

Современные представления о развитии преэклампсии и способах ее предикции

А.М. Приходько^{1,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6615-2360>, a_prikhodko@oparina4.ru

В.В. Логинов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4929-8763>, vicloginov@yandex.ru

О.В. Тысячный¹, <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817>, o_tysyachny@oparina4.ru

А.Ю. Романов¹, <https://orcid.org/0000-0003-1821-8684>, romanov1553@yandex.ru

О.Р. Баев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) – гестационный нейроиммунокомплексный эндотелиоз, развивающийся как фундаментальный стереохимический процесс, в котором триггером, активирующим комплемент по аномальному пути и запускающим цитокиновый каскад, являются нейроспецифические белки неокортекса плода в антенатальном периоде его развития. Наиболее известными клиническими последствиями ПЭ является не только ЗВУР, но и недоношенность, а также значительно более частое развитие отдельных патологических состояний раннего неонатального периода. Разработка параметров в области предикции ПЭ является важным и необходимым этапом формирования группы риска и персонализации стратегии ведения беременности, а высокая надежность прогноза может помочь добиться снижения частоты гипердиагностики. В этой связи представляется иная концепция о природе и сущности преэклампсии не только как о гипертензивном состоянии во время беременности в сочетании с плацентарной недостаточностью, а как об общем патологическом специфическом нейроиммунокомплексном гестационном эндотелиозе, в котором в качестве антигена, нарушающего активацию белков комплемента и стимулирующего выброс провоспалительных цитокинов, рассмотрены нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования, построения, активного роста и обособления неокортекса. Анализ многочисленных исследований показал высокий диагностический потенциал различных биомаркеров и сочетание их с инструментальными и клиническими методами обследования. Такое представление о ПЭ позволяет предложить новый патогенетический подход к ведению пациенток с данным осложнением беременности. Рассматривая ПЭ как гестационный иммунокомплексный комплемент-опосредованный эндотелиоз, возможно планирование дальнейших исследований в отношении эффективности и безопасности целенаправленной терапии, блокирующей безудержную неконтролируемую активацию системы комплемента.

Ключевые слова: преэклампсия, патогенез, предикция, биомаркеры плацентарного фактора роста, эндотелиоз, система комплемента

Для цитирования: Приходько АМ, Логинов ВВ, Тысячный ОВ, Романов АЮ, Баев ОР. Современные представления о развитии преэклампсии и способах ее предикции. *Медицинский совет*. 2025;19(5):136–144. <https://doi.org/10.21518/ms2025-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of preeclampsia development and prediction

Andrey M. Prikhodko^{1,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6615-2360>, a_prikhodko@oparina4.ru

Viktor V. Loginov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4929-8763>, vicloginov@yandex.ru

Oleg V. Tysyachny¹, <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817>, o_tysyachny@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-1821-8684>, romanov1553@yandex.ru

Oleg R. Baev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Preeclampsia (PE) is a gestational neuroimmunocomplex endotheliosis that develops as a fundamental stereochemical process in which the trigger that activates complement along an abnormal pathway and launches a cytokine cascade are neurospecific proteins of the fetal neocortex in the antenatal period of its development. The most well-known clinical consequences of PE are not only FGR, but also prematurity, as well as a significantly more frequent development of individual pathological conditions of the early neonatal period. The development of parameters in the field of PE prediction is an important and necessary stage in the formation of a risk group and personalization of the pregnancy management strategy, and high reliability of the forecast can help to reduce the frequency of hyperdiagnosis. In this regard, a different concept of the nature and essence of preeclampsia is presented, not only as a hypertensive condition during pregnancy combined with placental insufficiency, but as a

general pathological specific neuroimmunocomplex gestational endotheliosis, in which neurospecific proteins of the developing fetal brain during the period of formation, construction, active growth and isolation of the neocortex are considered as an antigen that disrupts the activation of complement proteins and stimulates the release of proinflammatory cytokines. Analysis of numerous studies has shown the high diagnostic potential of various biomarkers and their combination with instrumental and clinical examination methods. This concept of PE allows us to propose a new pathogenetic approach to the management of patients with this pregnancy complication. Considering PE as a gestational immune complex complement-mediated endotheliosis, it is possible to plan further studies on the effectiveness and safety of targeted therapy blocking unrestrained uncontrolled activation of the complement system.

Keywords: preeclampsia, pathogenesis, prediction, biomarker, placental growth factor, endotheliosis, complement system

For citation: Prikhodko AM, Loginov VV, Tsyachnyi OV, Romanov AY, Baev OR. Modern concepts of preeclampsia development and prediction. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-144>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) – это патологическое мультисистемное состояние, возникающее во второй половине беременности и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, что может приводить к тяжелым материнским и перинатальным осложнениям [1]. В связи с этим ПЭ считают гетерогенным мультисистемным заболеванием, осложняющим беременность, часто приводящим к материнской и перинатальной смертности [2]. В настоящее время единственным доказанным способом лечения является родоразрешение.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕДИКЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Принимая во внимание длительный период бессимптомного течения ПЭ с последующим нарастанием симптоматики полиорганной недостаточности, ассоциации акушеров-гинекологов рекомендуют комплексный универсальный скрининг беременных женщин, включающий раннее выявление предикторов ПЭ, формирование групп риска, разработку индивидуального плана ведения беременности и раннее выявление симптоматики полиорганной недостаточности. Учитывая гетерогенность этой патологии, некоторые исследователи считают, что нецелесообразны поиски единого предиктора ПЭ, однако особого внимания заслуживает использование системного подхода с целью разработки многомерных моделей, которые объединяли бы потенциальные предикторы с существующими.

Для стандартизации прогноза и облегчения работы врача на основе перечисленных выше показателей в различных их сочетании были разработаны многочисленные описательные или условно-количественные опросники и шкалы [3].

