

ИСТОРИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПАРАДИГМЫ ЭКЛАМПСИИ/ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. Барнаул

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

⁴Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева, г. Санкт-Петербург

Щеклеина К.В.¹, Терехина В.Ю.², Кобчикова А.В.^{3,4}

Эклампсия/преэклампсия продолжает оставаться до конца не распознанным, патологическим состоянием гестации, определяющим показатели перинатальной/материнской заболеваемости/смертности, занимая до настоящего времени 3 место в их структуре. В настоящем обзоре рассматриваются основные исторические шаги эволюции в понимании эклампсии/преэклампсии – «странной» болезни человечества, связанной с репродукцией. Представлены этапы описания, определения и понимания «болезни теорий». Основное внимание уделяется имеющейся в свободном доступе информации о роли биологических маркеров и балансе модуляторов гемостатических реакций, специфичных для данной патологии. Определение роли биологически активных факторов в патогенезе развития преэклампсии может способствовать не только углублению знаний о патогенезе данной патологии, но и предполагает поиск лекарственных препаратов, обладающих возможностью таргетного воздействия на специфичные маркеры ПЭ.

Ключевые слова: эклампсия, преэклампсия, биологические маркеры, тканевой фактор.

Eclampsia/preeclampsia continues to be not completely recognized, pathological condition of gestation determining perinatal/maternal morbidity/mortality, occupying the 3rd place in their structure up to the present time. This review examines the major historical steps of evolution in understanding eclampsia/preeclampsia: the “strange” disease of humanity associated with reproduction. The stages of description, definition, and understanding of the “disease of theories” are presented. The focus is on freely available information on the role of biological markers and the balance of modulators of hemostatic reactions specific to this pathology. Determination of the role of biologically active factors in the pathogenesis of the development of preeclampsia can contribute not only to the deepening of knowledge about the pathogenesis of this pathology, but also involves the search for drugs that have the ability to target specific PE markers.

Keywords: eclampsia, preeclampsia, biological markers, tissue factor.

Эклампсия (вместе с эпилепсией) была первой болезнью, описанной с момента появления письменности у человечества более 5000 лет назад [1]. Термин преэклампсия (ПЭ) появился в 20 веке, когда в 1916 г. Р. Zweifel описал ПЭ как «болезнь теорий», симптомы которой связаны с беременностью [2]. До настоящего времени единственным методом лечения ПЭ является извлечение плода и, определенно, плаценты [3]. В настоящем обзоре мы предлагаем рассмотреть основные этапы эволюции в понимании патогенеза эклампсии/ПЭ и, возможно, ее прогнозирования.

Эклампсия – «историческая» болезнь (более 5000 лет назад)

Эклампсия – настолько запоминающееся состояние, что элементы ее описания сохранились со времен существования письменности (3000 г. до н.э.) со всех частей света: Индия (Veda/Sushruta), Китай (Wang Dui Me), Африка (египетские папирусы), Евро-

па (Hippocrates/Galen). Эклампсия пугала наших предков: выраженные мышечные сокращения и судороги, сильное беспокойство, необычные движения головы и глаз, изменение формы рта, потеря сознания и полная амнезия после случая – расценивались во всех цивилизациях как попытки вторжения злого духа/дьявола.

Эклампсия чаще преследовала первобеременных, очень молодых (по современным меркам, подростков) женщин, с риском смерти матери примерно в трети случаев. В конце 17-го века Mauriceau (1694) заметил, что развитию эклампсии более подвержены первобеременные женщины, в отличие от многорожавших. «Самая древняя человеческая мать», когда-либо находимая палеантропологами – похороненная беременная 20-летняя женщина, умершая, возможно, от эклампсии в сроке гестации 32 недели, датирована 28000 годом до н.э. [4]. В середине 18-го века Bossier de Sauvage (1739) предложил термин «эклампсия», отдифференцировав его от эпилепсии [5].

Появление понятий «токсемия» и «пре-эклампсия». Открытие протеинурии (1840–1843 гг.)

