

На правах рукописи

Терехина Василиса Юрьевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
РЕЦИДИВА РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ  
НА ОСНОВЕ ОМИКСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание  
учёной степени кандидата медицинских наук

Барнаул – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Николаева Мария Геннадьевна** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна** – доктор медицинских наук, профессор, институт акушерства ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова, заместитель директора по научной работе; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, первое акушерское отделение патологии беременности, заведующий (г. Москва)

**Сюндюкова Елена Геннадьевна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: [www.asmu.ru](http://www.asmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Дударева Юлия Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Преэклампсия (ПЭ) – это синдромное заболевание матери, плода и плаценты. Гетерогенная природа ПЭ характеризуется различными молекулярными путями реализации и клиническими симптомами, что является серьезным препятствием для раннего скрининга и профилактики (З.С. Ходжаева и соавт., 2022; N.G. Than et al., 2022). В настоящее время не существует методов лечения ПЭ, а ее раннее начало определяет необходимость досрочного родоразрешения и, как следствие, высокие показатели материнской и перинатальной заболеваемости/смертности (И.С. Сидорова и соавт., 2017; E.A. Phipps et al., 2019). Первостепенное значение в патогенезе ранней преэклампсии (рПЭ) принадлежит плацентарной сосудистой дисфункции (М.С. Зайнулина, 2014; А.С. Панашатенко и соавт., 2021; T. Tomimatsu et al., 2019). Сохраняющаяся после родоразрешения дисфункция эндотелия у пациенток с рПЭ доказанно увеличивает не только сердечно-сосудистые риски в отдаленном периоде (В.Ф. Долгушина и соавт., 2021; J.H. Veerbeek et al., 2015; E. Chourdakis et al., 2021), но и многократно риск рецидива заболевания в последующие беременности (T.P. Bernardes et al., 2019; T. Wainstock et al., 2022). При этом исследования, направленные на изучение биологических маркеров повреждения эндотелия у пациенток с рПЭ в межгестационный период немногочисленны (К.Н. Lampinen et al., 2014), что определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса.

Одним из направлений понимания патогенеза рПЭ является изучение белков и микрочастиц, высвобождающихся синцитиотрофобластом в кровотоке матери (Л.Д. Белоцерковцева, 2022; D. Tannetta et al., 2017). Учитывая доминирующую роль плаценты в развитии рПЭ, именно они рассматриваются основными молекулярными детерминантами патологического процесса (С.А. Сельков, 2022; С. Chen et al., 2023). Перспективным выглядит изучение маркеров повреждения эндотелия как первичного звена патогенеза рПЭ, в ассоциации со степенью повреждения плаценты, посредством исследования плацентарных микровезикул, циркулирующих в системном кровотоке.

Омиксные технологии, интегрирующие результаты исследования биологических маркеров, экспрессируемых различными компартментами, могут способствовать разработке новых диагностических инструментов для прогнозирования рПЭ, ее рецидива и разработке алгоритма прегравидарной подготовки (З.С. Ходжаева и соавт., 2023; К.Т. Муминова, 2018; R. Shahid et al., 2021).

**Степень разработанности темы.** ПЭ является специфическим, мультисистемным осложнением беременности, определяющим основные неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы (Доброхотова и соавт., 2015). Частота рецидивов ПЭ во всем мире в среднем составляет 30% и не имеет тенденции к снижению (E. Gottardi et al., 2021). Все женщины с тяжелой ПЭ в анамнезе, калькулятором риска, рекомендованным Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation - FMF), в сроке гестации 11-13 недель определяются в группу высокого риска по рецидиву заболевания (А.М. Холин и соавт., 2015; L.C. Poop et al., 2019). Несмотря на то, что все пациентки данной когорты с целью профилактики получают ацетилсалициловую кислоту, частота рецидивов ПЭ за последние 20 лет остается на прежнем уровне (E.G. Mulder et al., 2018). При этом оценка риска рецидива заболевания на ПГ этапе не проводится, а исследование показателей

эндотелиальной дисфункции в отдаленные периоды после родоразрешения в рутинной клинической практике не выполняется.

Известно, что наиболее тяжелая, рПЭ вызвана нарушением функции плаценты, обусловленной патологической инвазией трофобласта и неадекватным ремоделированием спиральных артериол (М.С. Зайнулина, 2014; Z.S. Khodzhaeva et al., 2016). Однако в настоящее время оценить функцию плаценты во время беременности предоставляется возможным только при проведении УЗ-исследования. Доступной для макро- и микроскопического изучения плацента становится только после родоразрешения, когда вопрос профилактики ПЭ уже неактуален. Современные технологии позволяют провести жидкостную биопсию плаценты, начиная с первых недель беременности, с оценкой ее функции по уровню микровезикул плацентарного происхождения в материнском кровотоке (Г.О. Керкешко и соавт., 2018; D. Vusa et al., 2020).

Представляет интерес возможность терапевтических методов профилактики рецидива рПЭ. Учитывая длительно сохраняющуюся после родоразрешения эндотелиальную дисфункцию (И.С. Сидорова и соавт, 2019; R. Orabona et al., 2017), именно эндотелий может рассматриваться как терапевтическая мишень. Несмотря на достаточное количество лекарственных препаратов с доказанным протективным действием на эндотелий, их апробация в группе женщин с рПЭ представлена единичными исследованиями (М.С. Зайнулина, 2018; Marques et al., 2020), что требует дальнейшего изучения.

Формирование группы риска рецидива рПЭ, а также разработка алгоритма прегравидарной подготовки, направленной на улучшение акушерских и перинатальных исходов у женщин с рПЭ в анамнезе, и послужило целью исследования.

**Цель исследования.** Предупредить рецидив и улучшить исходы беременности у пациенток с рПЭ в анамнезе.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиничко-anamнестические характеристики пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе для определения вклада соматической патологии матери в реализацию рецидива заболевания.

2. Проанализировать на прегравидарном этапе биологические маркеры системного повреждения эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе.

3. Изучить показатели дисфункции / деструкции эндотелия и уровень плацентарных микровезикул в сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и определить возможность прогнозирования рецидива заболевания на основе интегральной оценки выделенных биомаркеров.

4. Разработать и апробировать комплекс мероприятий прегравидарной подготовки у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе с учетом показателей повреждения эндотелия.

**Научная новизна исследования.** Установлено, что у женщин, перенесших рПЭ по истечении не менее 12 месяцев после родоразрешения, сохраняются сверхпороговые показатели биологических маркеров системного повреждения эндотелия.

Впервые определено, что биомаркеры системного эндотелиоза, а именно уровень эндотелина-1  $> 0,514$  пмоль/мл и количество микровезикул эндотелиального происхождения  $> 0,97$  соб/мкл в сроки гестации 11-13 недель, являются информативными тестами прогнозирования рецидива ранней преэклампсии: в 85,7% и 99% случаев, соответственно (патент РФ №2795090, 2023 г.).

Впервые доказано, что уровень микровезикул плацентарного происхождения позволяет прогнозировать рецидив рПЭ в сроке гестации 11-13 недель в 84,8 %, а в сроке 27-28 недель беременности в 70% случаев (патент РФ № 2798715, 2023 г.) и коррелирует со сроком реализации и тяжестью заболевания.

Определена статистически значимая корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 с уровнем EVs (CD-144) в 11-13 недель ( $r=0,76$ ; 95%CI=0,68 - 0,83;  $p<0,0001$ ) и с уровнем EVs-PLAP ( $r=0,74$ ; 95%CI=0,69-0,83;  $p=0,0018$ ) в сроке гестации 19-21 неделя, что свидетельствует о различных путях патологической стимуляции эндотелия при реализации рецидива рПЭ.

