

УДК 618.3-06.8-009.24-097-08-39.71

DOI 10.31684/25418475_2022_3_65

СОХРАНЯЮЩАЯСЯ ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии, г. Барнаул³КГБУЗ Родильный дом №2, г. Барнаул⁴ООО «Инновационная медицина», г. БарнаулТерехина В.Ю.¹, Николаева М.Г.^{1,2}, Момот А.П.^{1,2}, Кудинов А.В.², Строганова Е.В.³, Хорева Л.А.¹, Ясафова Н.Н.⁴, Бубликов Д.С.¹

Цель: изучить эффективность проведения прегравидарной подготовки у пациенток с ранней преэклампсией (ПЭ) в анамнезе и выделенными маркерами эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы: проспективное обследование 127 пациенток с ранней ПЭ в анамнезе. Выделены 2 группы: с благоприятным исходом последующей беременности (группа сравнения, n=59), и с рецидивом ранней ПЭ (основная группа, n=38). Выбыло из исследования 30 женщин. Проводилось динамическое исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (Эндотелин-1 (ЭТ-1) и эндотелиальные микровезикулы (E-EVs) в плазме крови) на прегравидарном этапе, в 11-12, 37 недель беременности и на 3 сутки послеродового периода. Апробирован протокол прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Результаты: у пациенток с рецидивом ранней ПЭ в анамнезе спустя не менее 12 месяцев после окончания беременности сохраняются сверхпороговые показатели биологических маркеров, свидетельствующих о дисфункции/деструкции эндотелия: медиана (Me) E-EVs (CD144) определяется как 2,52 против 0,46 соб/мкл в группе с последующим благоприятным течением гестации (p=0,0046) и Me уровня ET-1 - 0,55 против 0,39 пмоль/мл в группе без рецидива (p=0,0382).

Применение сулодексида и гидроксихлорохина на прегравидарном этапе с последующей коррекцией медикаментозной поддержки во время гестации позволяет избежать рецидива ранней ПЭ и обеспечить рождение доношенного новорожденного.

Заключение: при сохраняющихся сверхпороговых показателях уровня E-EVs (CD144) и ЭТ-1 на этапе прегравидарной подготовки, целесообразно проведение коррекции выявленной дисфункции при междисциплинарном взаимодействии команды врачей.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, эндотелин-1, эндотелиальные микровезикулы

DELAYED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH A HISTORY OF EARLY PRE-ECLAMPSIA AND FEATURES OF PREGRAVIDARY PREPARATION

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Branch of the National Medical Research Center for Hematology, Barnaul³KGBUZ Maternity hospital No. 2, Barnaul⁴Innovative Medicine, BarnaulTerekhina V.Yu.¹, Nikolaeva M.G.^{1,2}, Momot A.P.^{1,2}, Kudinov A.V.², Stroganova E.V.³, Khoreva L.A.¹, Yasafova N.N.⁴, Bublikov D.S.¹

Purpose: to study the effectiveness of preconception preparation in patients with a history of early pre-eclampsia (PE) and to identify markers of endothelial dysfunction.

Materials and methods: a prospective study of 127 patients with a history of early PE. Two groups were distinguished: with a favorable outcome of subsequent pregnancy (experimental group, n=59), and with a relapse of early PE (control group, n=38). 30 women dropped out of the study. A dynamic study of markers of endothelial dysfunction (Endothelin-1 (ET-1) and endothelial microvesicles (E-EVs) in blood plasma) was conducted in the pregravid stage, at 11-12, 37 weeks of pregnancy and on day 3 of the postpartum period. The preconception preparation protocol was tested taking into account identified violations.

Results: In patients with a history of early recurrence of PE at least 12 months after the end of pregnancy, the suprathreshold values of biological markers indicating endothelial dysfunction/destruction remain: the median (Me) E-EVs (CD144) is determined as 2.52 versus 0.46 incl/μl in the group with a subsequent favorable gestation

course ($p = 0.0046$) and Me level of ET-1 - 0.55 versus 0.39 pmol/ml in the group without relapse ($p=0.0382$).
 The use of sulodexide and hydroxychloroquine at the pregravid stage, followed by correction of drug support during gestation, avoids the recurrence of early PE and ensures the birth of a full-term newborn.
Conclusion: with persistent suprathreshold levels of E-EVs (CD144) and ET-1 in the stage of preconception preparation, it is advisable to correct the identified dysfunction with interdisciplinary interaction of a team of doctors.

