше исследование демонстрирует, что у плодов уровень vWF был статистически выше, по сравнению со взрослыми здоровыми женщинами, что свидетельствует о том, что у плодов и взрослых людей гемостаз функционирует не одинаково. vWF является маркером воспаления и повышенного риска

тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла. Однако, в норме спонтанные или неспровоцированные тромботические явления, такие как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и инсульт у новорожденных, встречаются редко, однако в случае дополнительных факторов риска (длительное внутривенное введение катетера, инфекция и так далее), может привести к осложнениям, именно поэтому так важно знать о функционировании оси ADAMTS-13/vWF в норме. В случае возникновения дополнительных факторов риска новорожденные должны находиться под пристальным контролем врачей неонатологов.

ВЫВОДЫ

1. В норме при физиологическом течении беременности система гемостаза матери претерпевает существенные изменения. У беременных женщин постепенно, начиная со II триместра гестации происходит повышение уровня vWF, что указывает на повышение провоспалительного статуса и снижение антигена ADAMTS-13, а также снижение отношения ADAMTS-13/vWF, что имеет статистически достоверные различия ($p < 0,01$).

2. Уровень vWF у плодов с физиологическим течением беременности выше, чем у взрослых, что статистически доказано ($p < 0,01$). Также у плодов имеется статистически значимое снижение отношения ADAMTS-13/vWF ($p < 0,01$).

3. У пациенток с развившейся поздней преэклампсией уровень vWF:Ag, ADAMTS-13:Ag и ось ADAMTS-13/vWF имеют статистически значимые различия, начиная уже с I триместра, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,05$).

4. Повышение vWF:Ag, снижение ADAMTS-13:Ag и нарушение оси ADAMTS-13/vWF могут быть использованы, как предикторы развития будущей преэклампсии, начиная с 11-13 недель гестации.

5. У плодов, рожденных от матерей с развившейся поздней преэклампсией, не было выявлено статистически достоверных различий в уровне антигена ADAMTS-13 и оси ADAMTS-13/vWF ($p > 0,05$), по сравнению с плодами, рожденными от матерей с физиологически протекающей беременностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для правильной трактовки, своевременной помощи и предотвращения осложнений беременности, необходимо знать особенности функционирования системы гемостаза в системе «мать-плод» при физиологическом течении беременности.

2. Определение показателей vWF и ADAMTS-13 и их отношения значительно повышает информативность при исследовании гемостаза во время беременности и позволяет сформировать группы риска, которые требуют повышенного внимания врачей.

3. Важно определять не только уровень vWF и ADAMTS-13, но также обращать внимание на ось ADAMTS-13/vWF, поскольку определение отношения является более информативным методом прогнозирования осложнений во время беременности.

4. Всем беременным дополнительно на первом скрининге необходимо определять показатели vWF, ADAMTS-13 и отношения ADAMTS-13/vWF с целью прогнозирования ПЭ и своевременного начала проведения профилактических действий.

5. Учитывая физиологическое снижение оси ADAMTS-13/vWF у плодов всем новорожденным при наличии дополнительных факторов риска необходимо повышенное внимание врачей неонатологов, для своевременного предупреждения осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ- артериальная гипертензия

аГУС -атипичный гемолитико-уремический синдром

АД – артериальное давление

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖДА – железодефицитная анемия

ИМТ – индекс массы тела

ИФА -иммуноферментный анализ

КТГ - кардиотокография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фактор фон Виллебранда

ADAMTS-13:Ac –активность ADAMTS-13

ADAMTS-13:Ag – антиген ADAMTS-13

ADAMTS-13:i – ингибитор ADAMTS-13

vWF - фактор фон Виллебранда

vWF:Ag – антиген фактора фон Виллебранда

UL-vWF – сверхкрупные молекулы фактора фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные trimestры гестации / К.Н. Григорьева, Н.Р. Гашимова, В.О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 221–230.
2. Муян, М. Клиническое значение определения ADAMTS13 как фактора высокого риска тромбоза у онкогинекологических больных : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» 14.01.12 «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Муян Мэн ; ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)». – Москва, 2020. – 124 с.
3. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis / E. Grandone, A. Vimercati, F. Sorrentino [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 142.
4. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. Burton, C. Redman, J. Roberts, A. Moffett // *BMJ*. – 2019.
5. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations / F. Fakhouri, L. Roumenina, F. Provot [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. – 2010. – Vol. 21. – № 5. – P. 859-867.
6. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia / P.L. Turecek, J.M. Johnsen, S.W. Pipe [et al.] // *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 575–583.
7. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение / К.Н. Григорьева, Н.Р. Гашимова, В.О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 127–137.

