

УДК 618.3-06

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179><https://elibrary.ru/QSCYUH>

Возможности прогнозирования манифестации HELLP-синдрома

Ефим Муневич Шифман¹, Наталья Юрьевна Пылаева², Владимир Викторович Гуляев²,
Александр Вениаминович Куликов³, Анатолий Викторович Пылаев²,
Елена Николаевна Казинина², Елена Николаевна Прочан²✉

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ prochan@mail.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на использование современных принципов лечения тяжелой преэклампсии, показатели летальности для матери и новорожденного при развитии такого жизнеугрожающего осложнения, как HELLP-синдром, остаются высокими. Внедрение в повседневную врачебную практику точных моделей ранней диагностики и прогнозирования вероятности манифестации и тяжести течения HELLP-синдрома позволит повысить безопасность родоразрешения беременных с тяжелой преэклампсией.

Цель исследования — определить современное состояние вопроса и систематизировать текущие данные о методах прогнозирования вероятности манифестации HELLP-синдрома.

Материалы и методы. Проведен качественный анализ клинических испытаний и обзоров, посвященных прогнозированию развития HELLP-синдрома, с использованием базы данных PubMed и поисковой системы Google Scholar. Поиск выполнялся на русском и английском языках по ключевым словам «предикторы», или «предикция», или «прогнозирование», и «HELLP-синдром». Дата последнего поискового запроса: 22 марта 2024 г.

Результаты. Проанализированы анамнестические данные и исходные характеристики пациенток с HELLP-синдромом.

Обсуждение. В аналитический обзор вошли публикации, посвященные изучению влияния предикторных возможностей потенциальных биохимических маркеров, клинико-анамнестических признаков и данных инструментального обследования на вероятность развития HELLP-синдрома.

Выводы. Адекватное прогнозирование манифестации HELLP-синдрома возможно на основе комплексного анализа всех выявленных факторов, позволяющего определить эффективные прогностические модели в целях улучшения исходов для матери и плода у беременных с тяжелой преэклампсией.

Ключевые слова: HELLP-синдром, преэклампсия, прогнозирование, предикторы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Возможности прогнозирования манифестации HELLP-синдрома / Е. М. Шифман, Н. Ю. Пылаева, В. В. Гуляев [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 179–197. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179>. EDN: <https://elibrary.ru/QSCYUH>.

Possibilities of Predicting the Manifestation of HELLP Syndrome

Efim M. Shifman¹, Natalia Yu. Pylaeva², Vladimir V. Gulyaev², Alexander V. Kulikov³,
Anatoly V. Pylaev², Elena N. Kazinina², Elena N. Prochan²✉

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ prochan@mail.ru

Abstract

Introduction. Despite the use of modern principles of treatment of severe preeclampsia, mortality rates for mother and newborn in the development of life-threatening complication of preeclampsia, such as HELLP syndrome, remains high. The introduction of accurate models of early diagnosis and prediction of the probability of manifestation and severity of the HELLP syndrome into everyday medical practice will improve the safety of delivery of pregnant women with severe preeclampsia.

The aim of the study is to determine the current state of the issue and systematize current data on methods of predicting the probability of HELLP syndrome manifestation.

Materials and methods. An analytical review of the literature. A qualitative analysis of clinical trials and reviews on prediction of HELLP syndrome was conducted using the following data sources: PubMed and Google Scholar. The search was carried out in Russian and English, using the keywords “predictors”, or “prediction”, and “HELLP syndrome”. The date of the last search query is 22 March 2024.

Results. Anamnestic data and initial characteristics of patients with HELLP syndrome were analyzed.

Discussion. The analytical review included publications devoted to the study of the influence of predictive capabilities of potential biochemical markers, clinical and anamnestic signs and instrumental examination data on the probability of HELLP syndrome development.

Conclusion. Adequate prediction of the manifestation of HELLP syndrome is possible on the basis of a comprehensive analysis of all identified factors, allowing the identification of effective prognostic models to improve maternal and fetal outcomes in pregnant women with severe preeclampsia.

Keywords: HELLP syndrome, preeclampsia, prediction, predictors

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Shifman EM, Pylaeva NYu, Gulyaev VV, Kulikov AV, Pylaev AV, Kazinina EN, et al. Possibilities of predicting the manifestation of HELLP syndrome. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):179–197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179>. EDN: <https://elibrary.ru/QSCYUH>.

© Шифман Е. М., Пылаева Н. Ю., Гуляев В. В., Куликов А. В., Пылаев А. В., Казинина Е. Н., Прочан Е. Н., 2024

© Shifman E. M., Pylaeva N. Yu., Gulyaev V. V., Kulikov A. V., Pylaev A. V., Kazinina E. N., Prochan E. N., 2024

Список сокращений

95 % ДИ — 95 % доверительный интервал

аГУС — атипичный гемолитико-уремический синдром

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

вкДНК — внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МНО — международное нормализованное отношение

ОР — относительный риск

ПЭ — преэклампсия

ТМА — тромботическая микроангиопатия

ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ADAMTS-13 — фермент металлопротеиназы, принадлежащий к семейству пептидазных белков ADAM (от *англ.* A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-Like Domains, Member 13)

ASPI — отношение аспартатаминотрансферазы к числу тромбоцитов (*англ.* Aspartate-Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)

AUC — площадь под кривой (*англ.* Area Under Curve)

DNI — дельта-нейтрофильный индекс (*англ.* Delta Neutrophil Index)

HELLP — гемолиз, повышение активности ферментов печени, тромбоцитопения (*англ.* Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count)

IGFBP — протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста (*англ.* Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein)

CFH — фактор комплемента H (*англ.* Complement Factor H)

CFI — фактор комплемента I (*англ.* Complement Factor I)

mHAM — модифицированный метод гомотопического анализа (*англ.* Modified Homotopy Analysis Method)

MCP — мембранный ингибитор системы комплемента (*англ.* Membrane Cofactor Protein)

microPHK — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

MPV — соотношение среднего объема тромбоцитов (*англ.* Mean Platelet Volume)

NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (*англ.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio)

PDW — ширина распределения тромбоцитов (*англ.* Platelet Distribution Width)

PIERS — комплексная оценка риска развития преэклампсии (*англ.* Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk)

PIGF — ангиогенный фактор роста плаценты (*англ.* Placental Growth Factor)

PLR — соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (*англ.* Platelet to Lymphocyte Ratio)

PRISMA — предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* Receiver Operating Characteristic)

SAA — сывороточный амилоид А (*англ.* Serum Amyloid A)

sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*англ.* Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1)

SII — индекс системного иммунного воспаления (*англ.* Systemic Immune Inflammatory)

sVEGF-R2 — растворимая форма рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (*англ.* Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2)

Введение

В настоящее время HELLP-синдром¹ рассматривается как жизнеугрожающее осложнение тяжелой преэклампсии (ПЭ) [1]. И хотя о смертельно опасной триаде симптомов известно давно [2, 3], число нерешенных проблем, связанных с рассматриваемым синдромом, постоянно растет [4–6]. К одному из наиболее важных относится прогнозирование манифестации и (или) прогрессирования HELLP-синдрома у пациенток с тяжелой ПЭ как до родоразрешения, так и после него, когда его этиопатогенетическая причина в виде беременности устранена и можно предположить улучшение состояния пациентки.