Эра фаталистического представления об эклампсии как о внезапном и непрогнозируемом осложнении беременности закончилась в середине XIX-го века открытием протеинурии. Француз Pierre Rayer в 1840 г. описал наличие протеинурии у женщин с эклампсией [6]. Позже, в 1843 г., британский врач J.C.W. Lever опубликовал работу, где предположил возможность прогнозирования судорожного синдрома по наличию у беременной протеинурии и ее купирования после родоразрешения, тем самым отделив понятие «эклампсия» от болезни почек [7]. Учитывая, что у 2/3 женщин с протеинурией требовалось наличие дополнительных клинических факторов для развития судорог, появились термин «токсемия» и концепция «пре-эклампсии». Ирландский врач R. Johns в 1843 г. описал ряд симптомов у женщин с протеинурией, которые приводили к развитию эклампсии [8]. Интересно отметить, что эти симптомы встречаются во всех современных учебниках для акушеров-гинекологов: головная боль, временные нарушения зрения, интенсивная боль в эпигастрии [9].

Открытие гипертензии (1897–1903 гг.)

После открытия в 1896 г. молодым итальянским врачом Riva Rossi возможности измерения кровяного давления с помощью надувной нарукавной манжеты, метод прочно вошел в клиническую врачебную практику. Впервые документально зафиксировал гипертензию при эклампсии в 1897 г. N. Vaquez во Франции [10], что в 1903 г. подтвердили исследователи Cook и Briggs в США [11]. Пришло понимание того, что эклампсия является всего лишь вершиной айсберга: около 10% всех беременностей осложняются обратимыми гипертензивными расстройствами, из которых 3% развиваются по сценарию преэклампсии (протеинурии), и, в конечном итоге, без медицинского вмешательства 1% таких беременностей заканчивается эклампсией.

XX век ознаменовался многочисленными всесторонними исследованиями эпидемиологии и патогенеза гипертензивных расстройств во время беременности и написанием большого числа фундаментальных научных трудов о преэклампсии/эклампсии под общим девизом: ПЭ – болезнь первобеременных женщин [12].

Концепция «двойной волны» инвазии цитотрофобласта и ее неполноценность при ПЭ (1970 г.)

В начале 70-х годов XX века I.A. Brosens описал, что инвазия цитотрофобласта у человека, в отличие от других млекопитающих, происхо-

дит в значительно более глубокие слои и затрагивает миометральный сегмент спиральных артерий [13]. Многоступенчатый процесс инвазии цитотрофобласта продолжается до 14–16 недель гестации, в отличие от других млекопитающих, у которых процесс инвазии заканчивается в течение двух недель с момента имплантации. В 2008 г. I.A. Brosens и R. Pijnenborg предложили концепцию «двойной волны» [14], при этом указав, что у женщин с ПЭ нарушается процесс второй волны инвазии трофобласта, и как результат – недостаточная глубина внедрения в слои миометрия. Данное открытие позволило разобраться в 2 фактах: во-первых, почему эклампсия/ПЭ сутобо человеческая болезнь, а во-вторых, появилось логичное объяснение наличия гипертензии. Как известно, адекватный приток материнской крови к плаценте зависит от двух факторов: числа спиральных артерий, сообщающихся с интервиллезным пространством, и глубины инвазии цитотрофобласта. Патологическая плацентация характеризуется большим числом спиральных артерий, но отсутствием или недостаточностью их гестационной трансформации. Показано, что у пациенток с ПЭ определяется увеличение числа спиральных артерий с нарушением или отсутствием их гестационного ремоделирования и патологическое отложение фибрина. Преимущественно патологический процесс локализуется в миометральных сегментах спиральных артерий [15]. Таким образом, повышенное кровяное давление у матери может быть компенсаторным механизмом для обеспечения доставки необходимого количества питательных веществ эмбриону/плоду через дефектно внедренную плаценту.

«Отцовский вклад» в развитие ПЭ, или иммунологическая теория (1970–1990-е гг.)