Показано, что коррекция дисбаланса биологически активных веществ, свидетелей эндотелиальной дисфункции / деструкции с ПГ этапа у пациенток с рПЭ в анамнезе, нормализует уровень биомаркеров системного эндотелиоза и позволяет предупредить рецидив рПЭ в 85,7% случаев.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в том, что расширены представления о функциональной активности эндотелия у пациенток, перенесших рПЭ как в межгравидарный период, так и при повторном гестационном процессе; определено, что дисфункция / деструкция эндотелия у пациенток с рПЭ в анамнезе ассоциированы с повышенным количеством микровезикул плацентарного происхождения, уровень которых в плазме крови косвенно отражает степень ишемии в области плацентарного ложа. Концептуальный подход к диссертационному исследованию основан на применении омиксных технологий, включая исследование белков и микровезикул эндотелиального происхождения в плазме крови, а также определения микровезикул плацентарного происхождения – метод жидкостной биопсии плаценты. Интегральная оценка полученных результатов не только вносит вклад в объяснение одного из звеньев патогенеза рецидива рПЭ, но и определяет возможные биологические мишени для таргетного воздействия с целью превенции заболевания.

Практическая значимость полученных результатов заключается в разработке модели прогнозирования рецидива рПЭ на ПГ этапе и комплекса мероприятий дифференцированной прегравидарной подготовки пациенток, стратифицированных в группу риска, с учетом значений показателей биологических маркеров дисфункции эндотелия.

**Методология и методы исследования.** Диссертация подготовлена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.) в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Роль системы гемостаза в реализации репродуктивной функции женщины» №122011300351-5.

Клинические наблюдения проводились в период 2019–2022 гг. в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Молчанова И.В.),

тесты лабораторной диагностики и проточная цитометрия выполнены в лаборатории гемостаза КГБУЗ АККБ (зав. лаборатории, д.м.н. Мамаев А.Н.) Для достижения цели диссертационной работы проведено три последовательных этапа исследования, дизайн первых двух этапов представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методология и объем дополнительного обследования пациенток одобрены решением локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 29.11.2019г.). Все участники дали своё информированное согласие.

Первый этап – одноцентровое ретро- проспективное исследование женщин с рПЭ в анамнезе на ПГ этапе, включающее в себя оценку репродуктивного и соматического статуса, оценку маркеров повреждения эндотелия, а именно: уровень гомоцистеина, фактора Виллебранда, активность эндотелина-1 (ЭТ-1) и металлопротеиназы ADAMTS-13, а также уровень микровезикул эндотелиального происхождения (CD144, CD105) в периферической крови пациенток.

Второй этап - одноцентровое проспективное когортное исследование беременных женщин с рПЭ в анамнезе, включающее в себя оценку уровня эндотелиальных (CD144) и плацентарных микровезикул (PLAP); аминокислоты гомоцистеин и пептидов: ЭТ-1, металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора Виллебранда в периферической крови пациенток в критические сроки гестации - 11-13, 19-21 и 27-28 недель беременности.

На третьем этапе, с учетом полученных данных, была проведена апробация комплекса мероприятий для профилактики рецидива рПЭ на ПГ этапе.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У пациенток через 12 месяцев после эпизода ранней преэклампсией сохраняется сверхпороговый уровень биологических маркеров, свидетельствующих о системном эндотелиозе. Использование омиксных технологий позволяет прогнозировать рецидив ранней преэклампсией на прегравидарном этапе в 86%.

2. Во время беременности наиболее чувствительным периодом для определения риска рецидива ранней преэклампсией является срок 11-13 недель, в котором оптимальным биомаркером прогнозирования рецидива заболевания определены экстраклеточные микровезикулы эндотелиального (CD 144) происхождения, прогнозирующие риск рецидива заболевания в 99% случаев.

3. Коррекция дисбаланса биологически активных веществ, свидетелей эндотелиальной дисфункции / деструкции, с прегравидарного этапа у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе, нормализует уровень биомаркеров системного эндотелиоза и позволяет предупредить рецидив ранней преэклампсией в 85,7% случаев.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Степень достоверности полученных результатов подтверждается выверенным дизайном исследования, последовательным выполнением поставленных задач на достаточном количестве пациенток (всего включено 167 женщин, из них 127 с рПЭ в анамнезе). Методы лабораторной диагностики, используемые для достижения цели стандартизованы и современны, лабораторное оборудование представлено аппаратами экспертного класса. Количество лабораторных тестов, включенных в аналитическую обработку данных, составляет 3252, что позволяет выполнять многомерный статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных осуществлена корректно, в программе MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Апробация работы проведена на Международной научно-практической онлайн конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 2020, 2022); V Итоговой научно-практической конференции НОМУИС АГМУ (г. Барнаул 2020); научно-практическом онлайн-семинаре «Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» (г. Барнаул 2020, 2021); городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь- Барнаулу» (г. Барнаул 2020, 2021, 2022); V Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (г. Новосибирск 2021); Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (г. Санкт-Петербург, 2021, 2023); X Конгрессе акушеров-гинекологов Узбекистана (г. Ташкент, 2021); XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (г. Москва, 2022); XVII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2022); II Российской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход при неотложных состояниях в акушерстве, связанных с патологией гемостаза» (г. Барнаул, 2022); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2022» (г. Москва, 2022); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по физиологии и патологии системы гемостаза «Баркагановские чтения» (г. Барнаул, 2023).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по хирургическим наукам с участием сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО 14 ноября 2023 года (протокол № 4).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ. Из них 7 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание учёной степени, в том числе 5 цитируемых библиографической реферативной базой данных Scopus. Получено свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621145 и 2 патента Российской Федерации: № 2795090, №2798715.

**Личный вклад соискателя.** Соискатель принимала непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования. Основная идея и методология разработаны совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, выполнен ретро- и проспективный этапы работы: формирование клинических групп, работа с медицинской документацией, организация забора биологического материала, интерпретация полученных данных лабораторных и клинических исследований, статистическая обработка материала. Диссертант непосредственно осуществляла диспансерное наблюдение женщин как на ПГ этапе, так и на этапе диспансерного наблюдения повторной беременности. Соискателем совместно с научным руководителем, д.м.н Николаевой М.Г., проводилась систематизация и анализ полученных результатов, а также подготовка к публикации, докладам, патентованию, оформление диссертационной работы.

Выражаем глубокую благодарность директору Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, профессору Момоту Андрею Павловичу за помощь в постановке и интерпретации цитометрических тестов.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация построена согласно ГОСТу и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, три главы, отражающих результаты собственных исследований, практические рекомендации, заключение и выводы. Библиография состоит из 168 источников, в том числе 33 отечественных и 135 зарубежных.

Работа проиллюстрирована 24 рисунками, 26 таблицами и изложена на 141 странице машинописного текста.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Для решения первой задачи диссертационного исследования проведен анализ историй беременности и родов у 127 пациенток с рПЭ в анамнезе и 40 родильниц с благоприятным течением беременности за период 2019–2022 гг.

Ретроспективно проанализированы потенциальные факторы высокого риска развития ПЭ. Определено, что группы сравнения сопоставимы по возрасту, паритету, индексу массы тела, наличию соматической и гинекологической патологии. Единственным статистически значимым отличием явилось наличие рПЭ в личном анамнезе ( $p < 0,0001$ ), что исключает возможность прогнозировать риск рПЭ по данным соматического статуса (Таблица 1).

При сопоставлении клинико-анамнестических характеристик пациенток с рПЭ в анамнезе (группа наблюдения), но с учетом различных акушерских исходов в последующую беременность установлено, что в обеих группах (основная и сравнения) отмечается наследственная отягощенность по развитию ПЭ по материнской линии (3 (7,9%) против 5 (8,5%),  $p=0,163$ ). Возраст пациенток (25,5 против 29,  $p=0,078$ ),



соматический и гинекологический статус определены как сопоставимые в группах сравнения. Необходимо отметить, что в обеих группах каждая шестая пациентка была никотинозависимая (7 (18,4%) против 10 (16,9%),  $p=0,067$ ). Таким образом, клинико-анамнестические характеристики не позволяют выделить группу пациенток с возможным рецидивом рПЭ в последующую беременность.