Этот вопрос является крайне актуальным, поскольку HELLP-синдром в качестве опаснейшего осложнения ПЭ сопровождает от 0,5 % до 0,9 % беременностей, а материнская и перинатальная летальность, несмотря на все достижения современной медицины, достигает, по данным разных исследований, 24 % и 37 % соответственно [1, 7, 8]. Столь высокие показатели летальности связаны с развитием таких жизнеугрожающих осложнений HELLP-синдрома, как эклампсия, отслойка плаценты, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная недостаточность, полисерозит, отеки голов-

¹ Название синдрома — акроним от симптомов: гемолиза, повышения активности ферментов печени, тромбоцитопении (*англ.* Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count).

ного мозга и легких, подкапсульная гематома и разрыв печени, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт и полиорганная недостаточность. Плоду на фоне течения HELLP-синдрома с большой степенью вероятности угрожают недоношенность, синдром задержки развития плода, асфиксия или тяжелые дыхательные нарушения при рождении, синдром аспирации мекония [9].

В последнее десятилетие впервые за всю историю изучения HELLP-синдрома появились первые конкретные данные о возможных этиопатогенетических механизмах его развития [10, 11], представляющие интерес не только в плане изучения фундаментальных аспектов этого осложнения, но и для определения потенциальных предикторов и маркеров его развития.

Цель работы — анализ современных методов прогнозирования вероятности манифестации HELLP-синдрома.

Материалы и методы

С января 2024 г. в электронной базе данных PubMed и поисковой системе Google Scholar произведен поиск литературы, который выполнялся на русском и английском языках по ключевым словам «предикторы», или «предикция», или «прогнозирование», и «HELLP-синдром». Дата последнего поискового запроса: 22 марта 2024 г.

Во всех найденных публикациях изучена библиография и списки источников для выявления дополнительных, необнаруженных ранее статей; при написании обзора всего использовано 68 источников, 59 — из базы данных PubMed, 8 — недублирующихся статей из Google Scholar.

Работы, текст которых недоступен в полном объеме или не содержит ценной информации по основной теме разбора, а также дублирующиеся результаты были исключены.

Для проведения обзора использована методология, рекомендованная Кокрейновским руководством для систематических обзоров вмешательств [12].

Поиск в PubMed предложил 235 результатов по ключевым словам, процесс отбора изображен на рисунке.

В обзор включены литературные источники, опубликованные за период с 1954 по 2024 г.

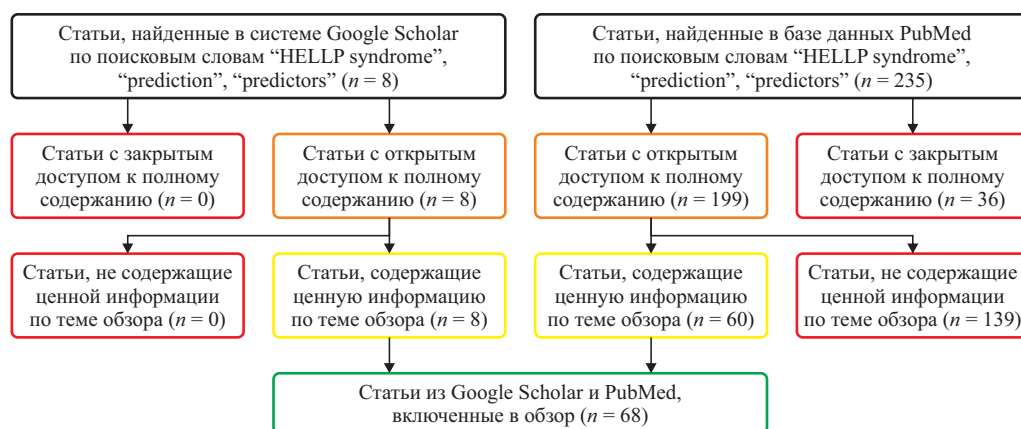


Рис. PRISMA-диаграмма¹ процесса отбора и исключения статей для рассмотрения

¹ PRISMA — предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Результаты

Анамнестические данные и исходные характеристики пациенток с HELLP-синдромом

Количество публикаций, в которых представлено изучение этнических особенностей беременных с HELLP-синдромом, в отличие от числа работ о прогнозировании ПЭ у пациенток различной расовой принадлежности, значительно меньше. Тем не менее исследование Н. Оливьеры и др. (англ. N. Oliveira et al.) показало, что вероятность развития HELLP-синдрома является более высокой у женщин афроамериканского происхождения по сравнению с представительницами европеоидной расы [13]. Похожие результаты получены Д. Донгарвар и др. (англ. D. Dongarwar et al.) после анализа данных общенациональной выборки за 2016–2018 гг. в Соединенных Штатах Америки [14]. Необходимо отметить, что для этнической группы пациенток афроамериканского происхождения, как следует из результатов мультицентрового исследования Р. Чорнок и др. (англ. R. Chornock et al.), также характерна большая частота встречаемости других осложнений тяжелой ПЭ, таких как эклампсия и выраженная артериальная гипертензия, в т. ч. в послеродовом периоде [15].

По мнению О. Мальмстрём и др. (англ. O. Malmström et al.), прогностическая значимость анамнестических факторов риска HELLP-синдрома может зависеть от того, какой по счету является текущая беременность. При первой беременности выявлена корреляция между повышением вероятности развития HELLP-синдрома и увеличением индекса массы тела более 35 кг/м², а также наличием сахарного диабета и признаков ранней ПЭ; при второй — среди потенциальных факторов риска HELLP-синдрома преобладали данные о ранней ПЭ во время предыдущей беременности и преждевременных родах [16].

В работе С. Лисонковой и др. (англ. S. Lisonkova et al.), которые изучили данные анамнеза 2663 жительниц Канады с HELLP-синдромом за 2012–2016 гг., к факторам риска этого жизнеугрожающего осложнения ПЭ отнесены возраст более 35 лет, проживание в сельской местности, первая беременность или паритет более четырех, диабет, использование вспомогательных репродуктивных технологий, наличие хронических заболеваний сердца и системной красной волчанки [9].

Обсуждение

Генетические аспекты развития HELLP-синдрома

При исследовании прогностических возможностей потенциальных маркеров и предикторов, наряду с анамнестическими особенностями пациенток, целесообразно учитывать и этиологические механизмы HELLP-синдрома, по которым в последнее десятилетие были получены первые конкретные данные. Некоторые сообщения касаются самого раннего этапа имплантации, когда сбалансированная генетическая регуляция иммунного ответа материнской децидуальной оболочки по отношению к аллоантигенам плода наиболее актуальна [17, 18]. Ряд авторов объясняет развитие HELLP-синдрома в период имплантации генетическими аномалиями, касающимися участников иммунологического ответа на имплантацию антигенно-чужеродного агента, причем генетические аномалии описаны как у матери, так и плода [19–21].