В связи с низкой прогностической ценностью описательных и условно-количественных методов предикции ПЭ [4], во всем научном мире продолжают поиски маркеров данной патологии. Одним из подходов в этом направлении стало стремление снизить субъективную составляющую первичного скрининга пациенток за счет включения в перечень предикторов объективных и количественных показателей, получаемых инструментально. Предполагалось, что такой подход должен обеспечить не только более высокую точность прогнозирования, но и сможет помочь в расчетах индивидуального риска ПЭ.

В результате в статистический анализ, кроме таких показателей, как клиничко-анамнестические данные беременной, соматическая патология и др., стали включать показатели плазменного белка А (А, PAPP-A), плацентарного фактора роста (ПФР), среднего артериального давления (АД), пульсационного индекса (ПИ) кровотока в маточных артериях [5]. Важно отметить, что при статистической обработке материала выяснился ряд интересных для дальнейших исследований общих закономерностей:

- выбранные предикторы ПЭ слабо связаны между собой в любых сочетаниях;
- каждый инструментальный показатель имел низкую взаимосвязь с отдельными клиническими наблюдениями;
- клинические показатели отдельно имеют практически одинаковую с инструментальными прогностическую ценность;
- прогноз ПЭ существенно зависит от количества факторов риска, включенных в анализ;
- надежность прогноза ПЭ существенно зависит от объема выборки.

Полученные данные показывают, что клинические наблюдения и инструментальные показатели ПЭ каждый в отдельности не имеют высокой связи с патогенетическими механизмами этого заболевания, а в совокупности они лучше описывают состояние и улучшают прогноз.

Разработка параметров в области предикции ПЭ является важным и необходимым этапом формирования группы риска и персонализации стратегии ведения беременности, а высокая надежность прогноза может помочь добиться снижения частоты гипердиагностики. Однако без понимания причинно-следственных связей и патогенетических процессов в сложной системе «мать – плацента – плод» этого совершенно недостаточно для индивидуального назначения профилактической и коррекционной терапии, а также оценки ее эффективности. Одним из путей изучения патогенеза ПЭ является поиск маркеров этого заболевания в плаценте.

В настоящее время известно, что осложнение в форме ПЭ возникает во второй половине беременности (после 20-й нед. гестации)¹ только у человека, никогда не встречается у других приматов и только при наличии

¹ Блинов ДВ. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/immunofermentnyi-analiz-neirospetsificheskikh-antigenov-v-otsenke-pronitsaemosti-gematoentse>.

живого плода, т. е. при наличии в организме функционирующей плаценты [6]. При этом ПЭ может развиваться не только у женщин с экстрагенитальными и нейроэндокринными патологиями, а также при наличии многих других хронических соматических заболеваний, но и у практически здоровых беременных. На основе перечисленных и многократно достоверно подтвержденных опубликованных фактов сформировалась «плацентарная теория ПЭ».

Согласно этой теории, в качестве главной причины полиорганной недостаточности при ПЭ чаще всего называют хроническую гипоксию в результате нарушения циркуляции кислорода в плаценте [7]. В процессе плацентообразования в норме происходит сложная трансформация сосудистого русла. Клетки вневорсинчатого трофобласта преобразуют спиральные артерии в широкие сосуды с низким сопротивлением, что обеспечивает полноценное кровоснабжение плода материнской кровью [8]. При ПЭ изменяется оптимальный протеом основных факторов плацентарного ангиогенеза – соотношение концентраций факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF) и трансформирующего фактора роста (TGF), следствием чего и является нарушение процессов ремоделирования сосудов в плаценте.

Критичным является срок беременности. Относительно более тяжелую ПЭ (ранняя ПЭ) считают результатом более продолжительной, с кумулятивным патогенетическим воздействием гипоксии, начинающейся до 34-й нед. гестации. Она встречается относительно редко и начинается нарушениями в иммунной системе, повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, незавершенной трансформацией спиральных артерий, нарушением инвазии трофобласта и малыми размерами плаценты. В результате наблюдается постепенное нарастание нарушений ангиогенеза, периваскулярный склероз, неполноценное ремоделирование сосудов плаценты, обструктивное поражение спиральных артерий, что и приводит к резкому снижению кислорода в проходящей через плаценту крови.

Относительно более часто встречается поздняя (менее тяжелая) ПЭ, связанная с особенностями матери непосредственно и характеризующаяся чаще нормальным кровотоком в плаценте, нормальной массой тела плода, но сниженными оценками по шкале Апгар [9]. Патогенез развития обеих форм ПЭ остается до конца неясным. Однако накопленный клинический опыт дает основание обсуждать по крайней мере два предположения. Первый – двухстадийный процесс развития ПЭ, первая стадия вызвана неглубокой инвазией трофобласта, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий. Второй – возникновение дисбаланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами.

Основной пул работ посвящен изучению статистик перинатальных исходов при ПЭ в рамках решения задач с помощью традиционных статистических приемов и классической фетометрии. Результаты скринингового тестирования течения беременности по 5 наиболее часто используемым формулам для прогноза состояния плода показывают низкие значения (от 67 до 78%) при основных акушерских синдромах [10]. Изучение прогностической ценности таких биомаркеров, осложняющих беременность,

как PAPP-A, PlGF, sFlt-1, и расчета соотношения PlGF и sFlt-1, приводимых в клинических рекомендациях в программе скрининга первого триместра для выявления риска ПЭ и ЗРП, указывает на необходимость использовать их и в предикции состояния плода. Однако перечисленные показатели не всегда доступны, имеют слабую доказательную базу и низкую прогностическую значимость [11].