Таблица 1 – Клинико-анамнестические характеристики женщин с благоприятным течением беременности (группа контроля) и ранней ПЭ в личном анамнезе (группа наблюдения)

Характеризуемые параметры	Группа наблюдения (n=127)		Группа контроля (n=40)		p
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	
Возраст пациенток (Me [95%ДИ])	28,4 [28,5-33,5]		31,2 [26,4-30,5]		0,355
Индекс массы тела (Me [95%ДИ])	25,3 [23,8-26,9]		24,1 [22,3-25,9]		0,201
Паритет беременностей	1,8		2,1		0,094
Пациентки с высоким нормальным артериальным давлением (130-139/85-89)	14	11,0	4	10	0,1339
Гестационный сахарный диабет (O 24.4)	9	7,08	4	10	0,2321
Хронический пиелонефрит (N 11.0)	6	4,72	4	10	0,1409
Наружный генитальный эндометриоз (N 80)	3	2,36	2	5	0,4358
Привычное невынашивание (O 26.2)	5	3,93	1	2,5	0,6934
Синдром поликистозных яичников (E 28.2)	4	3,14	1	2,5	0,8478
Преэклампсия в анамнезе	127	100,0	0,0	0,0	0,0001

Для решения второй задачи осуществлено исследование биологических маркеров в системном кровотоке, косвенно отражающих функцию эндотелия. Результаты представлены в таблице 2.

Определено, что у пациенток, перенесших рПЭ не менее 12 месяцев назад, на ПГ этапе определяются: повышенный уровень ЭТ-1 ( $p=0,0382$ ), EVs CD144 ( $p=0,0005$ ), CD105 ( $p=0,0009$ ), при сниженном уровне ADAMTS-13 ( $p < 0,0001$ ), что может свидетельствовать о длительно сохраняющейся эндотелиальной дисфункции.

Таблица 2 – Уровень биологических маркеров системного повреждения эндотелия у пациенток с рПЭ в анамнезе на ПГ этапе

Оцениваемые параметры	Показатель медианы оцениваемых параметров			p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
	Группа контроля (n=40) (1)	Группа сравнения (n=59) (2)	Основная группа (n=38) (3)			
ЭТ-1 (пкмоль/мл)	0,39	0,40	0,55	0,5935	0,0382	0,1902
Фактора Виллебранда (ME)	102	97	101	0,5913	0,7917	0,8258
ADAMTS-13 (%)	90,80	121,18	77,00	<0,0001	0,1126	<0,0001
Гомоцистеин (мкмоль/л)	9,72	9,15	9,90	0,7247	0,1634	0,0750
EVs-CD144 (соб/мкл)	0,40	0,46	2,52	0,0344	0,0005	0,0046
EVs-CD105 (соб/мкл)	197,81	246,50	408,86	0,0635	0,0009	<0,0001

С целью возможного прогнозирования рецидива рПЭ на ПГ этапе анализируемые биомаркеры включены в модель логистической регрессии (Таблица 3) с пошаговым исключением независимых переменных. В результате аналитической обработки только два маркера сохранили свою прогностическую значимость: CD-144  $>2,2$  соб/мкл и CD-105  $>268,59$  соб/мкл, при суммарном определении которых риск рецидива рПЭ в последующую беременность может быть спрогнозирован в 86% наблюдений.

Таблица 3 – Результаты множественного регрессионного анализа биологических маркеров дисфункции эндотелия на ПГ этапе, как предикторов рецидива рПЭ при последующей беременности

Независимые переменные	Коэффициенты регрессии ( $\beta$ )	p	OR	95% CI
<b>EVs (CD-144)</b>	0,014243	0,0063	2,86	1,11 - 7,36
<b>EVs (CD-105)</b>	1,05121	0,0293	1,11	1,01 - 1,03
Константа	-6,4982	-	-	-
Процент правильно предсказанных результатов				86,11%
AUC (ROC – анализ)				0,938

Подводя итог первого этапа исследования, можно сделать выводы:

- у женщин с рПЭ в личном анамнезе не определено анамнестических и клинических факторов, позволяющих предвидеть рецидив заболевания в последующую беременность;

- после перенесенного эпизода рПЭ, не ранее чем через 12 месяцев, сохраняются объективные признаки системной дисфункции эндотелия, а именно: повышенный уровень ЭТ-1 ( $p=0,0382$ ), EVs эндотелиального происхождения CD144 ( $p=0,0005$ ), CD105 ( $p=0,0009$ ), при сниженном уровне ADAMTS-13 ( $p < 0,0001$ );

- лабораторными предикторами рецидива рПЭ в последующую беременность определены EVs: CD-144 и CD-105, определяющие риск рецидива заболевания в 86% случаев.

Для решения третьей задачи диссертационного исследования проведен анализ динамического изменения биомаркеров повреждения эндотелия и микровезикул плацентарного происхождения в периферической крови матери в критические сроки гестации: 11-13 недель, 19-21 недель, 27-28 недель в ранее выделенных клинических группах.

Как было определено на первом этапе исследования, у женщин с реализовавшимся рецидивом рПЭ не зарегистрировано тяжелых соматических заболеваний. Клиническая характеристика течения повторной беременности заключается в том, что пациентки основной группы достоверно реже вставали на диспансерный учет по беременности до 12 недель, относительно группы сравнения (32(84,2%) против 58 (98,3%),  $p=0,019$ ). Осложнения гестации в виде угрозы прерывания (2 (5,3%) против 4 (6,8%),  $p=0,757$ ), а также гестационный сахарный диабет (6 (15,8%) против 9 (15,2%),  $p=0,986$ ) определялись с равной частотой в группах. Также не определено статистически значимой разницы между случаями анемии (5 (13,1%) против 8 (13,5%),  $p=0,919$ ) и перенесенного ОРВИ (3 (7,9%) против 6 (10,2%),  $p=0,757$ ) в различные сроки гестации.

Особенностью доклинического этапа было нарушение маточно-плацентарного кровообращения во время проведения второго УЗ-скрининга, которое статистически значимо чаще определялось у женщин основной группы. Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока, которое так же было определено только у пациенток основной группы в 6 случаях в сроки беременности от 25 до 32 недель, было достоверно значимым отличием от пациенток групп сравнения (Таблица 4.)

Таблица 4 – Доплерометрические характеристики кровотока фето-плацентарной области у пациенток с рПЭ в анамнезе, но благоприятным течением наблюдаемой беременности (группа сравнения) и рецидивом рПЭ (основная группа)

Характеризуемые параметры	Основная группа (n=38)		Группа сравнения (n=59)		p
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	
Нарушение маточно-плацентарного кровотока (I скрининг)	1	2,6	1	1,7	0,807
Нарушение маточно-плацентарного кровотока (II скрининг)	6	15,8	2	3,4	0,045
Нарушение плодово-плацентарного кровотока	2	5,3	0	0	0,153
Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока	6	15,8	0	0	0,004

В основной группе длительность заболевания от момента поступления в акушерский стационар до родоразрешения составила от 0 до 20 часов, при этом 19 (48,7%) пациенток за 24-36 часов до поступления отмечали выраженную распространенную цефалгию, не купирующуюся приемом анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. Основные критерии, определяющие рецидив рПЭ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-лабораторные критерии, определяющие рецидив рПЭ в основной группе с учетом срока гестации

Клинико-лабораторный критерий	Срок гестации (недели)			
	25-27	28-29	30-31	32-33
Срок клинико-лабораторной манифестации	7	9	8	14
Систолическое АД				
160-179 мм рт ст	5	7	8	12
180-199 мм рт ст	2	1	0	2
более 200 мм рт ст	0	1	0	0
Диастолическое АД $\geq 110$ мм рт ст	4	6	4	7
Суточная протеинурия				
5-6 г/литр	6	7	6	11
7-9 г/литр	1	1	1	2
$\geq 10$ г/литр	0	1	1	1
Шизоциты в мазке крови ( $\leq 1\%$ )	1	0	1	0
Креатинин в плазме крови $\geq 90$ мкмоль/л	3	0	1	1
Тромбоцитопения $\leq 50$ тыс /мкл или снижение числа $\geq 10\%$ от исходного	0	0	0	0

При проведении протеомного анализа периферической крови матери у пациенток групп сравнения во время гестации определено, что уровень ЭТ-1 во всех точках исследования у пациенток с рецидивом рПЭ в наблюдаемую беременность был статистически значимо выше, чем у женщин групп сравнения и контроля (Рисунок 2).