8. Furlan, M. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis / M. Furlan, R. Robles, B. Lämmle // *Blood*. – 1996. – T. 87. – № 10 – C.4223–4234.

9. Tsai, H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion / H.M. Tsai // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – № 10. – P. 4235–4244.

10. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura / X. Zheng, D. Chung, T.K. Takayama [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276. – № 44. – P. 41059–41063.

11. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor / J.T.B. Crawley, R. de Groot, Y. Xiang [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – № 12. – P. 3212–3221.

12. Expression of terminal alpha2-6-linked sialic acid on von Willebrand factor specifically enhances proteolysis by ADAMTS13 / R.T. McGrath, T.A.J. McKinnon, B. Byrne [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – № 13. – P. 2666–2673.

13. ADAMTS13: origins, applications, and prospects / W.E. Plautz, J.S. Raval, M.R. Dyer [et al.] // *Transfusion*. – 2018. – Vol. 58. – № 10. – P. 2453–2462.

14. Groot, R. The role of the ADAMTS13 cysteine-rich domain in VWF binding and proteolysis / R. Groot, D.A. Lane, J.T.B. Crawley // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – № 12. – P. 1968–1975.

15. South, K. A model for the conformational activation of the structurally quiescent metalloprotease ADAMTS13 by von Willebrand factor / K. South, M.O. Freitas, D.A. Lane // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293. – № 4. – P. 1149–1150.

16. Insights into 3D Structure of ADAMTS13: A Stepping Stone towards Novel Therapeutic Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura / B. Ercig, K. Wichapong, C.P.M. Reutelingsperger [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 118. – № 1. – P. 28–41.

17. Металлопротеиназы как биохимические маркеры патологии беременности / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – Т. 16. – № 1. – С. 38–47.
18. Sadler, J.E. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura / J.E. Sadler // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 1. – P. 11–18.
19. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura / J.L. Moake, C.K. Rudy, J.H. Troll [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1982. – Vol. 307. – № 23. – P. 1432–1435.
20. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells / W. Zhou, M. Inada, T.-P. Lee [et al.] // *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. – 2005. – Vol. 85. – № 6. – P. 780–788.
21. Human endothelial cells synthesize and release ADAMTS-13 / N. Turner, L. Nolasco, Z. Tao [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2006. – Vol. 4. – № 6. – P. 1396–1404.
22. Simvastatin increases ADAMTS13 expression in podocytes / Shen L., G. Lu, N. Dong, Z. Ma, C. Ruan // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 132. – № 1. – P. 94–99.
23. ADAMTS-13 is produced by glial cells and upregulated after spinal cord injury / R. Tauchi, S. Imagama, T. Ohgomori [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2012. – Vol. 517. – № 1. – P. 1–6.
24. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome / G.C.G. Hugenholtz, J. Adelmeijer, J.C.M. Meijers [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – № 2. – P. 752–761.
25. Relevance of ADAMTS13 to liver transplantation and surgery / S. Ko, H. Chisuwa, M. Matsumoto [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 7. – № 13. – P. 1772–1781.
26. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor / I.M. Rietveld, W.M. Lijfering,

S. le Cessie [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 99–109.

27. Von Willebrand factor and its propeptide: the influence of secretion and clearance on protein levels and the risk of venous thrombosis / A.Y. Nossent, V. VAN Marion, N.H. VAN Tilburg [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* – 2006. – Vol. 4. – № 12. – P. 2556–2562.

28. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 588–599.

29. Springer, T.A. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream / T.A. Springer // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – № 9. – P. 1412–1425.

30. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor / Y.-F. Zhou, E.T. Eng, J. Zhu [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – № 2. – P. 449–458.

31. Full-length von Willebrand factor (vWF) cDNA encodes a highly repetitive protein considerably larger than the mature vWF subunit / C.L. Verweij, P.J. Diergaarde, M. Hart, H. Pannekoek // *The EMBO journal.* – 1986. – Vol. 5. – № 8. – P. 1839–1847.

32. Sadler, J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor / Sadler J.E. // *Annual Review of Biochemistry.* – 1998. – Vol. 67. – P. 395–424.