Keywords: early preeclampsia, endothelin-1, endothelial microvesicles.

До настоящего времени ПЭ остается основным неблагоприятным исходом беременности, определяющим показатели материнского и/или перинатального благополучия [13]. Кроме того, пациентки с ПЭ имеют повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости как в краткосрочной перспективе, так и в виде отдаленных нарушений, таких как метаболические, церебральные, почечные и кардиальные расстройства, а также риск преждевременной смертности [28, 33]. Точный механизм пролонгированных рисков не определен, но рядом авторов выдвигается гипотеза, что активация и/или повреждение эндотелиальных клеток, свойственная ПЭ, сохраняется и после родоразрешения [25, 26]. В связи с чем, один из векторов изучения ПЭ направлен на выявление прогностически значимых биологических маркеров сохраняющегося дисбаланса в межгестационный период.

Наиболее изученными являются плацентарные факторы ангиогенеза – регуляторы функции эндотелия. Во время гестации, неадекватная перфузия, гипоксия и окислительный стресс плаценты приводят к избыточному высвобождению антиангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng) в системный кровоток матери, что вызывает локальное внутрисосудистое воспаление и избыточный апоптоз сцинтиотрофобласта [27]. Чрезмерная экспрессия факторов ангиогенеза плацентой рассматривается как адаптивный ответ для улучшения перфузии матки путем моделирования функции эндотелия и маточных сосудов. Однако этот гомеостатический ответ может стать дезадаптивным и привести к повреждению эндотелия в системных, почечных, церебральных и печеночных сосудах, как во время беременности, так и в послеродовом периоде [12].

Как сообщалось группой исследователей из Нидерландов, уровень sFlt1 снижается менее, чем до 1% от его предродового значения в течение 24 часов после родов [29]. При этом, у пациенток с ПЭ уровни sFlt1 и соотношение sFlt1/PlGF сохранялись избыточно высокими через 1 год [5] и через 5–8 лет после родов [21]. В то же время исследования уровня растворимого трансмембранного гликопротеина эндоглина (sEng) у женщин в послеродовом периоде,

показали, что его концентрация была сопоставима у женщин после физиологических родов и у беременных, перенесших ПЭ [17, 31].

Относительно концентрации эндотелина 1 (ET-1) в отдаленном периоде у пациенток с перенесенной ПЭ данные противоречивы. В ряде исследований показано, что нет значимой разницы в послеродовом уровне эндотелина-1 у женщин с ПЭ по сравнению с группой контроля [18, 11]. Более поздние работы свидетельствуют о повышении уровня как эндотелиальных клеток, так и эндотелина-1 в плазме женщин с ПЭ в анамнезе [31].

Необходимо отметить, что в отдельных работах представлена связь концентрации ET-1 [6] и sEng [8] с уровнем эндотелиальных микроvesикул (EVs) в плазме крови. При этом, с точки зрения фундаментальных исследований, повышение уровня EVs можно рассматривать как дистресс эндотелия, свидетельствующий о деструкции последнего, что и определяет нарушение провоспалительных и прокоагулянтных его характеристик – основные звенья патогенеза ПЭ [24]. Таким образом, EVs являются перспективным биологическим маркером, характеризующим потенциальный ресурс высвобождения проангиогенных факторов в случае компрометирующего действия на эндотелий.

Не менее важен вопрос о методах возможной коррекции выявленных нарушений в краткосрочной перспективе, и, особенно, в случае планирования последующих беременностей [7]. Окончательных алгоритмов прегравидарной подготовки пациенток с тяжелой ПЭ в анамнезе не предложено, а имеющиеся исследования по данному вопросу малочисленны.

Так, например, группа ученых под руководством Vahedian-Azimi A (2021) представила обзор данных о возможном применении статинов у пациенток с дисбалансом ангиогенеза и воспаления, а также эндотелиальной дисфункцией на прегравидарном этапе. Полученные результаты имели противоречивые выводы относительно влияния статинов на артериальное давление и на секрецию растворимого эндоглина у пациенток с ПЭ в анамнезе, что не позволило авторам рекомендовать статины к широкому применению [32]. Команда исследователей из Бразилии доказали положительное влияние пероральных добавок магния при патологии эндотелия у пациентов старше 50 лет. При этом

протективное влияние добавок магния в период планирования беременности не доказано [22]. Также, имеется ряд работ, свидетельствующих о положительном влиянии на функцию эндотелиальных клеток, а именно гликокаликса, вещества сулодексид [20, 23].