В 1970 г. D. Ikedife из Нигерии провел эпидемиологическое исследование эклампсии и сделал выводы, что ПЭ/эклампсией часто страдали повторнобеременные женщины и, что еще более важно, 2/3 этих пациенток сменили партнеров. Такая же пропорция (2/3) смены партнеров среди женщин с эклампсией была описана несколько позже P.Y. Robillard в Гуадалупе [16]. Представленные наблюдения бросили вызов догме: ПЭ – болезнь только первобеременных женщин, и сподвигли исследователей на изучение связи ПЭ и иммунологии. Некоторые главные достижения иммунологии в репродуктологии суммированы в таблице 1.

Эндотелиальная дисфункция – основное звено патогенеза преэклампсии/ эклампсии (1980-е гг.)

За это десятилетие было показано, что гипертензия и полисистемность поражения ор-

ганов при ПЭ объединены одним фактором – дисфункцией эндотелия. Специализированные эндотелиальные клетки в почках (гломерулоэндотелиоциты), клетки Купфера в печени (при HELLP-синдроме) и эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера (экламптические судороги) при развитии ПЭ становятся точками-мишенями, определяя клинические варианты течения ПЭ. Выводы о системной дисфункции эндотелиальных клеток увековечили имена Джеймса Робертса, Роберта Тейлора, Кристофера Редмана и других в истории понимания патогенеза ПЭ [18]. Обозначенная проблема дисфункции эндотелия привела исследователей к пониманию ПЭ (по крайней мере, ПЭ с ранним началом и задержкой роста плода) как двухэтапной болезни [19]. Был сделан вывод, что нарушение инвазии трофобласта во время первых беременностей не имеет никакого отношения к ПЭ с более поздним началом при дисфункции эндотелиальных клеток [20].

Выделение плацентарной (ранней) и материнской (поздней) ПЭ (конец 1990-х)

Концепция различных фенотипов ПЭ, возникшая в конце XX века [21], получила свое даль-

нейшее развитие в 2013 г. в работе J.M. Roberts [22]. Ранняя плацентарная ПЭ (<34 недели) и поздняя материнская ПЭ (≥34 недели) имеют совершенно разные исходы по уровню неонатальной заболеваемости и смертности, а также по уровню числа случаев развития задержки роста плода (ЗРП) [23]. ПЭ с ранним началом, в отличие от поздней, обычно сопровождается ишемическими нарушениями в плаценте за счет нарушенной инвазии цитотрофобласта и формированием ЗРП. Поздняя же ассоциируется с низкоградиентным хроническим воспалением, более высоким индексом массы тела беременной женщины и инсулинорезистентностью. Эти различия между фенотипами ПЭ позволили сделать важный эпидемиологический вывод о преобладании (до 90%) в развитых странах позднего фенотипа ПЭ, в отличие от развивающихся стран, где доля ранней ПЭ достигает 30% [24]. Другими словами, относительно высокий уровень плацентарной ПЭ в развивающихся странах представляет огромную эпидемиологическую проблему относительно материнской и неонатальной заболеваемости и смертности.

Таблица 1

Наиболее важные достижения иммунологии в исследовании ПЭ [17]

Год открытия	Суть открытия
1990-е	Отсутствие HLA-G при ПЭ
1990-е	Роль цитокинов (парадигма Th1/Th2)
1998	Иммунологическая роль семенной жидкости (TGF b)
2000-2004	Основная роль NK клеток (имплантация и ангиогенез)
2006	Нарушение регуляции ангиогенных факторов активацией системы комплемента
2007	Влияние гипергликозилированного HCG на глубину инвазии трофобласта
2008	Иммунологическая анималистическая модель ПЭ
2010-е	Основная роль клеток T Reg

Высокоспецифичные маркеры ранней и поздней ПЭ (конец XX – начало XXI века)

Принимая во внимание факт различных патогенетических механизмов развития плацентарной и материнской ПЭ, а также понимание и принятие «двухволновой концепции» инвазии цитотрофобласта, взгляд современных исследований направлен на изучение биологических маркеров и их взаимодействия на этапе становления плаценты, включая исследование стероидных гормонов, факторов роста (VEGF, PlGF), цитокинов (IL6, IL10, IL11, ФНО-α), молекул адгезии (L-селектин и Е-кадгерин), матриксных металлопротеиназ (MMPs) и модуляторов системы гемостаза (тромбин, TF, PAI-1 и t-PA). Схематично можно выделить 3 неоднозначных вектора поиска решений:

1. Специфического маркера развития ПЭ не существует.