Часть генетических аномалий уже известна. Так, например, Т. Варконьи и др. (англ. T. Várkonyi et al.) описали ряд плацентарных генов (*LEP*, *CGB*, *LHB*, *INHA*, *SIGLEC6*, *PAPPA2*, *TREM1* и *FLT1*), динамика экспрессии которых была сходна при развитии как ПЭ, так и HELLP-синдрома [17]. Интересно, что многие из этих генов кодируют белки, которые уже считаются биомаркерами ПЭ.

В исследовании И. Хромадниковой и др. (*англ.* I. Hromadnikova et al.) [22] установлено, что при беременности, осложненной развитием HELLP-синдрома, наблюдалась активация шести вариантов малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (microРНК) (miR-1-3p, miR-17-5p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p и miR-499a-5p). Использование комбинации всех шести microРНК сопровождалось высокой точностью раннего выявления беременностей с вероятным развитием HELLP-синдрома ($AUC^1 = 0,903$, $p < 0,001$, чувствительность — 78,57 %, специфичность — 93,75 %, пороговое значение $>0,1622$), частота ложноположительных результатов составила 10,0 %. В дальнейшем такая прогностическая модель HELLP-синдрома была дополнена клиническими характеристиками матери, большинство из которых идентифицированы как факторы риска развития HELLP-синдрома: возраст матери более 35 лет, ожирение на ранних сроках гестации, наличие аутоиммунного заболевания, использование вспомогательных репродуктивных технологий, наличие HELLP-синдрома и (или) ПЭ в анамнезе, а также наличие генных мутаций тромбофилии. При этом чувствительность модели повышалась до 85,71 %. При включении в модель еще двух клинических переменных — положительного результата скрининга ПЭ в первом триместре и (или) задержки роста плода по алгоритму Фонда эмбриональной медицины (*англ.* Fetal Medicine Foundation) [23] — прогностическая способность увеличивалась до 92,86 %.

В работе К. М. Хименеса и др. (*англ.* K. M. Jiménez et al.) проведено секвенирование генома 79 пациенток с HELLP-синдромом для идентификации генетических аномалий в генах, экспрессия которых связана с регуляцией ангиогенеза, свертываемости крови, липидного обмена и иммунологического ответа на имплантацию [24]. В результате у 57 % пациенток выявлены 2 и более мутаций исследуемых генов, что, по мнению авторов, свидетельствует о полигенном наследовании HELLP-синдрома и может быть использовано для прогнозирования его развития.

Интересные результаты получены К. Берриман и др. (*англ.* K. Berryman et al.), которые исследовали активность циркуляторных и плацентарных протеасом и иммунопротеасом у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, ПЭ и HELLP-синдромом [25]. Наиболее высокий уровень активности протеасом в плазме, коррелирующий со снижением показателей интерферона- γ и увеличением интерлейкинов-8 и -10, выявлен при HELLP-синдроме. Плацентарная экспрессия протеасомы $\beta 5$ и иммунопротеасомы $\beta 5i$ были также максимально выражены у пациенток с HELLP-синдромом. Материалы исследования, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что развитие ПЭ происходит на фоне изменения плацентарной продукции ряда регуляторных белков, реализующих информационную программу клеток, а результаты проведенного протеомного анализа позволяют расширить представления о механизмах развития ПЭ и HELLP-синдрома и вероятных кандидатах на роль их молекулярных предикторов.

Особенности клинического течения и динамики лабораторных признаков при беременности, осложненной HELLP-синдромом

Многими исследователями в качестве потенциальных предикторов HELLP-синдрома изучаются лабораторные показатели и особенности клинических проявлений при этом патологическом состоянии, причем как изолированно, так и в составе многомерных прогностических моделей. Так, Ф. Кадорет и др. (*англ.* F. Cadoret et al.) после использования

¹ AUC — площадь под кривой (*англ.* Area Under Curve), количественный показатель ROC-кривой (ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* Receiver Operating Characteristic)).

метода логистической регрессии в качестве значимых прогностических факторов выбрали гиперрефлексию (ОР = 12,35; 95 % ДИ = 3,8–39,9¹), уровень креатинина сыворотки крови (ОР = 1,03; 95 % ДИ = 1002–1058) и нарушение кровотока в пуповине (ОР = 3,95; 95 % ДИ = 1,05–14,81) [26].

В работе И. Полата и др. (англ. I. Polat et al.), наряду с лабораторными данными, у пациенток с ПЭ изучали доплерометрические показатели маточно-плацентарного кровотока во втором триместре, а также маточно-плацентарно-плодового кровотока в третьем. В результате этого установлено, что наиболее выраженные отклонения изучаемых параметров коррелировали с вероятностью развития HELLP-синдрома, недоношенности и перинатальной смертности [27].

В исследовании М.-Ф. Чен и др. (англ. M.-F. Chen et al.) показано, что у пациенток с ранней ПЭ в сочетании с HELLP-синдромом, по сравнению с женщинами с ранней ПЭ без него, патологическое состояние диагностировано при более ранних гестационных сроках, а беременность сопровождалась более выраженными показателями артериальной гипертензии [28]. Кроме этого, авторами публикации определена корреляция между количеством тромбоцитов во втором триместре и развитием HELLP-синдрома ($p = 0,006$), при этом AUC ROC-графика достигала 0,746 (95 % ДИ = 0,596–0,897).

Надо отметить, что показатели числа тромбоцитов являются одним из наиболее часто используемых признаков, используемых исследователями для прогнозирования HELLP-синдрома, причем не только в качестве самостоятельного предиктора, как в приведенной выше публикации, но и среди других потенциальных маркеров, включаемых в различные прогностические модели.

Так, М. Мелинте-Попеску и др. (англ. M. Melinte-Popescu et al.) выбрали тромбоцитопению, наличие гемолиза и повышение активности печеночных трансаминаз для оценки и сравнения прогностических характеристик четырех различных моделей на основе машинного обучения: случайного леса, дерева решений, наивного байесовского классификатора и модели k -ближайших соседей [29].

Х. Хуанг и др. (англ. H. Huang et al.), предлагая свою прогностическую модель, дополнили три основных критериальных признака HELLP-синдрома такими показателями, как уровень гемоглобина, билирубина и фибриногена, а также гестационным возрастом при поступлении и на момент родоразрешения, рекомендуя отмеченные признаки в качестве факторов риска развития HELLP-синдрома [30].

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного Чж. Ли и др. (англ. Z. Li et al.), для роли предикторов HELLP-синдрома предложены показатели среднего артериального давления, индекса APRI², холинэстеразы, продуктов деградации фибрина и уровня кальция [31]. Форма ROC-кривой и значение индекса AUC, равное 0,97, указали на хорошую прогностическую эффективность полученной модели.

Интересны данные недавней публикации о результатах валидации популярной в настоящее время полной модели PIERS³ для прогнозирования неблагоприятных исходов ПЭ, в т. ч. HELLP-синдрома [32]. Полная модель PIERS является интегративной, включая в себя клинические симптомы (гестационный возраст, наличие диспноэ или болей в грудной клетке, насыщение крови кислородом) и лабораторные показатели (количество тромбо-

¹ ОР — относительный риск. 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал.