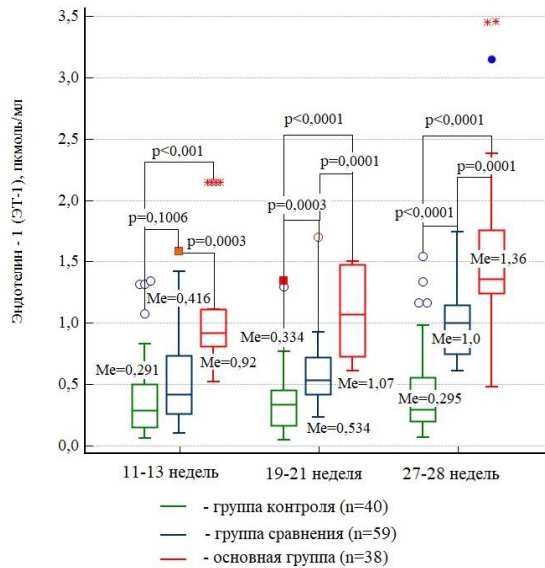


Рисунок 2 – Динамика медианы (Me) уровня ЭТ-1 (пкмоль/мл) с сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у женщин исследуемых групп

При анализе показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза установлено, что уровень фактора Виллебранда в 11-13 и в 19-21 неделю беременности в группах сравнения сопоставим (Рисунок 3). Однако при исследовании в 27-28 недель беременности, а именно в этом сроке в основной группе в 42,1% случаев был установлен диагноз тяжелая ПЭ, показатель у пациенток с рецидивом рПЭ был статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0001$ ) и группе сравнения ( $p < 0,0001$ ).

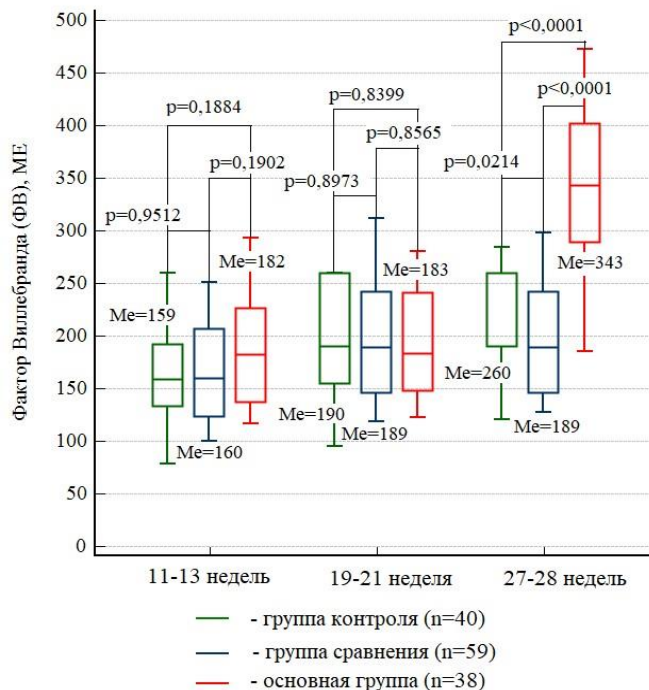


Рисунок 3 – Динамика медианы (Me) уровня фактора Виллебранда (ME) в сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у женщин исследуемых групп

Динамическая оценка активности ADAMTS-13 показала, что во всех группах отмечается снижение показателя со сроком гестации. При этом, несмотря на статистически различные показатели активности в первой точке исследования в группах контроля и сравнения, снижение активности ADAMTS-13 идентично: на 31,9% (с 85,3% до 55,3%,  $p < 0,0001$ ) и на 42,0% (со 114,7% до 66,5%,  $p < 0,0001$ ) соответственно. В группе с рецидивом рПЭ определено снижение показателя по медиане на 16,1% (с 63,4% до 53,2%,  $p=0,0001$ ) (Рисунок 4).

Принимая во внимание биологическое взаимодействие рассматриваемых маркеров повреждения эндотелия, нам представилось целесообразным проанализировать ось ADAMTS-13/фактор Виллебранда (Рисунок 5).

Определено, что во всех группах сравнения происходит снижение показателя соотношения по оси ADAMTS-13/Фактор Виллебранда, но именно в случае рецидива рПЭ определено максимально проявленное снижение показателя от первого к третьему триместру беременности.

При изучении уровня гомоцистеина установлено, что в первой точке исследования в группе пациенток с реализацией рецидива рПЭ уровень гомоцистеина хоть и был в пределах референсных значений к сроку гестации, все же определялся значимо большим относительно и группы контроля ( $p < 0,0001$ ), и группы сравнения ( $p=0,0232$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика медианы (Ме) концентрации гомоцистеина в сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у женщин исследуемых групп

Срок гестации	Ме гомоцистеина, мколь/л (95%CI)			p (1-2)	p (2-3)	p (1-3)
	Группа контроля (n=40) (1)	Группа сравнения (n=59) (2)	Основная группа (n=38) (3)			
11-13 недель	5,9 (5,2-6,7)	6,6 (5,6-7,9)	8,0 (7,4-8,1)	0,0773	0,0232	<0,0001
19-21 неделя	5,9 (5,2-6,7)	6,3 (5,7-6,6)	6,5 (6,0-6,7)	0,4355	0,1229	0,1576
27-28 недель	5,9 (5,2-6,7)	6,2 (5,7-6,5)	6,5 (6,0-6,7)	0,5266	0,1335	0,5167

Далее, для определения наиболее значимого предиктора рецидива рПЭ в каждой точке исследования проведен комбинированный ROC-анализ. Установлено, что наиболее чувствительным периодом для прогнозирования рецидива рПЭ является срок гестации 11-13 недель, в котором три теста имеют очень хорошее ( $AUC > 0,8$ ) качество: ЭТ-1 ( $AUC=0,857$ ), ADAMTS-13 ( $AUC=0,849$ ) и показатель отношения по оси ADAMTS-13/Фактор Виллебранда ( $AUC=0,883$ ).

В сроке гестации 19-21 неделя заслуживает внимания только один тест - активность ЭТ-1, который определен как тест отличного качества ( $AUC=0,904$ ). При беременности 27-28 недель, то есть, по сути, за несколько дней до реализации рецидива рПЭ, клиническую прогностическую значимость хорошей силы демонстрируют 2 параметра: ЭТ-1 ( $AUC=0,868$ ) и Фактор Виллебранда ( $AUC=0,874$ ).