33. Isolation of the von Willebrand factor domain interacting with platelet glycoprotein Ib, heparin, and collagen and characterization of its three distinct functional sites / H. Mohri, A. Yoshioka, T.S. Zimmerman, Z.M. Ruggeri // *J Biol Chem.* – 1989. – Vol. 264. – № 29. – P. 17361–7.

34. Localization of binding sites within human von Willebrand factor for monomeric type III collagen / G.J. Roth, K. Titani, L.W. Hoyer, M.J. Hickey // *Biochemistry.* – 1986. – Vol. 25. – № 26. – P. 8357–8361.

35. Mechanisms and consequences of agonist-induced talin recruitment to platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ / N. Watanabe, L. Bodin, M. Pandey [et al.] // *The Journal of Cell Biology.* – 2008. – Vol. 181. – № 7. – P. 1211–1222.

36. Randi, A.M. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation / A.M. Randi, K.E. Smith, G. Castaman // *Blood.* – 2018. – Vol. 132. – № 2. – P. 132–140.

37. Tsai, H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency / Tsai H.M. // Hematology/oncology clinics of North America. – 2007. – Vol. 21. – № 4. – P. 609-632.

38. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes / M. Scully, M. Thomas, M. Underwood [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124. – № 2. – P. 211-219.

39. Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study / B. Ferrari, A. Maino, L. Lotta // Orphanet journal of rare diseases. – 2014. – Vol. 9.

40. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome / J.A. Kremer Hovinga, S.R. Heeb, M.Skowronska, M. Schaller // Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. – 2018. – Vol. 16. – № 4. – P. 618-629.

41. Клиническое значение определения ADAMTS-13, его ингибитора и фактора фон Виллебранда в акушерско-гинекологической практике / В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, К.Н. Григорьева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С.93–106.

42. Reassessment of von Willebrand factor (VWF), VWF propeptide, factor VIII:C and plasminogen activator inhibitors 1 and 2 during normal pregnancy / P. Sié, C. Caron, J. Azam [et al.] // British journal of haematology. – 2003. – Vol. 121. – № 6. – P. 897-903

43. Kremer Hovinga, J.A. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura / J.A. Kremer Hovinga, J.N. George // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1653-1662.

44. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura / F. Alwan, C. Vendramin, R. Liesner [et al.] // Blood – 2019. – Т. 133 – № 15. – P. 1644-1651.

45. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017 / H.A. van Dorland, M.M. Taleghani, K. Sakai [et al.] // Haematologica. – 2019. – Vol. 104. – № 10. – P. 2107-2115.

46. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura / E. Tarasco, L. Bütikofer, K.D. Friedman [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 25. – P. 3563-3575.

47. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura / A. Borogovac, J.A. Reese, S. Gupta, J.N. George // *Blood advances*. – 2022. – Vol. 6. – № 3. – P. 750-759.

48. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura / M. Scully, P. Knöbl, K. Kentouche [et al.] // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – № 19. – P. 2055-2063.

49. ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating postischemic hypoperfusion / M. Fujioka, K. Hayakawa, K. Mishima [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – № 8. – P. 1650-1653.

50. Müller-Deile J. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy / J. Müller-Deile, M. Schiffer // *Journal of pregnancy*. – 2011. – Vol. 2011.

51. Клиническое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, ее ингибитора и фактора фон Виллебранда при патологических состояниях в неонатальном периоде / В.О. Бицадзе, К.Н. Григорьева, И. Илалами [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С.74–80.

52. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) / T. Ohira, M. Cushman, M.Y. Tsai [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2007. – Vol. 5. – № 7. – P. 1455–1461.

53. ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease: A Study of 1.5 Million Blood Donors / S.K. Vasan, K. Rostgaard, A. Majeed [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – № 15. – P.1449–1457.

54. Dentali, F. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature / F. Dentali, A.P. Sironi, W. Ageno [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2012. – Vol. 38. – № 5. – P. 535–548.

55. Ward, S.E. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis / S.E. Ward, J.M. O'Sullivan, J.S. O'Donnell // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – № 25. – P. 2864–2874.

56. Association of ABO blood groups with von Willebrand factor, factor VIII and ADAMTS-13 in patients with lung cancer / X. Liu, X. Chen, J. Yang, R. Guo // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 14. – № 3. – P. 3787–3794.