² ASPI — отношение аспаратаминотрансферазы (ACT) к числу тромбоцитов (англ. Aspartate-Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index).

³ PIERS — интегрированная оценка риска преэклампсии (англ. Pre-eclampsia Integrated Estimate of Risk).

цитов, уровень креатинина, активность печеночных аминотрансфераз в периферической крови). В это исследование были включены 208 пациенток с ПЭ специализированной клиники Университета Кампинаса в Бразилии. Наиболее частыми осложнениями ПЭ у обследованных женщин являлись HELLP-синдром (6,7 %), эклампсия (3,8 %) и отслойка плаценты (2,4 %). Полученные результаты свидетельствовали о том, что пороговое значение для оценки неблагоприятных исходов для матери составило 2,15 %, а прогностическая способность характеризовалась индексом AUC, равным 0,845 (чувствительность — 75 %, специфичность — 83 %). Несмотря на то, что эта модель, по мнению авторов публикации, является эффективным инструментом для предикции вероятности неблагоприятных исходов ПЭ, избирательно прогнозировать развитие HELLP-синдрома модель не позволяет.

К. Укан и др. (*англ.* K. Uscan et al.) в группах здоровых беременных и пациенток с ПЭ, эклампсией и HELLP-синдромом изучали комплекс факторов, включающих как клинические проявления (уровень систолического и диастолического артериального давления), так и лабораторные (показатели протеинурии, АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также сывороточного амилоида А (*англ.* Serum Amyloid A, SAA), прокальцитонина, С-реактивного белка и активности фактора некроза опухоли альфа). Результаты исследования показали, что изучаемые показатели наиболее значительно и статистически достоверно отличались от референсных у пациенток с эклампсией и HELLP-синдромом [33].

Целью исследования Ю. Дала и др. (*англ.* Y. Dal et al.) было определение диагностических и прогностических возможностей таких показателей, как дельта-нейтрофильный индекс (*англ.* Delta Neutrophil Index, DNI), отражающий фракцию незрелых гранулоцитов в крови; индекс системного иммунного воспаления (*англ.* Systemic Immune Inflammatory, SII), рассчитываемый по количеству лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов; и лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент у 52 пациенток с ПЭ и 19 — с HELLP-синдромом в сравнении с 50 здоровыми беременными [34]. Полученные результаты продемонстрировали, что динамика индексов DNI и SII была наиболее выражена у пациенток с HELLP-синдромом, а у здоровых беременных и пациенток с ПЭ оказалась сходной. Значения лимфоцитарно-моноцитарного коэффициента достоверно отличались только у беременных с ПЭ, а в группах с HELLP-синдромом и здоровых беременных отличий не выявлено. Таким образом, использование изучаемых индексов, отражающих участие механизмов воспаления в патогенезе гипертензивных расстройств, может быть полезным для прогнозирования и ранней диагностики HELLP-синдрома.

Несмотря на сходность механизмов развития ПЭ и HELLP-синдрома, не все методы предикции, заслужившие признания в отношении ПЭ, могут применяться для прогнозирования HELLP-синдрома. Так, очень простой и финансово доступный способ заключается в определении соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (*англ.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (*англ.* Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR), а также среднего объема тромбоцитов (*англ.* Mean Platelet Volume, MPV). Перечисленные показатели оказались чувствительными биомаркерами ранней ПЭ, отражая нарушения процессов асептического воспаления в первом триместре [35–37]. Однако на фоне развития HELLP-синдрома, как показала работа Дж. Систы и др. (*англ.* G. Sisti et al.), уровень отмеченных маркеров ПЭ не изменялся [38]. Авторы указанной публикации предположили, что HELLP-синдром сопровождается внезапным усилением процессов воспаления в третьем триместре, не проявляющегося на ранних этапах плацентации.

Противоположные выводы о прогностической значимости маркеров, изучаемых Дж. Систи и др. [38], сформулированы в другом исследовании. Су-Я Канг и др. (*англ.* S.-Y. Kang et al.) сравнивали данные 210 здоровых беременных, 210 женщин с ПЭи 210 пациенток с HELLP-синдромом [39]. По результатам их работы, такие показатели, как NLR и MPV, а также ширины распределения тромбоцитов (*англ.* Platelet Distribution Width, PDW) и эритроцитов (*англ.* Red Blood Cell Distribution Width, RDW) были максимально высокими, а PLR — наиболее низким в группе пациенток с HELLP-синдромом. Вероятно, для оценки истинной способности предложенных тестов прогнозировать HELLP-синдром в первом триместре беременности необходимы более масштабные исследования.

Простыми и удобными для практического применения при прогнозировании осложнений HELLP-синдрома представляются рекомендации Э. Гедика и др. (*англ.* E. Gedik et al.) [40]. Исходя из возможности использования таких показателей, как уровень тромбоцитов, активность АСТ и АЛТ в качестве критериальных признаков HELLP-синдрома, авторы предложили применять для прогнозирования осложнений этого состояния не столько наличие тромбоцитопении и повышенной активности трансаминаз, как при диагностике, сколько степень выраженности этих признаков. В результате проведенного исследования показана связь между тромбоцитопенией, увеличением активности АЛТ, АСТ, а также ЛДГ и уровня билирубина с ростом показателей материнской смертности. Снижение концентрации фибриногена, пролонгированное активированное тромбопластиновое время, повышенный уровень международного нормализованного отношения (МНО), а также мочевины и креатинина коррелировал с более высоким риском осложнений. К сожалению, авторы работы не привели референсных значений изучаемых показателей для прогнозирования тяжелого течения HELLP-синдрома и его осложнений, однако предложили интересное направление для планирования будущих исследований.

На целесообразность использования показателей ЛДГ и АСТ при HELLP-синдроме обращает внимание еще одно исследование, однако не столько для прогнозирования его осложнений, сколько для дифференциальной диагностики с первичной тромботической микроангиопатией (ТМА), атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), проведение которой является сложной, но необходимой для определения дальнейшей тактики лечения задачей [41]. Авторы работы предложили использовать для этой цели соотношение ЛДГ/АСТ, которое, согласно их наблюдениям, при развитии HELLP-синдрома и ТТП не превышает 10, а при аГУС — гораздо выше. Вероятно, указанная закономерность обусловлена превалированием поражения печени над интенсивностью гемолиза при HELLP-синдроме в отличие от более выраженного гемолиза по сравнению с печеночной дисфункцией при аГУС. Это наблюдение, на наш взгляд, имеет большое прогностическое значение, поскольку контроль динамики активности ЛДГ и АСТ является рутинным методом лабораторной диагностики, результаты которого могут быть получены через несколько часов, в отличие от уровня специфического показателя ADAMTS-13¹, возможность исследования которого доступна немногим клиникам и требует гораздо большего времени.

В сообщении Ш. Д. Кейзер и др. (*англ.* S. D. Keiser et al.) можно увидеть использование более высоких показателей порогового значения соотношения ЛДГ/АСТ для дифференциальной диагностики HELLP-синдрома и ТТП — при повышении указанного соотношения

¹ ADAMTS-13 — фермент металлопротеиназы, принадлежащий к семейству пептидазных белков ADAM (от *англ.* A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-Like Domains, Member 13).