В своем обзоре J. Roberts (2013) пришел к выводу, что специфического маркера в плазме крови беременной как на доклинической стадии, так и при реализации ПЭ/эклампсии не существует, и привел обоснованные аргументы [25].

2. Существует множество биологических маркеров развития ПЭ.

Огромный шаг вперед в понимании патогенеза ПЭ был сделан группой исследователей, которые в 2004 г. опубликовали работу о роли дисбаланса ангиогенных факторов, таких как плацентарный фактор роста (PlGF, от англ. placental growth factor), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF от англ. vascular endothelial

growth factor), и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase) [26]. Как известно, повышенный синтез растворимой sFlt-1 приводит к патологическому связыванию VEGF и PlGF. В результате белки не способны выполнять ангиогенную функцию и поддерживать эндотелиальный гемостаз, определяя состояние тяжелой преэклампсии. При беременностях, осложненных ПЭ, уровень PlGF в сыворотке достоверно снижен, а отклонения показателей MOM (multiple of median, кратное медианы) от нормальных более значимы на раннем, чем на позднем сроке гестации, вследствие чего результативность определения уровня PlGF в сыворотке выше для ранней ПЭ, чем для поздней [27].

Группой авторов из Италии (2017) *in vitro* была исследована экспрессия гена и цитокинового медиатора воспаления (HMGB1) и белка RAGE плацентами у женщин с ПЭ по сравнению с плацентами при физиологическом течении беременности. Показано, что у пациенток с ПЭ ось HMGB1/RAGE в плаценте человека смещена в сторону воспалительного ответа и сопровождается повышенной экспрессией IL-6 и TNF- α [28].

Несколько позже (2019) найден еще один чувствительный маркер ПЭ, молекула инозитола фосфогликана Р-тип (IPG-P), который обнаруживается в моче пациенток за 2–4 недели до клинического начала ПЭ и может быть использован как скрининг-тест на ПЭ [29].

3. Модуляторы системы гемостаза – дополнительные маркеры развития ПЭ.

Период беременности связан со значительным прокоагулянтным сдвигом баланса системы гемостаза. Физиологические изменения коагуляционных свойств крови во время беременности являются адаптивными механизмами, направленными на предотвращение кровотечения во время имплантации цитотрофобласта, обеспечение ламинарного тока крови в межворсинчатом пространстве, а также на предотвращение массивного кровотечения во время родов. Патологический сдвиг гемостатического баланса определяет не только риск развития тромботических событий во время беременности, но и может стать причиной нарушения перфузии на уровне плаценты [30]. Изменения в гемостатической системе материнского кровообращения в первую очередь касаются активации тромбоцитов и факторов коагуляции. Ключевая роль в их инициации принадлежит повышенному образованию тромбина. Увеличение тромбинообразования может быть связано с кровоизлиянием в децидуальную оболочку с последующим образованием ретроплацентарной гематомы; с внутриамниотической инфекцией, которая может привести к дециду-

альному кровотечению и усилению системного воспалительного ответа матери. Последний, в свою очередь, может стимулировать синтез и высвобождение тканевого фактора моноцитами. Тканевой фактор (TF от англ. tissue factor), также называемый фактором III, представляет собой трансмембранный гликопротеин, является неотъемлемой частью клеточных стенок в различных тканях и вырабатывается при нарушении целостности клеточной стенки. TF может быть обнаружен на поверхности активированных эндотелиальных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов [31]. Отдельные органы экспрессируют разное количество TF. Наибольшая экспрессия встречается в мозге (астроцитах), плаценте (клетках трофобласта) и легких (альвеолах) [32].