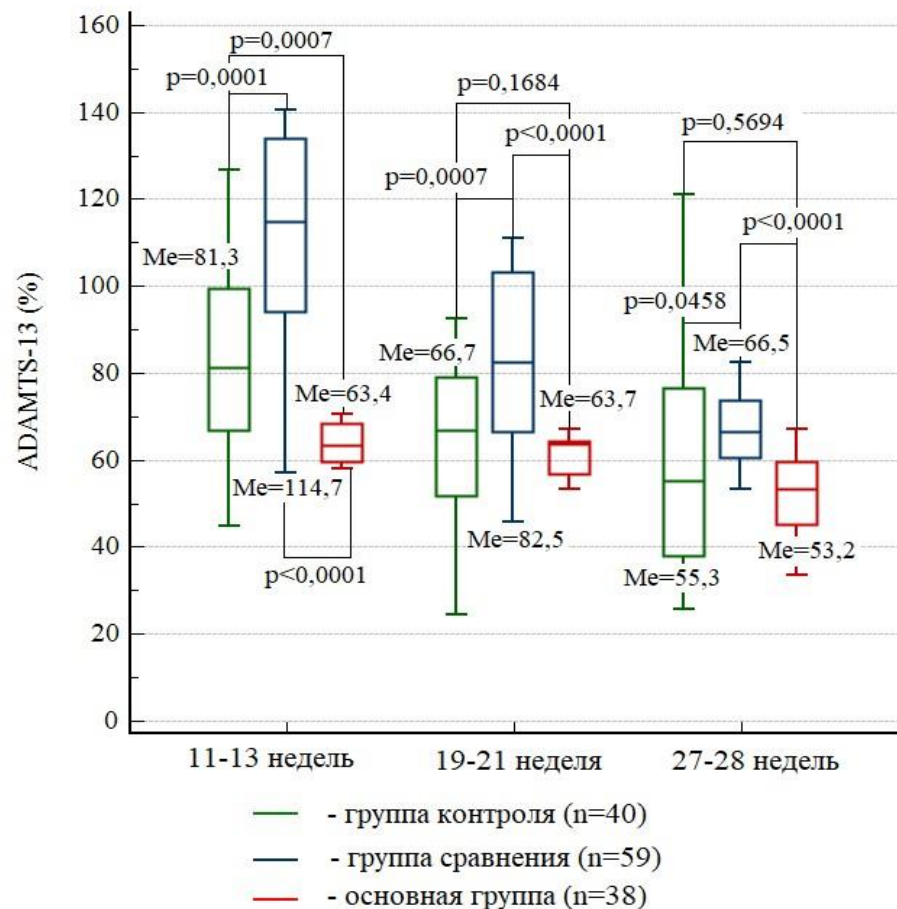


Рисунок 4 – Динамика медианы (Me) уровня активности металлопротеиназы ADAMTS-13 (%) в сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у женщин исследуемых групп

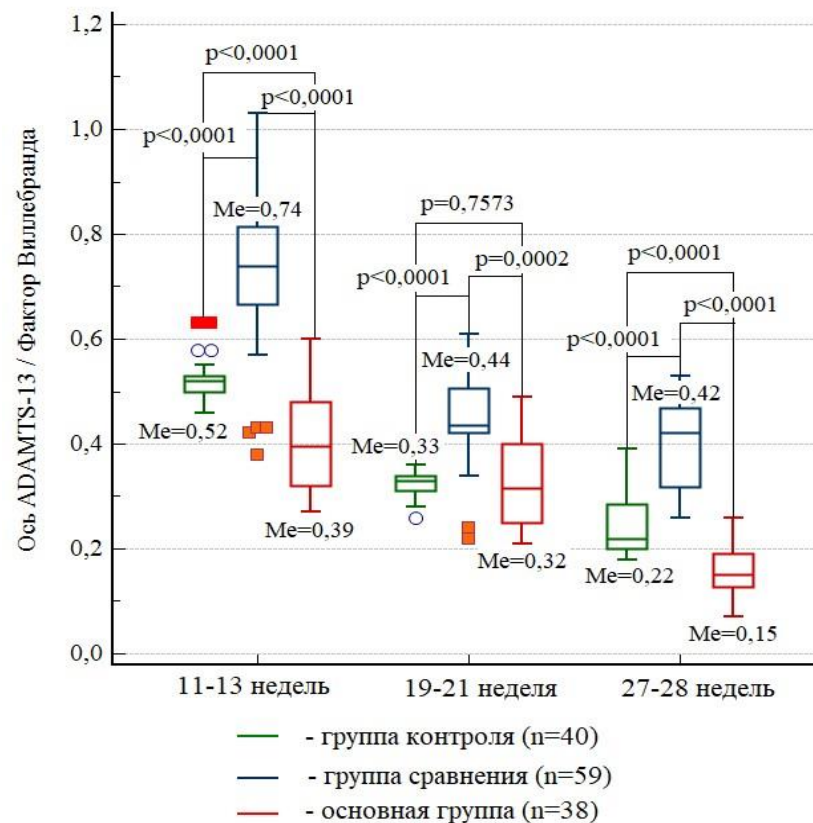


Рисунок 5 – Динамика медианы соотношения ADAMTS-13/Фактор Виллебранда с сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у женщин исследуемых групп

Таким образом, по результатам протеомного анализа периферической крови матери, направленного на изучение маркеров повреждения эндотелия у пациенток с рПЭ, установлено:

– биологические маркеры, свидетельствующие о повреждении эндотелия, определяются на всех этапах беременности у пациенток с рецидивом рПЭ, определяя суммарный вклад в ее развитие 62,2 – 69,7%;

– на протяжении всего гестационного процесса только активность ЭТ-1 продемонстрировала свою прогностическую значимость относительно предсказания рецидива рПЭ;

дополнительными биомаркерами, прогнозирующими реализацию рецидива рПЭ в сроке гестации 11-13 недель определены активность металлопротеиназы ADAMTS-13 и показатель отношения по оси ADAMTS-13/Фактор Виллебранда; в сроке беременности 27-28 недель уровень фактора Виллебранда.

Изучение микровезикул различного происхождения в период гестации – один из ключевых моментов нашей работы - проанализировано количество микровезикул материнского (EVs CD144) и плацентарного (EVs-PLAP) происхождения.

На рисунке 6 представлена динамика количества EVs CD144. Установлено, что в группах контроля и сравнения количество EVs CD144 сопоставимо во все сроки гестации. При этом в группе пациенток с рецидивом рПЭ в анализируемую беременность, в первой точке исследования медиана показателя EVs CD144 определена в 4,4 раза выше, чем у пациенток групп сравнения и контроля, что имело статистическую значимость  $p < 0,0001$ .

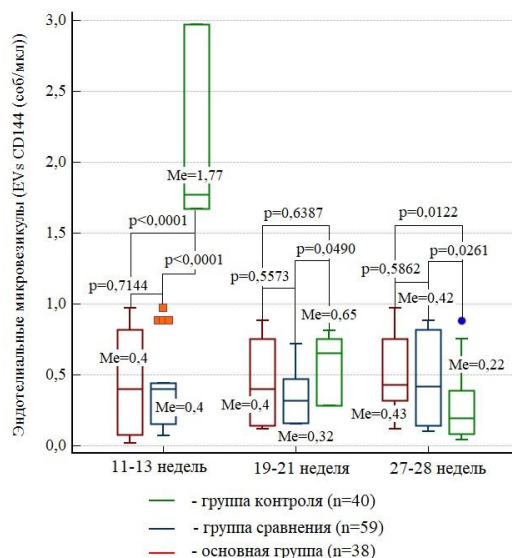


Рисунок 6 – Динамика медианы (Me) уровня EVs CD144 (соб/мкл) в сроки гестации 11-13, 19-21 и 27-28 недель у женщин исследуемых групп

При динамической оценке параметра в 19-21 неделю беременности уровень EVs CD144 в основной группе снизился в 2,8 раза, при этом не достигнув значений группы контроля и группы сравнения. При определении уровня EVs CD144 в третьей точке исследования в группе с реализованным рецидивом рПЭ отмечаются статистически значимо самые низкие показатели по медиане: 0,22 соб/мкл (95%CI: 0,11-0,39) против

0,43 соб/мкл (95%CI:0,35-0,75,  $p=0,0122$ ) в группе контроля и 0,42 соб/мкл (95%CI:0,34-0,64,  $p=0,0261$ ) в группе сравнения.

Динамика изменений уровня микровезикул плацентарного происхождения (EVs-PLAP) представлена на двух графиках (Рисунки 7 А и В), в связи с тем, что в сроке гестации 27-28 недель показатель превышает исходные в 40-60 раз.