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

При ПЭ с подозрением на задержку внутриутробного развития (ЗВУР) российские и международные рекомендации требуют ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока и кардиотокографии (КТГ). В этой связи добавление доплерографических и КТГ-данных в анализируемую с помощью теоремы Байеса матрицу позволяет выявить комбинации факторов риска, несколько улучшающих прогноз состояния плода [12]. В схожем исследовании на 260 беременных проводилось обследование, которое включало: ультразвуковое измерение окружности живота плода, скорость роста этого параметра в динамике, индекс амниотической жидкости, пульсационный индекс в пупочной артерии, предполагаемый вес и пол плода, гестационный возраст, рост и вес матери, а также ее этническое происхождение, авторы использовали «бинарную логистическую регрессию» с построением кривой ROC и оценкой площади для окружности живота, скорости роста окружности, расчетного веса плода. Площадь под кривой составила, соответственно, 0,819; 0,784; 0,74. Авторы подчеркивают, что результаты нельзя в полной мере использовать в клинической практике, но они могут служить в качестве основы для будущих исследований с использованием больших наборов данных [13]. Это означает, что уже около 20 лет назад начали созревать предпосылки к исследованию массивов данных большого объема, получивших в дальнейшем общепризнанное обозначение как Big Data.

Интересно, что технологии с машинным обучением даже на весьма скромных по численности данным (160 здоровых и 102 плода с ЗВУР, в т. ч. и при ПЭ) только на основе рутинной КТГ, но точной настройки модели показывают очень близкие к достоверным результаты – точность 0,93, чувствительность – 0,93, специфичность – 0,84. Использование клинических данных и ультразвуковых маркеров без оценки КТГ не позволяет достигнуть такой точности, не смотря на большее число наблюдений [14].

Появились принципиально новые работы, в которых изучались возможности искусственного интеллекта для метаболомного анализа возможных биомаркеров с целью прогнозирования и выявления ЗВУР на современной платформе (спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия) из пуповинной крови, полученной при рождении. Модель, использующая метаболиты в изученном наборе данных, достигла высокой точности прогнозирования (AUC = 0,91; чувствительность 0,83; специфичность 80). При наличии ЗВУР отмечены значительные нарушения множественных метаболических путей. Авторы считают, что маркеры метаболитов плода

могут иметь перспективное клиническое применение для предикции и диагностики ЗРП, если их удастся идентифицировать пренатально в сыворотке крови матери [15].

Наиболее известными клиническими последствиями ПЭ являются не только ЗВУР, но и недоношенность, а также значительно более частое развитие отдельных патологических состояний раннего неонатального периода. Среди исходов в группе риска ПЭ в 2 раза чаще развивается геморрагический синдром, в 3,5 раза чаще встречается асфиксии, в 8 раз – внутриутробные инфекции и в 10 раз – респираторный дистресс-синдром и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга [16].

Главным фактором, резко отягощающим течение беременности, состояние плода у матерей с ПЭ, называют наличие у них хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Сравнительный анализ данных по новорожденным от матерей с ХАГ, но без ПЭ с соответствующими данными новорожденных от матерей с ХАГ и ПЭ показал, что у последних резко до 88,7% возрастает число детей, родившихся недоношенными, в 68,9% случаев новорожденные были переведены в реанимационное отделение, а в 31,5% переведены на ИВЛ. Кроме этого, 77,4% новорожденных были с синдромом дыхательных расстройств, в 69,9% – с ЗВУР, в 47,8% – с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС и документированным внутрижелудочковым кровоизлиянием. Авторы отметили также ассоциацию ПЭ с аминокислотурией и развитием неонатальной энцефалопатии [17]. Однако имеются и другие уровни регуляции АД – вегетативная и центральная нервная системы (ВНС и ЦНС), эндокринная система и почки, которые реализуют свою регуляторную роль также через внутреннюю секрецию. Нарушения в этих сложных регуляторных механизмах приводят в целом к снижению способности организма тонко подстраиваться под постоянно изменяющиеся потребности органов и тканей в кислороде [18]. Во время физиологической беременности происходит реорганизация всех функций организма женщины, реализация адаптивных и компенсаторных механизмов в которой обеспечивается ВНС [19].

При изучении адаптационных и дезадаптационных процессов показано, что на ранних сроках физиологической беременности доминирует активность симпатических механизмов регуляции, а поздние сроки характеризуются относительным снижением активности симпатических и увеличением влияния парасимпатических механизмов регуляции [20]. Было установлено, что у женщин без ПЭ отмечается сбалансированная вегетативная регуляция при сохранности парасимпатических влияний, тогда как у беременных с ПЭ во второй половине беременности доминирование симпатических влияний над парасимпатическими устойчиво сохраняется. В середине физиологической беременности баланс симпатической и парасимпатической активности сохраняется фактически до родов, а установление такого баланса при ПЭ затруднено.

Подтверждением роли ВНС при ПЭ является снижение variability сердечного ритма у больных по сравнению с этим показателем у здоровых беременных. Этот факт можно расценивать как свидетельство чрезмерной активности симпатического отдела ВНС при данном осложнении.

Показано, что повышение variability сердечного ритма может предшествовать развитию ПЭ, что несет определенную прогностическую ценность². У 90% женщин с ПЭ выявлено также наличие вегетативной дисфункции в форме снижения реактивности ВНС, повышенный уровень астении, депрессия, тревога и ипохондрия. По некоторым данным, ПЭ характеризуется выраженной защитно-приспособительной реакцией, проявляющейся в преобладании симпатических влияний над парасимпатическими по мере усиления тяжести ПЭ. Прогностически наиболее значимыми являются линейные показатели доплеровского спектра, а именно скоростные характеристики потока [21].