Тканевой фактор является ключевым продуктом свертывания крови во всех тканях; высокий уровень экспрессии TF в плаценте обеспечивает дополнительную гемостатическую защиту в период гестации и родов [33]. Определено, что гиперэкспрессия TF с последующим сдвигом гемостатического равновесия в сторону гиперкоагуляции наблюдается у беременных при реализации ПЭ [34]. Кроме того, при связывании TF с фактором VII на поверхности клеток реализуется целый ряд биологических эффектов, таких как синтез цитокинов, молекул адгезии и факторов роста. Данные продукты играют ключевую роль в патогенетическом механизме развития ПЭ, а именно процессе воспаления, ангиогенезе и апоптозе [35]. Активация TF осуществляется двумя патогенетическими механизмами, которые усиливают друг друга: активация тромбоцитов и воспаление [31]. Продукты активации TF – факторы IIa, VIIa и Xa – вызывают дальнейшую гиперэкспрессию тканевого фактора, которая замыкает порочный круг: тромбоз – воспаление – тромбоз [36].

TF подавляется специфическим ингибитором, ингибитором пути тканевого фактора (TFPI от английского tissue factor pathway inhibitor), который до 80% синтезируется и экспрессируется эндотелиальными клетками и тромбоцитами [37]. TFPI предотвращает чрезмерное образование тромбина путем связывания активированного фактора X [38]. Несмотря на очевидную роль отношения TF/TFPI в патогенезе ПЭ, результаты многих исследований неоднозначны и часто противоречивы. В одних исследованиях описывались повышенные уровни TF в плазме при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [39], а в других неизменные [40]. По данным этих же исследований, уровень TFPI в плазме был неизменным [41], повышенным [42] или даже пониженным [43]. Действительно, пациенты с сосудистыми осложнениями беременности (ПЭ/эклампсия, отслойка плаценты, ЗРП и гибель плода) имеют более низкую кон-

центрацию общего TFPI в плаценте, чем женщины с неосложненной беременностью [44], что может быть связано со сниженным плацентарным образованием TFPI [45]. Противоречивые литературные данные, возможно, указывают на то, что стоит оценивать не столько отдельно концентрацию TF и TFPI, сколько общий баланс между факторами свертывания крови и их ингибиторами. Так, например, в работе S.A. Mastrolia и соавт. (2014) показано более низкое соотношение TF/TFPI у беременных с ПЭ, несмотря на увеличение срединной концентрации TFPI в плазме у этих пациенток [46]. Эти наблюдения показывают, что внимание должно быть сосредоточено не только на факторах коагуляции, но и на их ингибиторах, поскольку дисбаланс между ними способствует свертыванию тромбина, которая может быть ведущей в патофизиологии ПЭ.

Возможности вторичной профилактики ПЭ (начало XXI века)

В большей степени изучено применение низких доз аспирина для профилактики ПЭ в группах высокого риска. Наиболее масштабное международное мультицентровое исследование ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) проведено в 2017 г. Стратификация пациенток в группу высокого риска развития ПЭ основывалась на рутинном скрининге преждевременной ПЭ в сроке гестации 11–13 недель в соответствии с алгоритмом FMF (The Fetal Medicine Foundation) – анализировались и учитывались конституциональные материнские характеристики и биомаркеры у 27000 женщин с одноплодной беременностью. В группе высокого риска часть пациенток с 11–14 до 36 недель беременности получали аспирин (150 мг в день), другие – плацебо. По результатам исследования, применение аспирина ассоциировалось с достоверным снижением частоты возникновения материнской ПЭ на 62% и снижением частоты возникновения плацентарной ПЭ на сроке <34 недель на 82%. Также определена неэффективность профилактики ПЭ аспирином у пациенток с фоновой хронической гипертензией [47].

Заключение

Несмотря на значительные достижения в познании и расшифровке отдельных патогенетических механизмов развития преэклампсии, «болезнь теорий» продолжает оставаться патологическим состоянием гестации, определяющим показатели перинатальной/материнской заболеваемости/смертности. На современном этапе понимание роли биологически активных факторов в патогенезе развития ПЭ предполагает поиск лекарственных препаратов, облада-

ющих возможностью таргетного воздействия на специфичные маркеры ПЭ, что позволило бы отсрочить момент досрочного родоразрешения на максимально возможный по длительности срок в интересах плода, особенно при ранней ПЭ.