более 22,12, по их мнению, диагноз HELLP-синдрома можно исключить [42]. На наш взгляд, пороговое значение показателей соотношения ЛДГ/АСТ, определяющее вероятность развития HELLP-синдрома, требует дальнейших исследований.

С учетом того, что одним из критериальных признаков HELLP-синдрома является гемолиз, Х. Б. Унал и др. (англ. H. B. Ünal et al.) [43] для ранней диагностики ПЭ и HELLP-синдрома изучали уровень гаптоглобина сыворотки крови, белка плазмы крови, с высокой аффинностью связывающего гемоглобин, высвобождающийся из разрушенных в результате микроангиопатии эритроцитов и ингибирующий его окислительную активность. Всего обследовано 116 беременных женщин, 49 — с диагнозом преэклампсии, 13 — с HELLP-синдромом, в контрольную группу вошли 54 здоровые беременные женщины. Группы сравнивали по уровню гаптоглобина в сыворотке матери, а также количеству тромбоцитов, уровням АЛТ, АСТ, ЛДГ и мочевой кислоты. Полученные результаты показали, что средние значения гаптоглобина в группе пациенток с HELLP-синдромом составили $(0,29 \pm 0,23)$ г/л, в группе с ПЭ — $(1,01 \pm 0,52)$ г/л, а у здоровых беременных — $(1,16 \pm 0,37)$ г/л. Таким образом, наиболее низкие значения изучаемого показателя были отмечены в группе HELLP-синдрома по сравнению с группами преэклампсии и контрольной группой ($p < 0,001$), что, вероятно, свидетельствует о выраженном потреблении гаптоглобина при гемолизе и освобождении значительного количества молекул гемоглобина. Интересно, что хотя различия между HELLP-синдромом и двумя остальными группами исследования (контрольной и у беременных с ПЭ) были статистически значимыми, между показателями пациенток группы ПЭ и уровнем гаптоглобина у здоровых беременных существенных различий не выявлено. Можно предположить, что наблюдаемая динамика значений гемоглобина, отмеченная авторами исследования, свидетельствует о его предикторных свойствах, позволяющих дифференцировать ранние признаки манифестирующего HELLP-синдрома на фоне продолжающегося течения ПЭ. Кроме того, в работе выявлена значительная положительная корреляция между значением гаптоглобина и сроком гестации, значением рН в крови пуповины и оценкой по шкале Апгар на первой и пятой минутах ($p < 0,05$). Таким образом, авторами публикации сделан вывод о том, что значения гаптоглобина в сочетании с другими биохимическими параметрами можно использовать не только для ранней диагностики HELLP-синдрома, но и прогнозирования исходов для новорожденных у пациенток с этим патологическим состоянием.

Большой интерес представляет поиск предикторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития HELLP-синдрома на ранних сроках беременности — в первом триместре. Именно этой цели посвящена работа Х. Э. Толунай и др. (англ. H. E. Tolunay et al.) [44]. Включив в исследование 42 пациентки с HELLP-синдромом (группа исследования) и 74 здоровых беременных (группа контроля), они определили, что в первой отмечались более низкие уровни фибриногена и тромбоцитов, но значительно более высокие уровни активности АЛТ, АСТ, креатинина и МНО, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме этого, беременные, у которых HELLP-синдром развился в третьем триместре, имели значительно более высокие показатели индекса APRI в первом триместре, чем контрольная группа ($(0,64 \pm 0,10)$ против $(0,40 \pm 0,12)$, $p < 0,001$). Авторами определено пороговое значение 0,55 индекса APRI в первом триместре для прогнозирования HELLP-синдрома, развивающегося в третьем триместре беременности, которое характеризовалось чувствительностью 88,1 % и специфичностью 94,6 %.

Показатели пороговых значений индекса APRI, несколько отличающиеся от значений, приведенных в публикации Х. Э. Толуная и др. [44], получены М. И. Шашмазом и др.

(англ. М. I. Şaşmaz et al.) [45]. В их исследовании пороговое значение (англ. cut-off) для оценки значений индекса APRI в первом триместре беременности в целях прогнозирования HELLP-синдрома, развивающегося в третьем триместре, составило 0,57 (чувствительность — 86,5 %, специфичность — 77,3 %).

Компоненты системы комплемента

В настоящее время опубликовано значительное количество работ об участии компонентов системы комплемента в патогенезе HELLP-синдрома [46, 47]. При физиологически протекающей беременности, несмотря на антигенную провокацию со стороны полуаллогенного плода и плаценты, система комплемента остается иммунологически толерантной. Подобная нейтральность в период гестации обеспечивается сложным комплексом ингибиторных факторов, регулирующих инициацию всех трех путей активации [46, 48]. При этом повышение активности системы комплемента при физиологическом течении беременности уравнивается сопутствующим увеличением содержания регуляторов комплемента, представленных как плазменными, так и фиксированными на поверхности клеток белками [47, 49, 50]. При развитии гестационных гипертензивных расстройств равновесие в отношении регуляторов компонентов системы комплемента нарушается. Большое число наблюдений позволяет связать чрезмерную активацию комплемента, ПЭ и HELLP-синдром. Очень интересным в этом отношении является исследование М. Баццан и др. (англ. М. Bazzan et al.), в котором проведено сопоставление содержания C5b-9¹ в плазме крови здоровых беременных и беременных с HELLP-синдром, учитывая, что комплекс мембранной атаки C5b-9 — конечный продукт активации комплемента любым из трех известных путей — обладает наибольшей цитотоксичностью. Оказалось, что при HELLP-синдроме наблюдалось значительное повышение как C5b-9, так и активного компонента C5a, причем снижение показателей последнего происходило только через три месяца после родов [51]. Дальнейшие исследования генеза гестационных гипертензивных расстройств показали комплемент-индуцируемое увеличение уровня антиангиогенной молекулы sFlt-1², высвобождаемой из поврежденных клеток трофобласта, что позволило прояснить связь между цитотоксическими процессами, вызванными накоплением C5b-9, и нарушением этапов ангиогенеза в месте плацентации [52, 53].

С учетом важной роли дисрегуляции системы комплемента в патогенезе гестационной патологии представляется актуальным вопрос о вероятных участниках нарушения баланса этого звена иммунологического гомеостаза для использования их в качестве предикторов ранних этапов ПЭ и HELLP-синдрома. В настоящее время накоплено большое количество данных о наследственной природе отмеченных нарушений. Одним из примеров генетически обусловленных комплемент-опосредованных заболеваний, осложняющих течение беременности, является аГУС, понимание механизмов развития которого представляет большой интерес для прогнозирования HELLP-синдрома. аГУС рассматривается как орфанное заболевание, представляющее собой системную ТМА вследствие хронической неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [54, 55]. аГУС ассоциирован с такими дефектами альтернативного пути системы комплемента, как мутации генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (в большинстве случаев аГУС), MCP, CFI³, тромбомодулина, факторов В и С3, а также антителами к компоненту CFH, рутинный

¹ C5b-9 — терминальный комплекс комплемента C5b-9, комплекс мембранной атаки.

² sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1).

³ CFH — фактор комплемента Н (англ. Complement Factor H). MCP — мембранный ингибитор системы комплемента (англ. Membrane Cofactor Protein). CFI — фактор комплемента I (англ. Complement Factor I).

скрининг которых для прогнозирования и ПЭ, и HELLP-синдрома без наличия факторов риска аГУС в настоящее время считается нецелесообразным. Реализация у беременных пациенток с аГУС генетических дефектов ингибиторных белков системы комплемента сопровождается повреждением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с последующим тромбообразованием на его поверхности, что морфологически аналогично и для эндотелиопатии на фоне ПЭ и HELLP-синдрома. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента, однако мишенями при аГУС могут быть и другие органы и системы, например печень при типичном течении HELLP-синдрома, что приводит к взаимоотношающему нарушению их функции и развитию полиорганной недостаточности с высокими показателями летальности [56–58].

Клиническими проявлениями аГУС при беременности является тяжелая ПЭ и HELLP-синдром, хотя мутации генов регуляторных белков комплемента выявляются у беременных с ПЭ и HELLP-синдромом и без признаков явного аГУС [59, 60]. Пациентки с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом должны рассматриваться как группа высокого риска манифестации ТМА, нуждающаяся в тщательном мониторинге маркеров гемолиза, количества тромбоцитов и уровня креатинина. Поскольку, развитие аГУС в подавляющем большинстве случаев происходит в послеродовом периоде, отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей после родоразрешения (нарастание гемолиза, прогрессирующее снижение числа тромбоцитов, признаки органного поражения и развитие острого повреждения почек) позволяет предположить трансформацию клиники ПЭ и HELLP-синдрома в аГУС. Пролонгирование беременности у пациенток с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом не только повышает риск ассоциированных с ней осложнений (отслойки плаценты, антенатальной гибели плода, кровотечения и синдрома задержки развития плода), но и в 5 раз увеличивает риск развития аГУС. Учитывая значимый риск трансформации клиники ПЭ HELLP-синдрома в аГУС, прогнозирование и профилактику ПЭ и HELLP-синдрома можно рассматривать как предупреждение аГУС [61].

Акушерские осложнения и оперативные вмешательства (в первую очередь кесарево сечение) могут быть триггерами акушерского аГУС с клиникой HELLP-синдрома даже у женщин, не имеющих мутаций в генах системы комплемента. При этом вызванная сочетанием нескольких критических акушерских состояний «вторичная» гиперактивация системы комплемента при акушерском аГУС, запуская патологические механизмы, далее уже не оказывает влияние ни на тяжесть течения, ни на прогноз заболевания. Таким образом, акушерский аГУС представляет собой неоднородную группу, включающую как «классический», первичный аГУС, так и «вторичный» гемолитико-уремический синдром, не связанный с наследственной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу с классическим аГУС и проявляющийся клиникой HELLP-синдрома, в связи с чем дифференцировать в острый период «классический» аГУС и вторичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике практически невозможно [62].

Результаты этих, а также многих других исследований позволили рассматривать ПЭ и HELLP-синдром как вторичную, специфическую, ассоциированную с беременностью ТМА [57, 62, 63]. Тем не менее, несмотря на большое число публикаций, посвященных исследованию участию системы комплемента в патогенезе HELLP-синдрома, ни один из ее

участников в качестве предиктора изучаемого патологического состояния до сих пор не изучен. Одна из попыток продвижения на этом пути предпринята А. Дж. Вотом и др. (англ. A. J. Vaught et al.) [64], которые в своих исследованиях изучали роль как наследственных факторов, так и влияния внешней среды на развитие HELLP-синдрома. В этой публикации авторы провели сравнительный анализ частоты активации комплемента по альтернативному пути и мутаций зародышевой линии у пациенток с HELLP-синдромом в целях создания прогностической модели для его раннего выявления. В исследование были включены пациентки с HELLP-синдромом и здоровые беременные контрольной группы после 23 недель беременности, а также пациентки с аГУС и тромботической тромбоцитопенической пурпурой. После проведения функционального mHAM¹ и целевого генетического секвенирования во всех группах выявлено, что в когорту HELLP-синдрома входило значительно больше участниц с редкими зародышевыми мутациями в генах альтернативного пути активации комплемента по сравнению с контрольной группой (46 % против 8 %, $p = 0,01$). Кроме того, у пациенток с HELLP-синдромом значительно чаще был отмечен положительный результат на mHAM по сравнению с контрольной группой (62 % против 16 %, $p = 0,009$). В результате проведенного исследования авторы заключили, что положительный результат теста как на мутацию зародышевой линии, так и на mHAM является высокопрогностическим для диагностики HELLP-синдрома, что позволяет предположить эффективность лечения этого патологического состояния подобно аГУС — посредством ингибирования активации агрессивных компонентов системы комплемента.

Ангиогенные и антиангиогенные предикторы HELLP-синдрома

Целесообразность использования факторов этой группы для прогнозирования развития ПЭ и ее исходов в настоящее время не вызывает сомнений [65]. Однако в отношении применения маркеров ангиогенеза для предикции HELLP-синдрома однозначного мнения нет. Тем не менее в последнее десятилетие опубликованы работы, позволяющие определить потенциальный вектор этого поиска. Так, К. Бальян и др. (англ. K. Balyan et al.), изучая уровень ангиогенного фактора роста плаценты (англ. Placental Growth Factor, PlGF) у женщин группы высокого риска развития ПЭ на разных сроках гестации, выяснили, что при уменьшении его показателей ниже порогового значения, равного в 22 недели 224 пг/мл, вероятность развития HELLP-синдрома составила 15,8 % [66].

В работе Р. Муњоса-Эрнандеса и др. (англ. R. Muñoz-Hernández et al.) исследованы показатели растворимой формы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (англ. Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, sVEGF-R2), PlGF, растворимого эндоглина, общей и фетальной циркулирующей внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (вкДНК) у здоровых беременных женщин ($n = 26$), пациенток с умеренной ПЭ ($n = 37$), тяжелой ПЭ ($n = 25$) и с HELLP-синдромом ($n = 16$) [67]. Авторы отметили сильную корреляционную связь между увеличением значений изучаемых показателей и степенью тяжести ПЭ. Наиболее высокие уровни показателей отмечались у пациенток с HELLP-синдромом, значения общего количества вкДНК в этой группе женщин были значительно больше, чем при тяжелой ПЭ (20957 ± 2784 против 43184 ± 8647 GE/мл, $p = 0,01$). Таким образом, по мнению исследователей, динамика изучаемых в работе биомаркеров клеточного повреждения, ангиогенеза и антиангиогенеза может не только характеризовать тяжесть течения ПЭ, но и применяться для ранней диагностики HELLP-синдрома.

¹ mHAM — модифицированный метод гомотопического анализа (англ. Modified Homotopy Analysis Method).