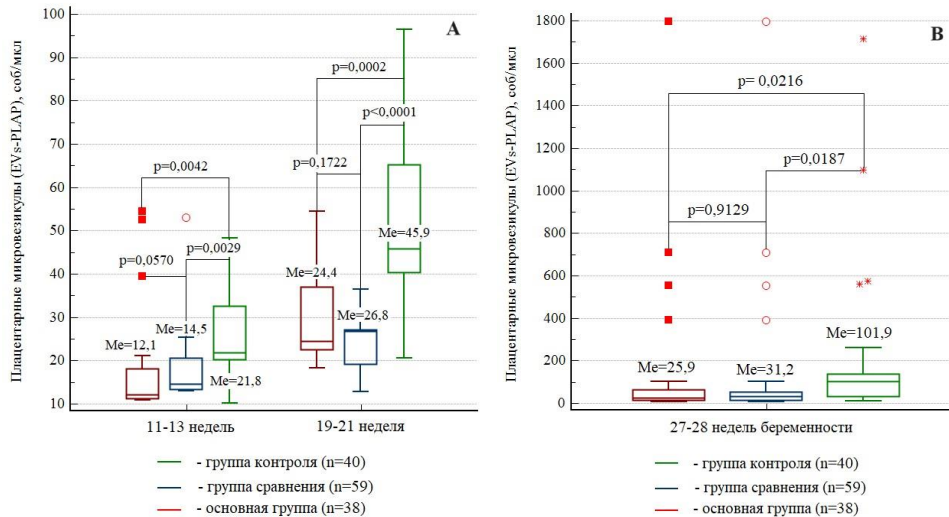


Рисунок 7 – Динамика медианы (Me) уровня плацентарных микровезикул (соб/мкл) в сроки гестации 11-13 и 19-21 недель (А) и в сроки гестации 27-28 недель (В) у женщин исследуемых групп

При определении уровня EVs-PLAP в сроки окончания первой волны инвазии цитотрофобласта установлено, что в основной группе показатель по медиане (Me=21,8 соб/мкл; 95%CI: 20,2-32,6,  $p=0,6387$ ) в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения (Me=14,5 соб/мкл; 95%CI: 13,4-18,3,  $p=0,0029$ ) и в 1,8 раза выше, чем в группе контроля (Me=12,1 соб/мкл; 95%CI: 11,2-18,1,  $p=0,0042$ ), что имело статистическую значимость. При динамической оценке показателя в 19-21 неделю отмечался сопоставимый рост уровня EVs-PLAP во всех изучаемых группах: в 2 раза в контрольной, в 1,8 – в группе сравнения и в 2,1 в основной группе. При этом показатель по медиане в группе пациенток с реализованным рецидивом рПЭ (Me=45,9 соб/мкл; 95%CI: 40,3-65,2) статически значимо выше относительно группы контроля (Me=24,4 соб/мкл; 95%CI: 22,6-31,7,  $p=0,0002$ ) и относительно группы сравнения (Me=26,8 соб/мкл; 95%CI: 20,3-27,1,  $p < 0,0001$ ). При анализе показателя уровня EVs-PLAP в сроки гестации 27-28 недель определено, что показатель уровня микровезикул плацентарного происхождения по медиане в основной группе (Me=101,9 соб/мкл; 95%CI: 51,2-113,5) статистически значимо выше, чем в группе контроля (Me=25,9 соб/мкл; 95%CI: 13,4-45,2,  $p=0,0216$ ) и группе сравнения (Me=31,2 соб/мкл; 95%CI: 13,8-48,4,  $p=0,0187$ ).

Учитывая значимую разницу по срокам и по количеству EVs различного происхождения в группах сравнения, проведен множественный ROC анализ, направленный на поиск прогностической значимости показателей уровня EVs (CD-144) и EVs-PLAP в развитии рецидива рПЭ.

Необходимо отметить, что максимальная чувствительность тестов определена в сроке гестации 11-13 недель. Так, при уровне EVs-PLAP >18,2 (соб/мкл) риск реализации



рецидива рПЭ прогнозируется в 85% случаев. Показатель уровня EVs (CD-144) в конце первого триместра беременности можно рассматривать практически идеальным биомаркером, прогнозирующим рецидив рПЭ в последующую беременность. При значении показателя EVs (CD-144) > 0,97 (соб/мкл) рецидив заболевания прогнозируется у 99% пациенток.

В сроке гестации 19-21 неделя только уровень EVs-PLAP имеет диагностическую ценность. При значении показателя EVs-PLAP > 39,5 риск рецидива прогнозируется у 89% пациенток.

Подводя итог исследованию EVs материнского и плацентарного происхождения у пациенток с реализацией рецидива рПЭ и при благоприятном течении беременности можно заключить:

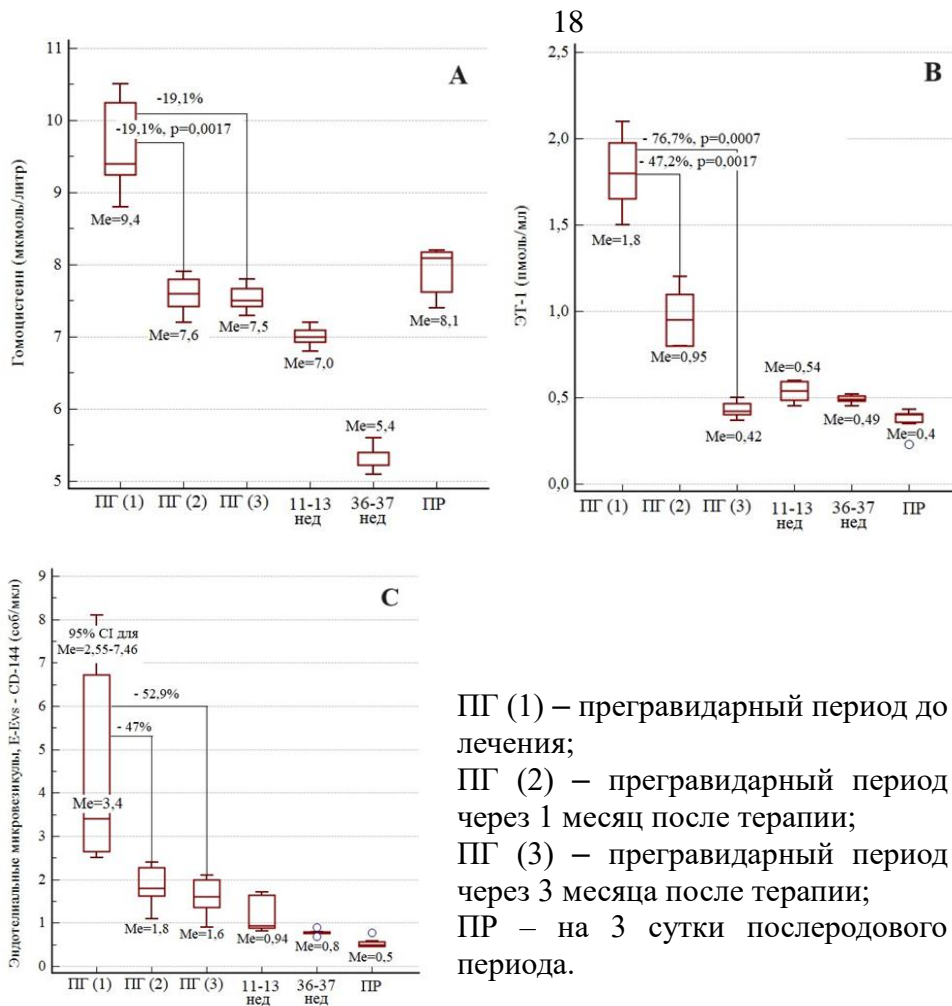
- при реализации рецидива рПЭ в сроке гестации 11-13 недель отмечается сверхпороговый уровень микровезикул эндотелиального происхождения (EVs CD144), медиана показателя которых в 4,4 раза выше, чем у пациенток групп сравнения ( $p < 0,0001$ ) и контроля ( $p < 0,0001$ ), что позволяет рассматривать уровень EVs (CD-144) > 0,97 (соб/мкл) как идеальный биомаркер предикции рецидива заболевания (AUC=0,997);

- в первом триместре беременности уровень EVs (CD-144) статистически значимо положительно коррелирует с активностью ЭТ-1 ( $r=0,7513$ ) и отрицательно с активностью металлопротеиназы ADAMTS-13 ( $r= - 0,7544$ ), что позволяет предположить инициацию экспрессии ЭТ-1 эндотелиальными микровезикулами (CD-144);

- уровень EVs-PLAP в материнской крови можно рассматривать как самостоятельный биомаркер, прогнозирующий рецидив рПЭ как в сроке 11-13 недель (AUC=0,848), так и в 19-21 (AUC=0,895) неделю гестации. При этом допустимо умозаключение, что, нарастая в 2 раза в количестве относительно первого триместра, EVs-PLAP, в том числе, инициируют повышенную экспрессию ЭТ-1 ( $r=0,7447$ ).