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке гранта Ректора Алтайского государственного медицинского университета от 19.12.2019 г. по проекту «Роль плаценты в активации гемостатических реакций при развитии плацентарно-ассоциированных осложнений».

Участие авторов

Щеклеина К.В. – поиск первоисточников, обработка материала, написание текста.

Терехина В.Ю. – поиск первоисточников, систематизация материала, написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56-59.
2. Zweifel P. Eklampsie. In: Dederlein A. (Ed.) *Handbuch Der Geburtshilfe.* Bergman; 1916: 672–723. <https://doi.org/10.1159 / 000354200>
3. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol.* 2013; 99:1-9 <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.003>
4. Robillard P.Y., Scioscia M., Coppola D. La Donna di Ostuni, a case of eclampsia 28,000 years ago. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 24: 1–4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1312333>
5. Bell M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2010; 39 (5): 510–518. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x>
6. Rayer P.E. (Ed.) *Traité Des Maladies Des Reins Et Des Altérations De La sécrétion Urinaire.* Baillières, Paris; 1840: 1837-1841
7. Lever J. *Cases of Puerperal Convulsions with Remarks* 2. Guy's Hospital Report. London; 1843: 495–517
8. Johns R. Observations of puerperal convulsions. *Dublin J. Med. Sci.* 1843. 24 (1):101–115.
9. Bell M.J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2010. 39 (5):510–518. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x>
10. Vaquez N. De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* 1897; 119: 14
11. Lindheimer M.D., Roberts J.M., Cunningham F.G., Chesley L. Introduction, history, controversies and definitions. In: Lindheimer J.M.,

- Roberts F.G., Cunningham F.G. (Eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Appelton and Lange, Stamford, Connecticut; 1999: 3-41. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.006>
12. Robillard P.Y., Dekker G.A., Chaouat G. et al. Preeclampsia and the 20th century: le siècle des Lumières. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:107-109.
13. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Annu*. 1972; 1: 177-191.
14. Pijnenborg R., Dixon G., Robertson W.B., Brosens I. Trophoblastic invasion of human deciduas from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980; 1 (1): 3-19. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(80\)80012-9](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(80)80012-9)
15. Espitia O., Fouassier M. Thrombin generation test. *Rev Med Interne*. 2015; 36(10): 690-693. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.013>
16. Robillard P.Y., Hulsey T.C., Périanin J. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1994; 344: 973-975. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91638-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91638-1)
17. Redman C.W., Sargent I.L. Immunology of pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2010; 63 (6): 534-543. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00831.x>
18. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J. et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1989; 161: 1200-1204. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90665-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90665-0)
19. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol. Obstet Fertil*. 2001. 29 (7-8): 518-522. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00180-1)
20. Redman C.W., Sacks G.P., Sargent I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 180 (2): 499-506. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70239-5)
21. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol. Obstet Fertil*. 2001; 29 (7-8): 518-522. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00180-1)
22. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol*. 2013; 99: 1-99. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.003>
23. Kho E.M., McCowan L.M., North R.A.; SCOPE Consortium. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small For gestational age perinatal outcomes. *J. Reprod. Immunol*. 2009; 82 (1): 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.04.011>
24. Robillard P.Y., Dekker G., Iacobelli S., Chaouat G. An essay of reflection: why does preeclampsia exist in humans, and why are there such huge geographical differences in epidemiology? *J. Reprod. Immunol*. 2016; 114: 44-47. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.07.001>
25. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J. Reprod. Immunol*. 2013; 99: 1-99. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.003>
26. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350 (7): 672-683.
27. Schmidt M., Dogan C., Birdir C. et al. Placental growth factor: a predictive marker for preeclampsia? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2009;49(2):94-9. doi: 10.1159/000197908
28. Zenerino C., Nuzzo A.M., Giuffrida D., Biolcati M. The HMGB1/RAGE Pro-Inflammatory Axis in the Human Placenta: Modulating Effect of Low Molecular Weight Heparin. *Molecules*. 2017; 22(11). <https://doi.org/10.3390/molecules22111997>
29. Scioscia M., Noventa M., Cavallin F. Exploring strengths and limits of urinary D-chiro inositol phosphoglycans (IPG-P) as a screening test for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2019 Sep;134-135:21-27. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.005
30. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Елыкомов В.А., Мамаев А.Н., Романов В.В., Фадеева Н.И., Кудинова И.Ю., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Максимова Н.В., Вахлова Ж.И. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Методические рекомендации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018; 3.
31. Chu A.J. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview. *International Journal of Inflammation*. 2011; Article ID 367284. <https://doi.org/10.4061/2011/367284>
32. Osterud B., Bjorklid E. Sources of tissue factor. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006;32(1):11-23. DOI: 10.1055 / s-2006-933336
33. Mackman N. Role of Tissue Factor in Haemostasis, Thrombosis, and Vascular Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:1015-1022. DOI: 10.1161 / 01.ATV.0000130465.23430.74
34. Marmur J.D., Thiruvikraman S.V., Fyfe B.S., Guha A., Sharma S.K., Ambrose J.A., Fallon J.T., Nemerson Y., Taubman M.B. Identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation*. 1996;94:1226-1232.
35. Belting M., Ahamed J., Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1545-1550. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000171155.05809.bf>
36. Chen D., Riesbeck K., McVey J.H., Kembell-Cook G., Tuddenham E.G., Lechler R.I., Dorling A. Human thrombin and FXa mediate porcine endothelial cell activation; modulation by expression of TFPI-CD4 and hirudin-CD4 fusion proteins. *Xenotransplantation*. 2001;8(4):258-265.