В публикации Ли Вей и др. (англ. L. Wei et al.) представлены данные об изучении еще одного потенциального биомаркера HELLP-синдрома — протеина-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста [68]. В исследование было включено 87 беременных женщин: 29 пациенток с HELLP-синдромом, 29 пациенток с ПЭ и 29 здоровых беременных контрольной группы. Важно отметить, что настоящее исследование является первым, в котором изучалась корреляция между степенью экспрессии основного связывающего белка для инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 (англ. Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3, IGFBP-3) и развитием HELLP-синдрома. Авторы определили, что экспрессия IGFBP-3 была значительно выше у пациенток с HELLP-синдромом по сравнению с показателями группы здоровых беременных и пациенток с ПЭ, что может играть важную роль в понимании механизмов развития этого осложнения ПЭ. Однако авторы подчеркивают, что полученные результаты позволяют сделать только предварительные выводы о взаимосвязи между экспрессией IGFBP-3 и манифестацией HELLP-синдрома, учитывая ограничения этого исследования, обусловленные его ретроспективным характером. В дальнейшем авторы работы планируют изучение уровня IGFBP-3 у здоровых беременных в первом и втором триместрах, для того чтобы определить вероятность развития у них HELLP-синдрома в третьем триместре беременности.

Заключение

Обобщая приведенные выше данные, можно сделать вывод о значительном мультидисциплинарном интересе к поиску высокочувствительных и специфичных предикторов ранних проявлений HELLP-синдрома, который в настоящее время не является завершенным и требует дальнейших исследований. Наиболее перспективным направлением, на наш взгляд, представляется тщательное обоснование прогностической модели HELLP-синдрома, включающей использование биохимических предикторов с инструментальными и клиническими методами обследования, а также учитывающей индивидуальные особенности пациенток, что с высокой степенью вероятности позволит предположить манифестацию HELLP-синдрома, форму и продолжительность его течения для своевременного определения дальнейшей тактики интенсивной терапии пациенток.

Список источников | References

1. Adorno M, Maher-Griffiths C, Grush Abadie HR. HELLP syndrome. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2022;34(3):277–288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2022.04.009>.
2. Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1954;250(3):89–98. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM195401212500301>.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1982;142(2):159–167. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)32330-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)32330-4).
4. Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(1):117–123. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1572737>.
5. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(4):331–337. DOI: <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.775231>.
6. Lam MTC, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2017;7(3):136–141. DOI: https://doi.org/10.4103/IJCIIS.IJCIIS_33_17.

7. Tsoy VYu, Olimova FZ, Uzakova UD, Dodkhoyeva ME, Abdullayeva RA, Mukhamadiyeva SM. Risk factors for perinatal loss in women with HELLP syndrome. *Doctor.Ru*. 2019;4(159):23–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-23-27>.
8. Van Lieshout LCEW, Koek GH, Spaanderman MA, van Runnard Heimel PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:42–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.004>.
9. Lisonkova S, Razaz N, Sabr Y, Muraca GM, Boutin A, Mayer C, et al. Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: A population-based study. *BJOG*. 2020;127(10):1189–1198. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16225>.
10. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitraşcu MC, Mehedintu C, Şandru F, et al. HELLP syndrome — Holistic insight into pathophysiology. *Medicina*. 2022;58(2):326. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>.
11. Tabacco S, Ambrosii S, Polsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-eclampsia: From etiology and molecular mechanisms to clinical tools — A review of the literature. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023;45(8):6202–6215. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb45080391>.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2019. XXIII, 694 p. Available from: <https://goo.su/ATalku> [accessed 15 March 2024].
13. Oliveira N, Poon LC, Nicolaides KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(1):29–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.4694>.
14. Dongarwar D, Adindu EK, Mizu R, Salihu HM. Racial/ethnic disparities in preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome hospitalizations rates in the United States. *International Journal of Translational Medical Research and Public Health*. 2022;6(1): e401. DOI: <https://doi.org/10.21106/ijtmrph.401>.
15. Chornock R, Iqbal SN, Kawakita T. Racial disparity in postpartum readmission due to hypertension among women with pregnancy-associated hypertension. *American Journal of Perinatology*. 2021;38(12):1297–1302. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712530>.
16. Malmström O, Morken NH. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;97(6):709–716. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13322>.
17. Várkonyi T, Nagy B, Füle T, Tarca AL, Karászi K, Schönleber J, et al. Microarray profiling reveals that placental transcriptomes of early-onset HELLP syndrome and preeclampsia are similar. *Placenta*. 2011;32 (Suppl 1): S21–S29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.04.014>.
18. Gardikioti A, Venou TM, Gavrilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3851. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073851>.
19. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *Journal of Pregnancy*. 2014;2014:910751. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/910751>.
20. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809450.
21. Stojanovska V, Zenclussen AC. Innate and adaptive immune responses in HELLP syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:667. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00667>.
22. Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. First-trimester screening for HELLP syndrome-prediction model based on microRNA biomarkers and maternal clinical characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5177. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065177>.
23. Rezende KBC, Cunha AJLA, Amim J Jr, Oliveira WM, Leão MEB, Menezes MOA, et al. Performance of fetal medicine foundation software for pre-eclampsia prediction upon marker customization: Cross-sectional study. *Journal of Medical Internet Research*. 2019;21(11): e14738. DOI: <https://doi.org/10.2196/14738>.
24. Jiménez KM, Morel A, Parada-Niño L, Alejandra González-Rodríguez M, Flórez S, Bolívar-Salazar D, et al. Identifying new potential genetic biomarkers for HELLP syndrome using massive parallel sequencing. *Pregnancy Hypertension*. 2020;22:181–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.09.003>.
25. Berryman K, Buhimschi CS, Zhao G, Axe M, Locke M, Buhimschi IA. Proteasome levels and activity in pregnancies complicated by severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia (HELLP) syndrome. *Hypertension*. 2019;73(6):1308–1318. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12437>.
26. Cadoret F, Guerby P, Cavaignac-Vitalis M, Vayssiere C, Parant O, Vidal F. Expectant management in HELLP syndrome: Predictive factors of disease evolution. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(24):4029–4034. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1702956>.
27. Polat I, Gedikbasi A, Kiyak H, Gulac B, Atis A, Goynumer G, et al. Double notches: Association of uterine artery notch forms with pregnancy outcome and severity of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2015;34(1):90–101. DOI: <https://doi.org/10.3109/10641955.2014.982330>.