Проведено электроэнцефалографическое обследование 30 беременных с ПЭ и 30 пациенток с физиологическим течением беременности. Регистрацию, спектральный и когерентный анализы ЭЭГ проводили в стандартных условиях симметрично в лобных, височных, центральных, теменных и затылочных отведениях в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Сравнительный анализ параметров ЭЭГ выявил наличие существенных различий, являющихся прямым экспериментальным доказательством дисфункции мозга у беременных с ПЭ. Кроме того, изменения в параметрах ЭЭГ могут обнаруживаться перед проявлением клинических симптомов различных осложнений беременности. Имеющиеся на сегодняшний день данные ЭЭГ-обследований беременных противоречивы, а опубликованные работы, посвященные электроэнцефалографическим изменениям при преэклампсии, весьма малочисленны. Своевременная диагностика дисфункции мозга у беременных с ПЭ может способствовать применению адекватных терапевтических мероприятий. Тем более у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, наблюдается достоверно чаще гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ($p < 0,001$) с преобладанием церебральной ишемии 1-й ($p < 0,001$) и 2-й степени ($p < 0,05$), которая чаще сопровождалась синдромом угнетения и вегетовисцеральной дисфункцией (30%). Установлена средняя корреляционная взаимосвязь между видами с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ, и неврологическими симптомами: синдромом угнетения (0,6), синдромом вегетовисцеральной дисфункции (0,6) [22].

В настоящее время имеет место устойчивое представление о том, что основной причиной формирования как ПЭ, так и ее многочисленных негативных последствий, в т. ч. и у плода, является гипоксия. Гестационный эндотелиоз формируется быстро, в детородном периоде, только при наличии живого плода, в условиях интенсивного органогенеза и развития саморегуляторных систем, обеспечивающих надежное нормальное насыщение крови кислородом.

В норме физиологически сформированный к 20-й нед. ГЭБ уже может достаточно надежно изолировать мозг плода и обеспечивать к его клеткам выработанный ранее уровень иммунологической толерантности в организме матери. С этого момента начинается особый период развития

² Хохлов ВП. Адаптационные и дезадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск; 2007. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/adaptatsionnye-i-dizadaptatsionnye-protsessy-v-kardiorespiratornoi-sisteme-pri-fiziologicheskoy>.

мозга плода, важную роль в котором играют нейроспецифические белки. Известны по меньшей мере несколько механизмов нарушения проницаемости ГЭБ: повреждение мембранных структур астроцитов (нейронов) и эндотелиоцитов в результате инфекций, интоксикации, ацидоза, метаболических расстройств, асфиксии. По характеру протекания и гипоксическому воздействию эти механизмы могут влиять на плод физически и тонически. При острой и подострой форме физической гипоксии (инфекционные процессы, метаболические нарушения, интоксикации любой этиологии) происходит периодическое повышение проницаемости ГЭБ, а при тонической форме (хроническая плацентарная недостаточность) – задержка развития ГЭБ: отклонение в цитоархитектонической организации коры мозга плода, очаговая дистрофия и деструктивные изменения нейронов [23].

Через нарушенный или несформированный ГЭБ нейроспецифические белки и другие нейроантигены проникают в интерстициальное пространство ткани головного мозга плода. Затем происходит распространение их в спинномозговую жидкость и попадание в венозную кровь плаценты, а далее – в кровотоки матери. Организм матери не обладает какой-либо иммунологической толерантностью к белкам мозговой ткани плода, появившейся после формирования ГЭБ. Поэтому «прорыв» ГЭБ и плацентарного барьера и проникновение нейроспецифических белков мозга плода в кровь матери вызывает образование иммунных комплексов (ИК). ИК проникают в печень матери, где разрушаются и элиминируются. Вначале срабатывают репаративные и восстановительные механизмы, поскольку гипоксия является не только деструктивным фактором, но и мощным стимулятором ангиогенеза – процесса образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани, в ходе которого происходит реорганизация первичной капиллярной сети. Далее происходит увеличение истонченных участков эндотелиальных клеток и транспорта макромолекул через клетку, в ходе которого происходит быстрое и эффективное переключение эндоцитоза на экзоцитоз. При гипоксии интересной является пока еще малоизученная функция представителей семейства ГТФ-азы, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, экспрессии генов и во множестве других общих клеточных функций.

При длительно текущей, рано начавшейся ПЭ ее течение отличается особой тяжестью. Ряд ученых проводит систематическую работу по изучению молекулярных механизмов ПЭ. Они предположили, что патогенез ПЭ реализуется через чрезмерный провоспалительный ответ на нейроспецифические антигены развивающегося мозга плода. Среди нейроспецифических антигенов наиболее изученными в биохимическом и иммунологическом плане являются глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) – белок глиальных филаментов дифференцированных астроцитов и нейронспецифическая энолаза (NSE) – белок, специфичный для «зрелых» нейронов [24, 25].

Изучая вопрос предикции ПЭ, авторы пришли к заключению о том, что вероятность развития ПЭ у беременных при нарушениях маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотока (НМППК) в сроки 22–28 нед.

составляет 47,6%, а при достоверном повышении уровней нейроантител в 22–24 нед. риск развития данного осложнения беременности достигает 96,4%. Концентрации нейроантител в сроки беременности 22–24 нед. с высокой достоверностью выше у тех пациенток, у которых в дальнейшем беременность протекала с симптомами преэклампсии, особенно на фоне НМППК. Значимые концентрации нейроантител в сыворотке крови плодов также определялись только в случае развития преэклампсии у матери. Максимальные уровни нейроантител выявлены в сыворотке крови как беременных, так и их плодов при ранней манифестации клинических симптомов преэклампсии, развитии ее тяжелых форм, сопровождающихся плацентарной недостаточностью, синдромом задержки роста плода, НМППК, отслойкой плаценты. Повышение концентрации антител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови как матери, так и плода имеет высокую прогностическую значимость в плане дальнейшего развития ПЭ. В этой связи авторы заключают: «ПЭ развивается при наличии достоверного повышения концентрации антител к нейроспецифическим антигенам (в данном исследовании к NSE и GFAP) как у матери, так и у плода; степень повышения уровней нейроантител в сыворотке крови матери и плода имеет прямую корреляцию с выраженностью клинической симптоматики ПЭ; уровни нейроантител у матери и плода четко коррелируют: антитела к NSE и GFAP в сыворотке крови матери двукратно превышают те же показатели в плодовой крови». Одной из теорий развития ПЭ является иммунная теория, основанная на анализе таких процессов, как образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), выявляемых в спиральных артериях, плаценте, печени, почках, коже, а также в повышении концентрации провоспалительных цитокинов [26].

НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Центральным звеном формирования специфического иммунного ответа является активация Т-клеток. В зависимости от силы антигенного сигнала (высоко- или низкоаффинное связывание антигена с Т-клеточным антигенным рецептором – TcR) происходит выбор типа клеточного ответа. Сильный сигнал приводит к экспрессии генов, характерных для Th-1, и к развитию Т-клеточного ответа. При поступлении более слабых импульсов (или сигнала от дендритных клеток II типа) транскрипционные факторы определенного спектра активируют ген интерлейкина-4 (ИЛ-4), происходит дифференцировка по Th-2-типу и развитие гуморального иммунного ответа [27]. Большинство исследований свидетельствует об активации Th1-клеток и, соответственно, усиленной продукции провоспалительных цитокинов. Однако выявлено, что повышенное содержание в крови Th-1-цитокинов не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности, и наоборот: при акушерской патологии может отмечаться высокий уровень Th-2-цитокинов. Оценка продукции цитокинов при беременности позволяет уточнить физиологические механизмы, определяющие защиту плода, выявить маркеры нарушений цитокинового баланса при патологии беременности [28]. В последние годы

установлено, что для активирования лимфоцитов требуется наличие второго сигнала, транслируемого через мембранные молекулы антигенпрезентирующих клеток и секретлируемые ими цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α). Принято считать, что наличие двух активирующих сигналов является обязательным условием активации лимфоцитов.

С наступлением беременности на системном уровне резко усиливается продукция провоспалительных цитокинов клетками фагоцитарного ряда, в конце беременности секреторная активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне отмечается противоположная направленность активности макрофагов: в начале беременности происходит угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, а в конце гестации – его усиление. В то же время чрезмерное повышение уровня провоспалительных цитокинов оказывает прямой эмбриотоксический эффект, нарушает процессы плацентации, формирования эмбриона, может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте. Отмечена высокая чувствительность зародыша к этим медиаторам. В результате их взаимодействия в эндометрии формируется патологический тип иммунного ответа на антигены трофобласта и следующий за этим каскад реакций, приводящих к невынашиванию беременности. Во время нормальной беременности отмечается индукция реакций, направленных на сдерживание воспаления, чему способствует высокий уровень рецепторного антагониста ИЛ-1 и растворимой формы рецептора ИЛ-1, препятствующей взаимодействию цитокинов с рецептором на поверхности эффекторных клеток [29].

Согласно исследованию В. LaMarca [30], ИЛ-6 играет роль в развитии артериальной гипертензии во время беременности. Механизм развития преэклампсии обусловлен иммунологическим повреждением эндотелия сосудистых стенок и форменных элементов крови. ПЭ рассматривают также как врожденные или приобретенные нарушения в иммунной системе матери, приводящие к дисбалансу иммунных клеток и синтезируемых ими цитокинов, в т. ч. и к активации синтеза различных аутоантител [31].

Филогенетически систему комплемента (СК) относят к самой ранней и важной составляющей механизма резистентности и эффективного звена гуморального иммунитета, что находит свое закономерное отражение на ранних стадиях развития плода. Так, уже 6-недельный плод способен синтезировать отдельные компоненты СК, а с 10-й нед. можно выявить гемолитическую активность синтезированных факторов. Однако только в течение первого года после рождения СК будет состоять из более чем 30 (10% общего количества сывороточных белков) белков и набора ферментов, которые действуют совместно, чтобы защитить хозяина от вторжения микроорганизмов, инициируя воспаление и лизируя клетки поврежденных тканей [32].

В этот период синтез компонентов комплемента по принципу «антиген – антитело» может происходить медленно или быстро – от 0, если этот компонент СК в данный момент развития плода не требуется, до очень высокой скорости синтеза, например при синтезе С3, который происходит со скоростью до 1 мг белка/кг массы тела, что хорошо соотносится с тяжестью клинических симптомов осложненной

беременности [33]. Установлено, что продукты активации СК как биомаркеры играют определенную роль в развитии преэклампсии. Функциональные дефекты СК могут приводить к тяжелым рецидивирующим инфекциям и патологическим состояниям, обусловленным иммунными комплексами. Существует прямая функциональная связь между СК и фагоцитарной системой, поскольку прямое или опосредованное через антитела связывание компонентов комплемента с бактериями является необходимым условием фагоцитоза. СК вызывает реакцию воспаления, поскольку его продукты являются хемотаксинами и анафилотаксинами, оказывающими выраженное воздействие на фагоциты, обмен веществ и систему свертывания крови.

К функциям СК относят в первую очередь элиминацию чужеродных клеток, а также блокировку антигена и регуляторную функцию в иммунном ответе. Каскад комплемента содержит мощный механизм усиления, основанный на последовательном расщеплении неактивных зимогенных форм белков до сериновых протеаз. Полагают, что активации комплемента способствует хемотаксис воспалительных клеток, СК генерирует протеолитические ферменты, которые усиливают фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов [34].

Эмбриональные ткани являются полуаллогенными, плацента подвержена классической и альтернативной иммунной атаке путем опосредованного распространения активированных фрагментов СК, последние обладают способностью связывать и повреждать сами ткани плаценты, поэтому очень важно, чтобы они были защищены от вредных последствий [35]. СК обеспечивает связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, узнавание и реагирование на опасности. При преэклампсии, возможно связанной с иммунной дезадаптацией или окислительным стрессом, растет активация комплемента в поверхностных тканях плода. Связь между активацией комплемента и патогенными агентами при преэклампсии позволяет определить компоненты комплемента как потенциальные биомаркеры для прогнозирования у пациенток риска развития преэклампсии и новых методов предотвращения ее осложнений.