37. Sandset P.M. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) – an update. *Haemostasis*. 1996; 26:154-165. DOI: 10.1159 / 000217293

38. Broze Jr G.J. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*. 1995;74:90-93.

39. Di Paolo S., Volpe P., Grandaliano G. Increased placental expression of tissue factor is associated with abnormal uterine and umbilical Doppler waveforms in severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Nephrol*. 2003;16:650-657. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.813

40. Dusse L.M., Carvalho M.G., Getliffe K., Voegeli D., Cooper A.J., Lwaleed B.A. Total plasma tissue factor pathway inhibitor levels in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta*. 2008;388:230-232. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.10.029>

41. Rousseau A., Favier R., Van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for pre-eclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146:46-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.06.001>

42. Erez O., Romero R., Hoppensteadt D., Than N.G. Tissue factor and its natural inhibitor in pre-eclampsia and SGA. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:855-869. DOI : 10.1080 / 14767050802361872

43. Teng Y., Jiang R., Lin Q., Ding C., Ye Z. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients. *Thromb Res*. 2010;126:e41-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.012>

44. Xiong Y., Zhou Q., Jiang F., Zhou S., Lou Y., Guo Q., Liang W., Kong D., Ma D., Li X. Changes of plasma and placental tissue factor pathway inhibitor-2 in women with preeclampsia and normal pregnancy. *Thrombosis Research*. 2010. 125:e317–e322. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.02.017>.

45. Abdel Gader A.M., Al-Mishari A.A., Awadalla S.A., Buyuomi N.M., Khashoggi T., Al-Hakeem M. Total and free tissue factor pathway

inhibitor in pregnancy hypertension. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2006. 95:248–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.07.014>.

46. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Peer J*. 2014;2:e653. doi: 10.7717 / peerj.653

47. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., O’Gorman N. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017. DOI: 10.1056 / NEJMoa1704559

Контактная информация

Автор, ответственный за переписку: Щеклеина Ксения Владимировна, врач Алтайского краевого клинического перинатального центра «ДАР», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.

Тел.: +79132131643.

E-mail: schekleinakv@gmail.com

Информация об авторах

Терехина Василиса Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: +79132470008.

E-mail: vasutka_07@mail.ru

Кобчикова Анастасия Валентиновна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; заведующая женской консультацией Родильного дома № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева, г. Санкт-Петербург.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

Тел.: (812) 3387061.

E-mail: info@1spbgbmu.ru