Для решения четвертой задачи исследования был разработан и апробирован комплекс мероприятий прегравидарной подготовки пациенток с рПЭ в анамнезе. В исследование включено 7 женщин со сверхпороговыми показателями изучаемых маркеров на прегравидарном этапе: гомоцистеин > 8,4 мкмоль/л; ЭТ-1 > 0,447 пкмоль/мл; EVs (CD-144) > 2,2 соб/мкл. Причем в 3 наблюдениях показатель уровня EVs (CD-144) соответствовал значениям «выбросов», а именно: 8,1; 6,8 и 6,5 соб/мкл. Опираясь на анализ литературных данных, для протективного влияния на маркеры эндотелиопатии на ПГ этапе выбран гепариноид сулодексид. Учитывая, что гомоцистеин определен значимым предиктором рецидива рПЭ, мы посчитали целесообразным включить в протокол ПГ подготовки комплексные препараты витаминов группы В, влияющие на обмен метионина. Алгоритм терапевтической коррекции определялся индивидуально, в первую очередь, с учетом показателей лабораторных маркеров, а именно уровня EVs (CD-144), которые, на наш взгляд, свидетельствуют о деструкции эндотелия.

На рисунке 8 представлена динамика показателей Me уровня ГЦ (А), ЭТ-1 (В) и EVs (CD-144) (С) у пациенток с рПЭ в анамнезе, после этапа ПГ подготовки.



ПГ (1) – прегравидарный период до лечения;  
 ПГ (2) – прегравидарный период через 1 месяц после терапии;  
 ПГ (3) – прегравидарный период через 3 месяца после терапии;  
 ПР – на 3 сутки послеродового периода.

Рисунок 8 – Динамика показателей Me уровня ГЦ (А), ЭТ-1 (В) и EVs (CD-144) (С) у пациенток с рПЭ в анамнезе, на различных этапах прегравидарной подготовки и в течение беременности

На фоне проводимой коррекции к окончанию третьего месяца отмечается снижение концентрации ГЦ, активности ЭТ-1 и уровня CD-144. При динамической оценке показателей во время беременности установлено, что значения всех изучаемых маркеров находятся в диапазоне колебания медианы группы контроля.

Все 7 пациенток закончили беременность рождением живых детей. У 6 наблюдаемых роды были своевременные, все - путем планового кесарева сечения. В одном случае зарегистрированы индуцированные преждевременные роды в сроке 35,2 недель беременности по причине нарастающей внутриутробной гипоксии плода при внутриутробной задержке его роста.

Таким образом, разработанный комплекс мероприятий терапевтической коррекции, сохраняющейся на ПГ этапе эндотелиальной дисфункции у пациенток с рПЭ в личном анамнезе, показал свою клиническую эффективность. Из 7 пациенток, включенных в протокол апробации, в 6 (85,7%) наблюдениях произошли своевременные роды живыми доношенными новорожденными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное диссертационное исследование, целью которого являлось предупредить рецидив и улучшить исходы беременности у пациенток с рПЭ в анамнезе, позволило определить, что у женщин с рПЭ в личном анамнезе не определено анамнестических и клинических факторов, позволяющих предвидеть рецидив заболевания в последующую беременность. Однако при оценке лабораторных параметров выявлено, что через 12 месяцев после эпизода рПЭ сохраняется сверхпороговый уровень биологических маркеров, свидетельствующих о системном эндотелиозе.

Разработанная модель прогнозирования рецидива рПЭ на ПГ этапе представлена широкой панелью лабораторных тестов, при этом выполнение комплекса обследования позволяет спрогнозировать рецидив рПЭ у 86% женщин. Но более важным, на наш взгляд, является не прогностическая эффективность заявленной модели, а установленная закономерность, свидетельствующая о системном и сохраняющемся поражении эндотелия у пациенток в рПЭ в личном анамнезе. В первую очередь, это важно для практического акушерства, так как представляется возможность для проведения терапевтических корректирующих мероприятий до наступления повторной беременности.

При динамическом наблюдении в период гестации определено, что в период первичной плацентации эндотелиальная дисфункция у пациенток с рецидивом рПЭ максимально проявлена, о чем свидетельствуют сверхпороговые показатели всех изучаемых биомаркеров. Данный вывод является предпосылкой для возможного пересмотра временного отрезка для прогнозирования рецидива рПЭ со второго триместра на первый, когда еще имеется окно для проведения терапевтических вмешательств.

Наше исследование имеет ряд ограничений и предполагает дальнейшее изучение в данном направлении, при расширении когорты включенных беременных и увеличения количества центров. Внедрение предложенных алгоритмов ПГ подготовки на большие группы выделенной группы риска позволит с более высокой точностью оценить ее эффективность.

Большой научный интерес представляет поиск новых высокочувствительных биомаркеров, характеризующих состояние эндотелия у женщин с перенесенной тяжелой ПЭ, а также их взаимодействия. Кроме того, представляет интерес сравнительная оценка прижизненной биопсии плаценты (показатель уровня EVs-PLAP в периферической крови) с ее характеристиками при функциональном исследовании (УЗИ, МРТ, ДМ), а также с морфологическими и иммуногистохимическими данными по изучению послеродовой плаценты, что мы предполагаем осуществить при продолжении работы в заявленном направлении.