Анализ результатов многолетних исследований различных компонентов комплемента при ПЭ позволил обосновать более четкое определение этого осложнения беременности как гестационного иммунокомплексного комплементопосредованного эндотелиоза [36], на основании чего была сформулирована отдельная «комплемтарная» теория ПЭ, по-новому объясняющая патогенез этого заболевания. По мнению авторов, предпосылкой к разработке новой концепции являлись специфические особенности ПЭ, которые в настоящее время нельзя объяснить с точки зрения современных представлений:

Интенсивное развитие неокортекса после 20-й нед. гестации и формирование более сложной системы регуляции взаимодействия структур мозга плода обеспечивается его НСБ, которые подразделяются на видоспецифические и стадийноспецифические в соответствии с гестационным сроком. К срединным срокам беременности (20–22 нед.) формируется ГЭБ с избирательной проницаемостью только для веществ, необходимых мозгу плода.

НСБ имеют свои особенности:

- являются сильными иммуногенами, поскольку к ним отсутствует иммунологическая толерантность;
- НСБ продуцируются у каждого плода, но в норме не проникают через ГЭБ и плацентарный барьер;
- при попадании НСБ за пределы ГЭБ и далее в материнский кровоток развивается иммунная реакция: образование антител с последующим формированием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые запускают активацию комплемента по аномальному пути и сборку повреждающего мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b-C9.

Резкое прогрессирование ПЭ происходит на фоне некомпенсированных к этому времени: ишемии, гипоксии, хронической плацентарной недостаточности, инфекционных процессов, энергетических и метаболических нарушений, интоксикаций любой этиологии, системных иммунных, гематологических и экстрагенитальных заболеваний матери и других факторов, приводящих к повышению проницаемости обоих барьеров, отклонениям в цитоархитектонической организации коры мозга плода, очаговым дистрофическим и деструктивным изменениям, а также изменениям нейронов [37].

Для доказательства роли нейроиммунного генеза преэклампсии изучали содержание NSE, GFAP в сыворотке крови беременных, новорожденных, рожениц, родильниц, плодов у женщин с преэклампсией различной степени тяжести, с нормальным течением беременности, у небеременных здоровых женщин репродуктивного возраста. В результате было выявлено:

- по сравнению с беременными без преэклампсии у всех беременных с преэклампсией определялись значительно более высокие уровни NSE и GFAP и антител к ним;
- наиболее ранним сроком беременности, в котором отмечено достоверное повышение концентрации НСБ, были 22–24 нед. гестации;
- показательно нарастание уровней антител: при тяжелой преэклампсии антитела к NSE повышаются в 15 раз, к GFAP – в 9 раз по сравнению с таковыми в контрольной группе;
- содержание НСБ и антител к ним зависит от тяжести преэклампсии, ее длительности, максимальной выраженности артериальной гипертензии, протеинурии, анасарки;
- количество НСБ прогрессивно повышается при нарушении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, ухудшении состояния плода;
- у плодов в сроки гестации 18–22 нед. (кордоцентез) уровень НСБ в сыворотке крови был наиболее высоким в случае, если у матери в последующем развивалась тяжелая преэклампсия;
- в контрольных группах (небеременные, беременные без преэклампсии) НСБ в значимых количествах не определялись;
- до 18–22 нед. беременности НСБ в значимых количествах не определялись ни в одной группе пациенток [38].

У всех женщин как с ранней, так и поздней преэклампсией были обнаружены достоверные изменения биомаркеров по сравнению с таковыми у пациенток контрольной группы, наиболее выраженные у беременных с ранней

тяжелой преэклампсией (снижение уровня PIGF в 3 раза, VEGF в 2 раза, повышение содержания sFlt-1 в 4 раза, снижение соотношения PIGF/sFlt-1 в 10 раз, увеличение уровня TNF- α в 1,6 раза, VCAM и ICAM в 2,7 и 1,7 раза соответственно, NSE и GFAP в 2 и 3,4 раза соответственно при сравнении с таковыми в контрольной группе).

Проведены также патоморфологические исследования органов и тканей женщин, умерших от тяжелой преэклампсии и эклампсии, изучен характер повреждения эндотелия с помощью электронной микроскопии в сосудах пуповины при преэклампсии. Выявлены характерные специфические признаки гестационного иммунокомплексного эндотелиоза, изменения при котором сходны с описанными при других иммуноопосредованных заболеваниях: явное повреждение эндотелиоцитов системы микроциркуляции, микротромбоз капилляров, гидропическое набухание эндотелиоцитов, отрыв отдельных эндотелиоцитов от базальной мембраны, повышение проницаемости капилляров, вакуолизация и разрушение митохондрий, элементов цитоскелета и других клеточных органелл.

В этой связи повреждение эндотелия при ПЭ носит деструктивный характер, значительно более выраженный при тяжелой форме. Причина столь тяжелых изменений эндотелия может ассоциироваться с каскадным образованием повреждающего мультимолекулярного комплекса C5b-C9, образующегося при аномальном пути активации белков системы комплемента, что приводит к лизису клеток. Подобный процесс наблюдается и при других аутоиммунных, комплементопосредованных, иммунокомплексных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в области изучения ПЭ проделана большая исследовательская работа, касающаяся различных аспектов этого осложнения беременности. Анализ многочисленных исследований показал высокий диагностический потенциал различных биомаркеров, особенно при объединении их в группы и сочетании с инструментальными и клиническими методами обследования. Однако специфические особенности ПЭ, их клиническое и морфологическое сходство с иммунными и генетическими заболеваниями позволяют представить иное определение: «Преэклампсия – гестационный нейроиммунокомплексный эндотелиоз, развивающийся как фундаментальный стереохимический процесс, в котором триггером, активирующим комплемент по аномальному пути и запускающим цитокиновый каскад, являются нейроспецифические белки неокортекса плода в антенатальном периоде его развития». В этой связи представляется иная концепция о природе и сущности преэклампсии не только как о гипертензивном состоянии во время беременности в сочетании с плацентарной недостаточностью, но и как об общепатологическом специфическом нейроиммунокомплексном гестационном эндотелиозе, в котором в качестве антигена, нарушающего активацию белков комплемента и стимулирующего выброс провоспалительных

цитокинов, рассмотрены нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования, построения, активного роста и обособления неокортекса.