57. The association between thromboembolic complications and blood group in patients with atrial fibrillation / J.M. Blustin, R.D. McBane, M. Mazur [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2015. – Vol. 90. – № 2. – P. 216–223.

58. Association between ABO blood groups and preeclampsia / H.F. Cordero-Franco, A.M. Salinas-Martínez, L.A.Garza-de Hoyos [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2023. – Vol. 40. – № 1. – P. 2209640.

59. Associations of exposure to fine particulate matter during pregnancy with maternal blood glucose levels and gestational diabetes mellitus: Potential effect modification by ABO blood group / J. Kang, J. Liao, S. Xu [et al.] // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2020. – Vol. 198. – P. 110673.

60. ABO blood group as a biomarker of preeclampsia among antenatal clinic attendees in Nigeria / H.C. Okoye, C.C. Efobi, A.O. Ugwu [et al.] // *Niger J Clin Pract*. – 2020. – Vol. 23. – № 5. – P. 729-733.

61. Blood Type and Outcomes in Pregnant Women with Placenta Previa / D. Fan, J. Rao, H. Zhang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 4725064.

62. Blood type association with bleeding outcomes at delivery in a large multi-center study / N.A. Bade, J.M. Kazma, R.L. Amdur [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50. – № 2. – P. 439–445.

63. Blood Type Associated with the Risk of COVID-19 Infection in Pregnant Women / R. Sevilla-Montoya, A.C. Helguera-Repetto, I.E. Monroy-Muñoz [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13. – № 7. – P. 1338.

64. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes /

P. Clark, I.D. Walker, L. Govan [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 140. – № 2. – P. 236–240.

65. The association between ABO blood group and obstetric hemorrhage / L. Drukker, N. Srebnik, D. Elstein [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 42. – № 3. – P. 340–345.

66. Blood group O: A novel risk factor for increased postpartum blood loss? / M.K. Kahr, D. Franke, R. Brun [et al.] // *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. e207–e212.

67. Mahasub, N. Relationship between ABO blood groups and preeclampsia / N. Mahasub, D. Boriboonhirunsarn // *Hypertension in Pregnancy*. – 2020. – Vol. 39. – № 3. – P. 348–353.

68. Maternal ABO Blood Type and Factors Associated With Preeclampsia Subtype / A. Burgess, T.S. Johnson, A. Simanek [et al.] // *Biological Research for Nursing*. – 2019. – Vol. 21. – № 3. – P. 264–271.

69. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia / A. Molvarec, J. Rigó, T. Bőze [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol. 101. – № 2. – P. 305–311.

70. HELLP Syndrome, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura or Both: Appraising the Complex Association and Proposing a Stepwise Practical Plan for Differential Diagnosis / M.K. Ramadan, D.A. Badr, M. Hubeish [et al.] // *Journal of Hematology*. – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 32–37.

71. Severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy: A guide for the consulting hematologist / J. Perez Botero, J.A. Reese, J.N. George, J.J. McIntosh // *American journal of hematology*. – 2021. – Vol. 96. – № 12. – P. 1655-1665.

72. Chen Y. Association of placenta-derived extracellular vesicles with pre-eclampsia and associated hypercoagulability: a clinical observational study / Y. Chen, P. Huang, C. Han [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2021. – Vol. 128. – № 6. – P. 1037–1046.

73. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy / D.N. Drury-Stewart, K.W. Lannert, D.W. Chung [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 11. – P. e112935.

74. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome / Y. Yoshida, M. Matsumoto, H. Yagi [et al.] // *Blood Advances*. – 2017. – Vol. 1. – № 20. – P. 1628–1631.

75. Tkachenko, O. Hormones and hemodynamics in pregnancy / O. Tkachenko, D. Shchekochikhin, R.W. Schrier // *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 12. – № 2. – P. e14098.

76. Vricella, L.K. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy / L.K. Vricella // *The American Journal of Clinical Nutrition* – 2017. – Vol. 106. – № 6. – P. 1620S-1625S.

77. Николаевич, С.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения / С.А. Николаевич, И.И. Владимировна, Т.Е. Владимировна // *Акушерство, гинекология и репродукция* – 2019. – Т. 13. – № 1. – P. 70–78.

78. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, А.Н. Стрижаков, Ф.А. Червенак. - Москва: МИА, 2019. – 672 с. – ISBN 978-5-604008-9-2. – Текст : непосредственный¹.