В заключение надо сказать, что ПЭ – это открытая система неизученных биологических взаимодействий и различных путей реализации клинических фенотипов. Любой вклад в понимание патофизиологии процесса иммунновоспаления, специфичного для ПЭ, будет полезен как для науки, так и для практического здравоохранения.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с рПЭ в личном анамнезе не определено анамнестических и клинических факторов, позволяющих предвидеть рецидив заболевания в последующую беременность.
2. Не ранее чем через 12 месяцев после перенесенного эпизода рПЭ сохраняются объективные признаки системной дисфункции эндотелия, а именно: повышенный уровень ЭТ-1 ( $p=0,0382$ ), EVs CD144 ( $p=0,0005$ ), EVs CD105 ( $p=0,0009$ ), при сниженном уровне ADAMTS-13 ( $p < 0,0001$ ). Лабораторными предикторами рецидива рПЭ на ПГ этапе являются EVs: (CD-144) и (CD-105), определяющие риск рецидива заболевания в 86% случаев.
3. Во все сроки беременности в периферической крови матери определяются биологические маркеры, свидетельствующие о повреждении эндотелия, определяя суммарный вклад в развитие рецидива рПЭ 62,2 – 69,7% в различные сроки гестации.
4. Наиболее информативными маркерами, прогнозирующими риск рецидива рПЭ в сроке 11-13 недель являются: уровень EVs CD144  $>0,97$  соб/мкл (AUC=0,997) и EVs-PLAP  $>18,2$  соб/мкл (AUC=0,848), концентрация ЭТ-1  $> 0,514$  (пкмоль/мл) (AUC=0,857) и активность ADAMTS-13  $\leq 70,7\%$  (AUC=0,857). В более поздние сроки гестации прогностическая ценность тестов утрачивается и в большей мере является предиктором заболевания.
5. Протокол ПГ, основанный на адресном применении лекарственных препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции, нормализует уровень биомаркеров системного эндотелиоза и позволяет предупредить рецидив рПЭ в 85,7% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки с перенесенным эпизодом рПЭ должны быть проинформированы о необходимости обязательного дообследования на этапе планирования последующей беременности у специалиста, компетентного в данном вопросе.
2. На этапе планирования последующей беременности пациентки с эпизодом рПЭ в анамнезе должны быть обследованы на доступные маркеры эндотелиальной дисфункции: уровень гомоцистеина, эндотелина – 1, а по возможности, уровень микровезикул эндотелиального происхождения EVs (CD-144, CD-105).
3. В случае определения на ПГ этапе сверхпороговых показателей биомаркеров, а именно: гомоцистеин  $>8,4$  мкмоль/л; ЭТ-1  $>0,447$  пкмоль/мл; EVs (CD-144)  $>2,2$  соб/мкл., целесообразно проведение комплексной медикаментозной коррекции, направленной на устранение дисфункции / деструкции эндотелия. Например, комбинированный лекарственный препарат, содержащий витамины группы «В», с последующим приемом терапевтических доз фолиевой кислоты в сочетании с гепариноидом сулодексидом. Длительность приема препаратов составляет не менее 3 месяцев.
4. Планирование беременности (отмена контрацепции) допустимо при нормализации показателей биологических маркеров, но не менее чем через 3 месяца проводимой коррекции. В фертильном цикле целесообразно провести врачебный консилиум с включением в его состав врача гематолога.
5. Пациентки с рПЭ в анамнезе должны наблюдаться на специализированном приеме, у специалиста, специализирующегося по вопросам невынашивания беременности в родовспомогательном учреждении 3 уровня.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль экстраклеточных микровезикул эндотелиального происхождения в развитии преэклампсии / В.Ю. Терехина // *Scientist (Russia)*. – 2020. – № 4 (14). – С. 5.
2. Щеклеина, К.В. Историческая эволюция парадигмы эклампсии/преэклампсии / К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, А.В. Кобчикова // *Бюллетень медицинской науки*. – 2020. – № 3 (19). – С. 24–30.
3. Связь активации системы гемостаза с развитием преэклампсии: тезисы II Национального конгресса с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» / М.Г. Николаева, А.П. Момот, К.В. Щеклеина, А.В. Корчагина, В.Ю. Терехина // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 103. **(№ 142 Перечень ВАК от 21.04.2021, с 28.12.2018; 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки))**
4. Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии / М.Г. Николаева, В.Ю. Терехина, А.В. Кудинов, А.П. Момот // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 237–243. **(№420 Перечень журналов МБД от 31.03.2021; Scopus)**
5. Микровезикулы эндотелиального происхождения – потенциальные биомаркеры преэклампсии на прегравидарном этапе / В.Ю. Терехина, Д.С. Ворошин, М.Г. Николаева // *Материалы VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»*. – Санкт–петербург, 2021. – С. 23–24.
6. Роль экстраклеточных микровезикул различного происхождения в развитии преэклампсии / В.Ю. Терехина // *Молодежь – Барнаул: Материалы XXII городской научно–практической конференции молодых ученых*. – Барнаул, 2021. – С. 432–433.
7. Клинические предвестники ранней и поздней преэклампсии (результаты двухцентрового ретроспективного исследования) / В.Ю. Терехина, К.В. Щеклеина, Е.Ю. Чабан, М.Г. Николаева // *Журнал теоретической и клинической медицины (Ташкент)*. – 2021. – № 6–1. – С. 149–152.
8. Клиническая реализация различных фенотипов преэклампсии (результаты двухцентрового исследования) / К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, Е.Ю. Чабан, М.Г. Николаева // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2021. – № 5 (131). – С. 71–79. **(№957 Перечень журналов МБД от 22.10.2021; Scopus)**
9. Биомаркеры преэклампсии на прегравидарном этапе: новые данные / В.Ю. Терехина // XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых: сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 16.
10. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы рецидива ранней тяжелой преэклампсии / М.Г. Николаева, А.П. Момот, В.Ю. Терехина, А.В. Кудинов // *Вестник гематологии*. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 74–75.
11. Возможность прогнозирования различных фенотипов преэклампсии в первом триместре беременности (результаты двухцентрового ретроспективного исследования) / К.В. Щеклеина, В.Ю. Терехина, Е.Ю. Чабан, М.Г. Николаева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 91–100. **(№ 1105**

**Перечень ВАК от 12.10.2023, с 01.02.2022; 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки))+(№561 Перечень журналов МБД от 22.10.2021; Scopus)**

12. Новый взгляд на возможности прогнозирования ранней и поздней преэклампсии / В.Ю. Терехина // Молодежь – Барнаулу: Материалы XXIII городской научно–практической конференции молодых ученых / гл. ред. В.В. Гудков. – Барнаул, 2022. – С. 465.
13. Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии у пациенток низкого риска / М.Г. Николаева, К.В. Щеклеина, А.П. Момот, В.Ю. Терехина, Е.В. Григорьева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 391–400. **(№ 203 Перечень ВАК от 12.10.2023, с 01.02.2022; 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки))+(№330 Перечень журналов МБД от 22.10.2021; Scopus)**
14. Сохраняющаяся дисфункция эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и особенности прегравидарной подготовки / В.Ю. Терехина, М.Г. Николаева, А.П. Момот, А.В. Кудинов, Е.В. Строганова, Л.А. Хорева, Н.Н. Ясафова, Д.С. Бубликов // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – №3(27). – С. 65–73. **(№ 308 Перечень ВАК от 12.10.2023, с 25.05.2022; 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки))**
15. Роль эндотелиальных микровезикул в реализации рецидива ранней преэклампсии / В.Ю. Терехина, М.Г. Николаева, А.П. Момот, А.В. Кудинов // XXIII Всероссийский научно–образовательный форум «Мать и Дитя». – Москва, 2022. – С. 94–95.
16. Маркеры системного эндотелиоза при рецидиве ранней преэклампсии / М.Г. Николаева, В.Ю. Терехина, А.В. Кудинов, И.И. Шахматов, А.П. Момот // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 433–442. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.437>. **(№330 Перечень журналов МБД от 22.10.2021; Scopus)**

#### ПАТЕНТЫ, БАЗЫ ДАННЫХ

17. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621145 Российская Федерация. Пациентки с плацентарной тяжелой преэклампсией на территории Барнаула за период 2019–2020 гг.: № 2021621027: заявл. 25.05.2021: опубл. 31.05.2021 / М.Г. Николаева, В.Ю. Терехина, Д.С. Ворошин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
18. Патент № 2795090 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/577, G01N 33/49. Способ прогнозирования рецидива ранней преэклампсии по маркерам эндотелиальной дисфункции: № 2022113771: заявл. 23.05.2022: опубл. 28.04.2023 / М.Г. Николаева, В.Ю. Терехина, А.В. Кудинов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

19. Патент № 2798715 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49, G01N 33/577. Способ прогнозирования рецидива ранней тяжелой преэклампсии по результатам исследования уровня плацентарных микровезикул в плазме крови у пациенток с тяжелой преэклампсией в личном анамнезе: № 2022123176: заявл. 29.08.2022: опубл. 23.06.2023 / М.Г. Николаева, В.Ю. Терехина, А.В. Кудинов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПГ – прегравидарно	FMF – фонд медицины плода
ПЭ – преэклампсия	PLAP – щелочная фосфатаза плацентарного типа
рПЭ – ранняя преэклампсия	ROC – характеристическая кривая обнаружения (receiver operating characteristic analysis)
УЗ – ультразвуковое	sEng – растворимый эндоглин
ЭТ-1 – эндотелин-1	Se (Sensitivity) – чувствительность
AUC – area under curve, площадь под ROC-кривой	sICAM-1 – растворимая молекула межклеточной адгезии-1
EVs – экстраклеточные микровезикулы	Sp (Specificity) – специфичность
EVs CD105 – экстраклеточные микровезикулы эндотелиального происхождения, экспрессирующие эндоглин	sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1
EVs CD144 – экстраклеточные микровезикулы эндотелиального происхождения, экспрессирующие кадгерин	TGF- $\beta$ 1 - трансформирующий фактора роста $\beta$
	TF – тканевой фактор