Такое представление о ПЭ позволяет предложить новый патогенетический подход к ведению пациенток с данным осложнением беременности, и в настоящее время такая возможность существует. Рассматривая ПЭ как гестационный иммунокомплексный

комплементапосредованный эндотелиоз, возможно планирование дальнейших исследований в отношении эффективности и безопасности целенаправленной терапии, блокирующей безудержную неконтролируемую активацию системы комплемента.



Поступила / Received 09.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2025

Принята в печать / Accepted 20.02.2025

Список литературы / References

- Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, Klaitman V, Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *PeerJ*. 2014;18(2):e653. <https://doi.org/10.7717/peerj.653>.
- Moustafa ASZ, Yimer W, Perry A, Solis L, Belk S, Morris R et al. Report from a text-based blood pressure monitoring prospective cohort trial among postpartum women with hypertensive disorders of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):340. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06511-1>.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756–760. <https://doi.org/10.1002/uog.17455>.
- Marić I, Tsur A, Aghaepour N, Montanari A, Stevenson DK, Shaw GM, Winn VD. Early prediction of preeclampsia via machine learning. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100100. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100100>.
- Атаджанов ТВ, Навзхуванова ГС, Гулакова ДМ, Рустамов НА. Особенности изменений показателей эндокринной функции фетоплацентарного комплекса и центральной гемодинамики у беременных при преэклампсии. *Вестник Авиценны*. 2011;(3):75–77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2011-13-3-75-77>.
Atadzhanov TV, Navzhuvanova GS, Gulakova DM, Ristamov NA. Features of changes of fetoplacental endocrine function and central hemodynamics in pregnant women at preeclampsia. *Avicenna Bulletin*. 2011;(3):75–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2011-13-3-75-77>.
- Khorami-Sarvestani S, Vanaki N, Shojaeian S, Zarnani K, Stensballe A, Jeddi-Tehrani M, Zarnani AH. Placenta: an old organ with new functions. *Front Immunol*. 2024;15:1385762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1385762>.
- Ходжаева ЗС, Холин АМ, Вихляева ЕМ. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013;(10):4–11. Режим доступа: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Rannyya-i-pozdnyaya-preeklampsiya-paradigmy-patobiologii-i-klinicheskaya-praktika.html>.
- Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Vikhlyayeva EM. Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and clinical practice. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(10):4–11. (In Russ.) Available at: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Rannyya-i-pozdnyaya-preeklampsiya-paradigmy-patobiologii-i-klinicheskaya-praktika.html>.
- Павлова ТВ, Петрухин ВА, Каплин АН, Малутина ЕС, Селиванова АВ, Землянская ЛО. Новые подходы в оценке клинко-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать-плацента-плод с применением атомно-силового исследования. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):16–21. <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210116>.
Pavlova TV, Petrukhin VA, Kaplin AN, Maluyutina ES, Selivanova AV, Zemlyanskaya LO. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force microscopy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(1):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2021210116>.
- Sereke SG, Omara RO, Bongomin F, Sarah Nakubulwa S, Kiseembo HN. Prospective verification of sonographic fetal weight estimators among term parturients in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):175. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03645-4>.
- Shinar S, Tigert M, Agrawal S, Parks WA, Kingdom JC. Placental growth factor as a diagnostic tool for placental mediated fetal growth restriction. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.023>.
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F et al. FIGO (international Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(1):3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>.
- Bachmann LM, Khan KS, Ogah J, Owen P. Multivariable analysis of tests for the diagnosis of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):370–374. <https://doi.org/10.1002/uog.77>.
- Pini N, Lucchini M, Esposito G, Tagliaferri S, Campanile M, Magenes G, Signorini MG. A machine learning approach to monitor the emergence of late intrauterine growth restriction. *Front Artif Intell*. 2021;4:622616. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.622616>.
- Lee KS, Kim HY, Lee SJ, Kwon SO, Na S, Hwang HS et al. Prediction of newborn's body mass index using nationwide multicenter ultrasound data: a machine learning study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):172. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03660-5>.
- Bahado-Singh RO, Yilmaz A, Bisgin H, Turkoglu O, Kumar P, Sherman E et al. Artificial intelligence and the analysis of multi-platform metabolomics data for the detection of intrauterine growth restriction. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0214121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214121>.
- Кинжалова СВ, Макаров РА, Бычкова СВ, Давыдова НС. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):54–58. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-54-58>.
Kinzhhalova SV, Makarov RA, Bychkova SV, Davydova NS, Pestryaeva LA. Features of early neonatal adaptation in infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-54-58>.
- Ulfsdottir H, Grandahl M, Björk J, Karlmark S, Ekéus C. Share. The association between pre-eclampsia and neonatal complications in relation to gestational age. *Acta Paediatr*. 2024;113(3):426–433. <https://doi.org/10.1111/apa.17080>.
- Барсуков АВ, Глуховской ДВ, Таланцева МС, Багаева ЗВ, Пронина ЕВ, Зобнина МП и др. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы AT1-ангиотензиновых рецепторов. *Системные гипертензии*. 2013;10(1):88–96. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/286>.
Barsukov AV, Glukhovskoy DV, Talantseva MS, Bagaeva ZV, Pronina EV, Zobnina MP et al. Left ventricular hypertrophy and the renin-angiotensin-aldosterone system: focusing on AT1 angiotensin receptor blockers. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):88–96. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/286>.
- Crevet L, Vanacker JM. Regulation of the expression estrogen related receptors (ERRs). *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(22):4573–4579. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03549-0>.
- Yousif D, Bellos I, Penzlin AI, Hijazi MM, Illigens BM, Pinter A, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2019;10:816. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00816>.
- Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(1):16–27. <https://doi.org/10.1002/uog.20117>.
- Brussé IA, Peters NC, Steegers EA, Duvekot JJ, Visser GH. Electroencephalography during normotensive and hypertensive pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(12):794–803. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821286f1>.
- Chekhnin VP, Lebedev SV, Dmitrieva TB, Blinov DV, Gurina OI, Semenova AV, Volodin NN. Enzyme immunoassay of NSE and GFAP as the criterion of dynamic evaluation of the rat blood-brain barrier in perinatal hypoxic ischemic injury of the CNS. *Bull Exp Biol Med*. 2003;136(3):261–265. <https://doi.org/10.1023/b:bebim.0000008978.27644.4b>.
- Murthy S, Ryan A, He C, Mallampalli RK, Carter AB. Rac1-mediated mitochondrial H2O2 generation regulates MMP-9 gene expression in macrophages via inhibition of SP-1 and AP-1. *J Biol Chem*. 2010;285(32):25062–25073. <http://doi.org/10.1074/jbc.M109.099655>.
- Шифман ЕМ, Тихова ГП, Флока СЕ. Клинико-физиологические особенности развития неврологических осложнений эклампсии: систематический обзор. *Акушерство и гинекология*. 2010;(5):6–14. <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-fiziologicheskie-osobennosti-razvitiya-nevrologicheskikh-oslojnenii-eklampsii-sistemateskii-obzor.html>.
Shifman EM, Tikhova GP, Floka SE. Clinical and physiological features of neurological complications of eclampsia: a systematic review. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2010;(5):6–14. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-fiziologicheskie-osobennosti-razvitiya-nevrologicheskikh-oslojnenii-eklampsii-sistemateskii-obzor.html>.