79. Chen, J. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia / J. Chen, R.A. Khalil // *Progress in molecular biology and translational science* – 2017. – Vol. 148. – P. 87-165.

80. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 135. – № 6. – P. 1492-1495.

81. Михайлова, В.А. Фенотипические и функциональные характеристики лейкоцитов периферической крови и их микрочастиц при преэклампсии : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михайлова Валентина Анатольевна; ФГБНУ "НИИ

акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта". – Москва, 2015. – 190 с.

82. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski, A. Fijałkowska // *Prz Menopauzalny*. – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 99–109.

83. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G.J. Burton, C.W. Redman, J.M. Roberts, A. Moffett // *BMJ*. – 2019. – Vol. 366. – P. 12381.

84. Early ADAMTS13 testing associates with pre-eclampsia occurrence in antiphospholipid syndrome / V. Bitsadze, S. Bouvier, J. Khizroeva [et al.] // *Thrombosis research* – 2021. – Vol. 203. – P. 101–109.

85. Paauw, N.D. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia / N.D. Paauw, A.T. Lely // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 1065. – P. 3455–470.

86. Consider Preeclampsia as a First Cardiovascular Event / H.E.C. Muijsers, N. Roeleveld, O.W.H. van der Heijden, A.H.E.M. Maas // *Current Cardiovascular Risk Reports*. – 2019. – Vol. 13. – № 7. – P. 21.

87. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health / L.M. Amaral, M.W. Cunningham, D.C. Cornelius, B. LaMarca // *Vascular Health and Risk Management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 403–415.

88. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / L. Brouwers, A.J. van der Meiden-van Roest, C. Savelkoul [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2018. – Vol. 125. – № 13. – P. 1642–1654.

89. Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia / L. Benschop, J.J. Duvekot, J. Versmissen [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – № 3. – P. 491–498.

90. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction / L. Youssef, J. Miranda, C. Paules [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 222. – № 1. – P. 79.e1–79.e9.

91. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress / L.C. Sánchez-Aranguren, C.E. Prada, C.E. Riaño-Medina, M. Lopez // *Frontiers in Physiology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 372.
92. Oxidative stress in placental pathology / M.H. Schoots, S.J. Gordijn, S.A. Scherjon [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Vol. 69. – P. 153–161.
93. Aref, S. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia / S. Aref, H. Goda // *Hematology*. – 2013. – Vol. 18. – № 4. – P. 237–241.
94. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology / A. Stepanian, M. Cohen-Moatti, T. Sanglier [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2011. – Vol. 31. – № 7. – P. 1703–1709.
95. Expression of ADAMTS13 in Normal and Abnormal Placentae and Its Potential Role in Angiogenesis and Placenta Development / J. Xiao, Y. Feng, X. Li [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2017. – Vol. 37. – № 9. – P. 1748–1756.
96. Endotheliopathy Is Induced by Plasma from Critically Ill Patients and Associated with Organ Failure in Severe COVID-19 / A. Rauch, A. Dupont, J. Goutay [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – № 19. – P. 1881-1884.
97. Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications? / P. Castro, M. Palomo, A.B. Moreno-Castaño [et al.] // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 2022. – Vol. 36. – № 3. – P. 547-560.
98. Distinctive Biomarker Features in the Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes / S. Fernandez, A.B. Moreno-Castaño, M. Palomo [et al.] // *Shock*. – 2022. – Vol. 57. – № 1. – P. 95-105.
99. Vascular Endothelial Damage in the Pathogenesis of Organ Injury in Severe COVID-19 / A. Dupont, A. Rauch, S. Staessens [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 41. – № 5. – P. 1760–1773.
100. Conde-Agudelo, A. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo R. Romero // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226. – № 1. – P. 68- 89.e3.

101. Giorgione, V. SARS-CoV-2 related myocardial injury might explain the predisposition to preeclampsia with maternal SARS-CoV-2 infection / V. Giorgione, B. Thilaganathan // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 226. – № 2. – P. 279-280.

102. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality / J. Lai, R. Romero, A.L. Tarca // American journal of obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 225. – № 6. – P. 689-693.

103. Abbas, A.M. COVID-19 and maternal pre-eclampsia: A synopsis / A.M. Abbas, O.A. Ahmed, A.S. Shaltout // Scandinavian journal of immunology. – 2020. – Vol. 92. – № 3. – P. e12918.

104. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study / A.T. Papageorghiou, P. Deruelle, R.B. Gunier [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 225. – № 3. – P. e1-289.e17.

105. Popovski, N. Biomarkers for Early Detection of Hypertensive Disorders in Pregnancy: Current Applications and Future Directions- The Role of Extracellular Matrix / N. Popovski, A. Nikolov // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. – 2019. – Vol. 16. – № 2. – P. 1–3.

106. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis / N. Liu, Y.N. Guo, L.K. Gong, B.S. Wang // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. – 2020. – Vol. 9. – P. 100119.

107. Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS-13/VWF у больных тяжелой формой COVID-19 / В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Ж.К. Гри [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 228–243.

108. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2 / A. Huisman, R. Beun, M. Sikma [et al.] // International journal of laboratory hematology. – 2020. – Vol. 42. – № 5. – P. e211-e212.

109. Role of von Willebrand Factor and ADAMTS-13 in the Pathogenesis of Thrombi in SARS-CoV-2 Infection: Time to Rethink / N. Morici, M. Bottiroli, R. Fumagalli [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 120. – № 9. – P. 339-1342.

110. Contribution of the von Willebrand factor/ADAMTS13 imbalance to COVID-19 coagulopathy / R. Seth, T.A.J. McKinnon, X.F. Zhang // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* – 2022. – Vol. 322. – № 1. – P. 87-93.

111. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis / T.C. Nguyen, A. Liu, L. Liu [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92. – № 1.

112. ADAMTS13 activity in sickle cell disease / J.J. Schnog, J.A. Kremer Hovinga, S. Krieg [et al.] // *American journal of hematology*. – 2006. – Vol. 81. – № 7. – P. 492-498.

113. Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13 (von Willebrand factor cleaving protease) / P.M. Mannucci, M. Karimi, A. Mosalaei [et al.] // *Haematologica*. – 2003. – Vol. 88. – № 4. – P. 454-458.

114. Maturation of the hemostatic system during childhood / M. Andrew, P. Vegh, M. Johnston [et al.] // *Blood*. – 1992. – Vol. 80. – № 8. – P. 1998-2005.

115. Chalmers, E.A. Neonatal thrombosis / E.A. Chalmers // *Journal of clinical pathology* – 2000. – Vol. 53. – № 6. – P. 419-423.

116. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates / T. Strauss, N.Elisha, B. Ravid [et al.] // *Blood cells, molecules & diseases*. – 2017. – Vol. 67. – P. 14-17.

117. VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in premature infants / L. Hellström-Westas, D. Ley, A.C. Berg [et al.] // *Acta paediatrica*. – 2005. – Vol. 94. – № 2. – P. 205-210.

118. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura / M.J. Weinstein, R. Blanchard, J.L. Moake [et al.] // *British journal of haematology*. – 1989. – Vol. 72. – № 1. – P. 68-72.

119. The Proportions of Low- and Intermediate-Molecular-Weight von Willebrand Factor Multimers Are Different in Neonates and Infants Compared to Adults / N. Letunica, S. Van Den Helm, R. Barton [et al.] // *Thrombosis and haemostasis* – 2022. – Vol. 122. – № 7. – P. 1239-1242.

120. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis / H.B. Feys, M.T. Canciani, F. Peyvandi [et al.] // *British journal of haematology* – 2007. – Т. 138. – № 4. – P. 534-40.

121. Kavakli, K. Plasma levels of the von Willebrand factor-cleaving protease in physiological and pathological conditions in children / K. Kavakli, M.T.Canciani, P.M. Mannucci // *Pediatric hematology and oncology* – 2002. – Т. 19 – № 7. – P. 467-73.

122. Tsai H.M. Ultralarge von Willebrand factor multimers and normal ADAMTS13 activity in the umbilical cord blood / H.M. Tsai, R. Sarode, K.A. Downes // *Thrombosis research*. – 2002. – Vol. 108. – № 2–3. – P. 121-5.

123. The activity of the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS-13 in newborn infants / M. Schmugge, M.S. Dunn, K.S. Amankwah [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2004. – Vol. 2. – № 2. – P. 228-33.

124. Role of reduced ADAMTS13 in arterial ischemic stroke: a pediatric cohort study / M.Lambers, N.A. Goldenberg, G. Kenet [et al.]// *Annals of neurology*. – 2013. – Vol. 73. – № 1. – P. 58-64.

125. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине / М.А. Мингалимов, К.Н. Григорьева, М.В. Третьякова [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С.56–68.

126. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura / X.L. Zheng, S.K. Vesely, S.R. Cataland [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2020. – Vol. 18. – № 10. – P. 2486-2495.

127. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report / A. Cuker, S.R. Cataland, P. Coppo [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – № 14. – P. 1855-1861.

128. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women / A. Sánchez-Luceros, C.E. Farías, M.M. Amaral [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2004. – Vol. 92. – № 6 – P.1320–1326.

129. Favalaro, E.J. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis / E.J. Favalaro, B.M. Henry, G. Lippi // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2021. – Vol. 47. – № 4. – P. 400–418.

130. Imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis is rather a biomarker of strong inflammation and endothelial damage than a cause of thrombotic process in critically ill COVID-19 patients / B.S. Joly, M.Darmon, C. Dekimpe [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2021. – Vol. 19. – № 9. – P. 2193–2198.

131. Egan, K. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact / K. Egan, B. Kevane, F. Ní Áinle // *Biochemical Society Transactions*. – 2015. – Vol. 43. – № 4. – P. 696–701.

132. Gris J.-C. The role of haemostasis in placenta-mediated complications / J.-C. Gris, S. Bouvier, É. Cochery-Nouvellon [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2019. – Vol. 181. – P. S10–S14.

133. Преэклампсия и вопросы венозной тромбоземболии / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С.306–316.

134. Sultan, A.A. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study / A.A. Sultan, J. West, M.J. Grainge [et al.] // *BMJ*. – 2016. – Vol. 355. – P. i6253.

135. Osol, G. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy /G. Osol, L.G. Moore // *Microcirculation*. – 2014. – Vol. 21. – № 1. – P. 38–47.

136. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B.W.Mol, C.J.M. de Groot // *Early Human Development*. – 2016. – Vol. 102. – P. 47–50.

137. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia / F.R. Helmo, A.M.M. Lopes, A.C.D.M.Carneiro [et al.] // *Pathology, Research and Practice*. – 2018. – Vol. 214. – № 1. – P. 7–14.

138. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E.Lemoine, J.P. Granger, S.A. Karumanchi // *Circulation Research* – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1094–1112.

139. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice / L.A. Magee, M.A.Brown, D.R. Hall [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2022. – Vol. 27. – P. 148–169.

140. Association of Preeclampsia With Incident Stroke in Later Life Among Women in the Framingham Heart Study / A. de Havenon, A.Delic, E. Stulberg [et al.] // *JAMA network open*. – 2021. – Vol. 4. – № 4. – P. e215077.

141. Иммунотромбоз у онкологических больных: вклад внеклеточных ловушек нейтрофилов, ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда / Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, А.Г.Солопова [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т.16. – № 6. – С.648–663.

142. Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией / А.Д. Макацария, Е.В. Слуханчук, К.Н.Григорьева [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 335–350.

143. Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19 / Н.Р. Гашимова, К.Н. Григорьева, В.О.Бицадзе [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 8–17.

144. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study / C. Yue, J. Su, X. Fan [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – P. 225.

145. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13 / I.Mackie, I. Mancini, J. Muia [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2020. – Vol. 42. – № 6. – P. 685–696.

146. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy / X. Chen, X. Cheng, S. Zhang, D.Wu // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 772.

147. Impact of diabetes, obesity and hypertension on preterm birth: Population-based study / H. Berger, N. Melamed, B.M.Davis [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – № 3. – P.e0228743.

148. Chen, J. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 / J. Chen, D.W. Chung // *Blood*. – 2018. – Vol. 132. – № 2. – P. 141–147.

149. Denorme, F. von Willebrand Factor and Platelet Glycoprotein Ib: A Thromboinflammatory Axis in Stroke / F. Denorme, K.Vanhoorelbeke, S.F. De Meyer // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2884.

150. South, K. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo / K. South, D.A. Lane // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 6.

151. Castaman, G. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease / G. Castaman, P.D. James // *European journal of haematology*. – 2019. – Vol. 103. – № 2. – P. 73–79.

152. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease / R. Hunt, C.M. Hoffman, S. Emani [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2017. – Vol. 15. – № 12. – P. 2306–2316.