28. Chen MF, Chen XN, Zhang ZW, Chen DQ. Clinical comparative analysis of early-onset preeclampsia combined with HELLP syndrome. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;53(6):1033–1038. (In Chin.). DOI: <https://doi.org/10.12182/20221160508>.
29. Melinte-Popescu M, Vasilache IA, Socolov D, Melinte-Popescu AS. Prediction of HELLP syndrome severity using machine learning algorithms — Results from a retrospective study. *Diagnostics*. 2023;13(2):287. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020287>.
30. Huang H, Liu B, Gao X, Wang Y. Clinical classification, pregnancy outcomes and risk factors analysis of severe preeclampsia complicated with HELLP syndrome. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:859180. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.859180>.
31. Li Z, Dai Y, Yun L, Guo W. A prediction model for the progression from gestational hypertension to pre-eclampsia complicated with HELLP syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;165(3):1002–1012. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15274>.
32. Guida JP, Cralcev C, Costa Santos J, Marangoni-Junior M, Sanchez MP, Laura Costa M. Validation of the fullPIERS model for prediction of adverse outcomes in preeclampsia at a referral center. *Pregnancy Hypertension*. 2021;23:112–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.11.013>.
33. Uckan K, Sahin HG. Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(3):440–447. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13532>.
34. Dal Y, Karagün Ş, Akkuş F, Akay K, Coşkun A. Are the serum delta neutrophil index and systemic inflammatory index useful as predictive parameters for preeclampsia and HELLP syndrome? *Czech Gynaecology*. 2023;88(6):412–419. DOI: <https://doi.org/10.48095/cccg2023412>.
35. Andreeva MD, Balayan IS, Karakhalis LY. Early prognosis of preeclampsia: The reality of today. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11(1):19–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-1-19-27>.
36. Agrawal N, Yadav P, Bishnoi S, Fayyaz S. Can high first trimester NLR and PLR is early predictor for preeclampsia?: An experience of single tertiary care center. *Archives of Reproductive Medicine and Sexual Health*. 2018;1:3–7. DOI: <https://doi.org/10.22259/2639-1791.0102002>.
37. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekologia Polska*. 2016;87(6):431–435. DOI: <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0021>.
38. Sisti G, Faraci A, Silva J, Upadhyay R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and complete blood count components in the first trimester do not predict HELLP syndrome. *Medicina*. 2019;55(6):219. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55060219>.
39. Kang SY, Wang Y, Zhou LP, Zhang H. New indicators in evaluation of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: A case-control study. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(6):1259–1270. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i6.1259>.
40. Gedik E, Yücel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertension in Pregnancy*. 2017;36(1):21–29. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>.
41. Mei F, Falchi N, Taramaschi D, Egidi MF, Bottone P, Bertolotto A, et al. LDH/AST ratio: A future resource for thrombotic microangiopathies differential diagnosis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology International Journal*. 2020;11(1):44–48. Available from: <https://clck.ru/3AmfaZ> [accessed 15 March 2024].
42. Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(7):1059–1063. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.619603>.
43. Ünal HB, Dal Y, Karagün Ş, Coşkun AJ. The role of haptoglobin in the diagnosis of preeclampsia and HELLP syndrome and in predicting neonatal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023;49(10):2410–2416. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.15746>.
44. Tolunay HE, Kahraman NC, Varli EN, Reis YA, Celen S, Caglar AT. Can first-trimester AST to platelet ratio index scores predict HELLP syndrome? *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2021;31(2):188–192. DOI: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.02.188>.
45. Şaşmaz Mİ, Ayzaz MA, Dülger AC, Kудay Kaykısız EK, Güven R. Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(3):459–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.014>.
46. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, Meri S, Lokki AI. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Seminars in Immunology*. 2019;45:101337. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101337>.

47. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki ML, Laivuori H, et al. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:312. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00312>.
48. Pierik E, Prins JR, van Goor H, Dekker GA, Dahan MR, Seelen MAJ, et al. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: A potential target to treat preeclampsia? *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3098. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03098>.
49. Denny KJ, Woodruff TM, Taylor SM, Callaway LK. Complement in pregnancy: A delicate balance. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013;69(1):3–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12000>.
50. He YD, Xu BN, Song D, Wang YQ, Yu F, Chen Q, et al. Normal range of complement components during pregnancy: A prospective study. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020;83(2):e13202. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13202>.
51. Bazzan M, Todros T, Tedeschi S, Ardisino G, Cardaropoli S, Stella S, et al. Genetic and molecular evidence for complement dysregulation in patients with HELLP syndrome. *Thrombosis Research*. 2020;196:167–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.038>.
52. Banadakoppa M, Balakrishnan M, Yallampalli C. Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(5): e13033. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13033>.
53. Yonekura Collier AR, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin EV, Karumanchi SA. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2019;38(3):193–199. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1640725>.
54. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: Clinical clues from complement genetics. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17 (8):543–553. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00424-4>.
55. Zununi Vahed S, Rahbar Saadat Y, Ardalan M. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Microvascular Research*. 2021;138:104226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104226>.
56. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226 (2Suppl): S1059–S1070. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.038>.
57. Gäckler A, Witzke O. Thrombotic microangiopathy. *Der Nephrologe*. 2021;16(2):113–123. (In Germ.). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00487-1>.
58. Greenbaum LA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Advances in Pediatrics*. 2014;61(1):335–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2014.04.001>.
59. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(1):46–58. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003554>.
60. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*. 2018;12:29–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>.
61. Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Guryeva VM, Apresyan SV. Atypical hemolytic uremic syndrome and pre-eclampsia: Cause or effect? *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):55–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-55-63>.
62. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Shifman YeM, Kudlay DA. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome: Is pregnancy to blame or its complications? *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(4):81–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-81-91>.
63. Jiang R, Wang T, Li B, He J. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of atypical hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome: A case series. *Medicine*. 2020;99(18):e19798. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019798>.
64. Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight*. 2018;3(6):e99128. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99128>.
65. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226(2Suppl):S1071–S1097.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>.
66. Balyan K, Humtso BY, Meena B, Sapna S, Rana A, Kumar M. Materno-fetal outcome with PlGF above or below cutoff during second half of pregnancy in high-risk women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2024;165(1):211–219. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15143>.
67. Muñoz-Hernández R, Medrano-Campillo P, Miranda ML, Macher HC, Praena-Fernández JM, Vallejo-Vaz AJ, et al. Total and fetal circulating cell-free DNA, angiogenic, and antiangiogenic factors in preeclampsia and HELLP syndrome. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(7):673–682. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx024>.

68. Wei L, Liping Z, Suyu K. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in HELLP syndrome. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23(1):778. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06074-7>.

Информация об авторах

Ефим Муневич Шифман — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Наталья Юрьевна Пылаева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-0421>

Владимир Викторович Гуляев — студент стоматологического факультета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: gulyaevVV@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6305-054X>

Александр Вениаминович Куликов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kulikov1905@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

Анатолий Викторович Пылаев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: pylaev.an@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0263-3851>

Елена Николаевна Казинина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии и ортодонтии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: kazinina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1293-4201>

Елена Николаевна Прочан  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

E-mail: prochan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

Information about the authors

Efim M. Shifman — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

E-mail: eshifman@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Natalia Yu. Pylaeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Resuscitation and Emergency Medicine of the Faculty of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: natalja.pylaewa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-0421>

Vladimir V. Gulyaev — Student of the Faculty of Dentistry of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: gulyaevVV@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6305-054X>

Alexander V. Kulikov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kulikov1905@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>

Anatoly V. Pylaev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Resuscitation and Emergency Medicine of the Faculty of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: pylaev.an@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0263-3851>

Elena N. Kazinina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Dentistry and Orthodontics of the Faculty of Training of Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: kazinina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1293-4201>

Elena N. Prochan ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology No. 2 of the Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

E-mail: prochan@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

Рукопись получена: 19 марта 2024. Одобрена после рецензирования: 19 апреля 2024. Принята к публикации: 20 мая 2024.

Received: 19 March 2024. Revised: 19 April 2024. Accepted: 20 May 2024.