27. Клигуненко ЕН, Волков АО. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у беременных в III триместре. *Медицина неотложных состояний*. 2014;62(7):131–133. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tzcejf>. Kligenenko EN, Volkov AO. The interrelation of pro- and antiinflammatory cytokines in the third trimester of pregnancy. *Emergency Medicine*. 2014;62(7):131–133. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tzcejf>.
28. Maitra U, Davis S, Reilly CM, Li L. Differential regulation of Foxp3 and IL-17 expression in CD4 T helper cells by IRAK-1. *J Immunol*. 2009;182(9):5763–5769. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900124>.
29. Нефедова ДД, Линде ВА, Левкович МА. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2013;(4):16–21. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-4-16-21>. Nefedova DD, Linde VA, Levkovich MA. Immunological aspects of pregnancy (review). *Medical Herald of the South of Russia*. 2013;(4):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2013-4-16-21>.
30. LaMarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during preeclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? *Lancet*. 2011;2011(3):59–64. <https://doi.org/10.2147/IIICMR.S16320>.
31. Andreoli L, Regola F, Caproli A, Crisafulli F, Fredi M, Lazzaroni MG et al. Pregnancy in antiphospholipid syndrome: what should a rheumatologist know? *Rheumatology*. 2024;63(5):S186–S195. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead537>.
32. Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev*. 2008;223:300–316. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00641.x>.
33. Сухих ГТ, Мурашко ЛЕ (ред.). *Преэклампсия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 576 с.
34. Pierik E, Prins JR, van Goor H, Dekker GA, Dahan MR, Seelen MAJ, Scherjon SA. Dysregulation of Complement Activation and Placental Dysfunction: A Potential Target to Treat Preeclampsia? *Front Immunol*. 2020;10:3098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098>.
35. Sutton EF, Gemmel M, Brands J, Gallaher MJ, Powers RW. Paternal deficiency of complement component C1q leads to a preeclampsia-like pregnancy in wild-type female mice and vascular adaptations postpartum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;318(6):R1047–R1057. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00353.2019>.
36. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия как гестационный иммуно-комплексный комплемент-опосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>. Sidorova IS, Nikitina NA. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(1):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
37. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):357–375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>.
38. Сидорова ИС, Никитина НА. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017;(3):55–61. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>. Sidorova IS, Nikitina NA. A scientifically based prediction system for preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017;(3):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.55-61>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Логинов, О.Р. Баев, О.В. Тысячный
 Написание текста – А.М. Приходько, В.В. Логинов
 Обзор литературы – А.М. Приходько, А.Ю. Романов
 Редактирование – О.В. Тысячный, А.Ю. Романов
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Р. Баев

Contribution of authors:

Concept of the article – Viktor V. Loginov, Oleg R. Baev, Oleg V. Tsyachnyi
 Text development – Andrey M. Prikhodko, Viktor V. Loginov
 Literature review – Andrey M. Prikhodko, Andrey Yu. Romanov
 Editing – Oleg V. Tsyachnyi, Andrey Yu. Romanov
 Approval of the final version of the article – Oleg R. Baev

Информация об авторах:

Приходько Андрей Михайлович, д.м.н., врач 1-го родильного отделения, ведущий научный сотрудник 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_prihodko@oparina4.ru

Логинов Виктор Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией нейрофизиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; vicloginov@yandex.ru

Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., научный сотрудник 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; o_tsyachny@oparina4.ru

Романов Андрей Юрьевич, к.м.н., заведующий отделом планирования и сопровождения научных проектов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; romanov1553@yandex.ru

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; o_baev@oparina4.ru

Information about authors:

Andrey M. Prikhodko, Dr. Sci. (Med.), Physician of the 1st Maternity Ward, Leading Researcher of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_prihodko@oparina4.ru

Viktor V. Loginov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurophysiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; vicloginov@yandex.ru

Oleg V. Tsyachnyi, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_tsyachny@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Planning and Support of Scientific Projects, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

Oleg R. Baev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; o_baev@oparina4.ru