Учитывая, что риск повторной реализации ранней ПЭ достигает 20-50% [9, 19] изучение биологических маркеров, прогнозирующих рецидив заболевания, а также поиск методов их коррекции на прегравидарном этапе является актуальной задачей практического акушерства, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить эффективность проведения прегравидарной подготовки у пациенток с ранней ПЭ в анамнезе и выделенными маркерами эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

На первом этапе проведено проспективное наблюдательное исследование с включением 127 пациенток с ранней ПЭ в анамнезе, которые по исходам наблюдаемой беременности были разделены на 2 группы: с благоприятным исходом последующей беременности (группа сравнения $n=59$), и с рецидивом тяжелой ПЭ (основная группа $n=38$). Из первично сформированной группы к моменту формирования групп сравнения по объективным причинам были исключены 30 пациенток (у 17 женщин зарегистрирована неразвивающаяся беременность, 9 - принимали низкомолекулярные гепарины со второго триместра беременности, у 3 пациенток произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, 1 женщина отказалась от участия в исследовании).

Критерии включения в исследование: одноплодная спонтанная беременность, возраст пациентки от 18 до 35 лет, ранняя тяжелая ПЭ в анамнезе по прошествии не менее 12 месяцев.

Критерии исключения из исследования: беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, семейный и личный отягощенный тромботический и геморрагический анамнез, соматическая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром). Необходимо отметить, что все беременные женщины с 12 недель беременности получали ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 150 мг согласно клиническим рекомендациям.

Лабораторные исследования

Для изучения биологических маркеров использовалась периферическая кровь, забранная натощак из локтевой вены: для определения числа событий эндотелиальных EVs применя-

лись пробирки с 0,32% антикоагулянтом цитратом натрия, для ET-1 пробирки «VACUETTE» 3,0 мл, содержащие ЭДТА. Для окрашивания везикул, несущих антигены эндотелиальных клеток на их поверхностях, применяли антитела анти-CD144-APC, клон BV13, eBioscience. Измерения проводили на проточном цитофлюориметре CytoFlex (Beckman Coulter, США). Определение уровня ET-1 осуществлялось методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» с использованием реактивов фирмы Research & Diagnostics Systems, Inc. (США, город Миннеаполис, штат Миннесота).

Методы статистической обработки данных

Учитывая малое количество выборки и отсутствие нормального распределения, количественные показатели описывались с помощью медиан (Me). Для анализа использовались методы непараметрической статистики. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$. Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ АГМУ МЗ РФ, протокол №9 от 29.11.2019. У всех пациенток перед назначением протокола прегравидарной терапии получено информированное согласие с учетом применения части лекарственных препаратов off-label.

Результаты

Сформированные по окончании гестации группы сравнения были сопоставимы по клиническим характеристикам и социальному статусу. Медиана возраста пациенток группы сравнения составила 31 [95%CI 29,0-34] год, основной – 28,4 [95%CI 25,6-33,4] лет.

Задачей первого этапа исследования являлось определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ранней ПЭ в анамнезе на прегравидарном этапе. Установлено, что медиана уровня ЭТ-1 в группе сравнения составила 0,39 пмоль/мл против 0,55 пмоль/мл в основной, что имело статистическую значимость ($p=0,0382$) (рис. 1А). Медиана уровня E-EVs в группе сравнения установлена как 0,46 соб/мкл (событий/микролитр), в основной 2,52 соб/мкл, при статистически достоверной разнице показателей ($p=0,0046$) (рис. 1В).

Кроме того, в группе пациенток с рецидивом ранней ПЭ нами выделены 2 пациентки, у которых показатели числа E-EVs (CD-144) находились в «зоне выброса», составляя соответственно 8,19 и 4,02 соб/мкл. Принимая во внимание, что EVs эндотелиального происхождения могут являться источником эндотелина – 1 и эндоглина,

именно пациентки со сверхпороговыми показателями числа Э-EVs и были определены для проведения протокола прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Одна женщина из основной группы с рецидивом ранней преэклампсии находится на этапе вынашивания беременности (17 недель), второй случай является законченным, который и предлагается к рассмотрению.

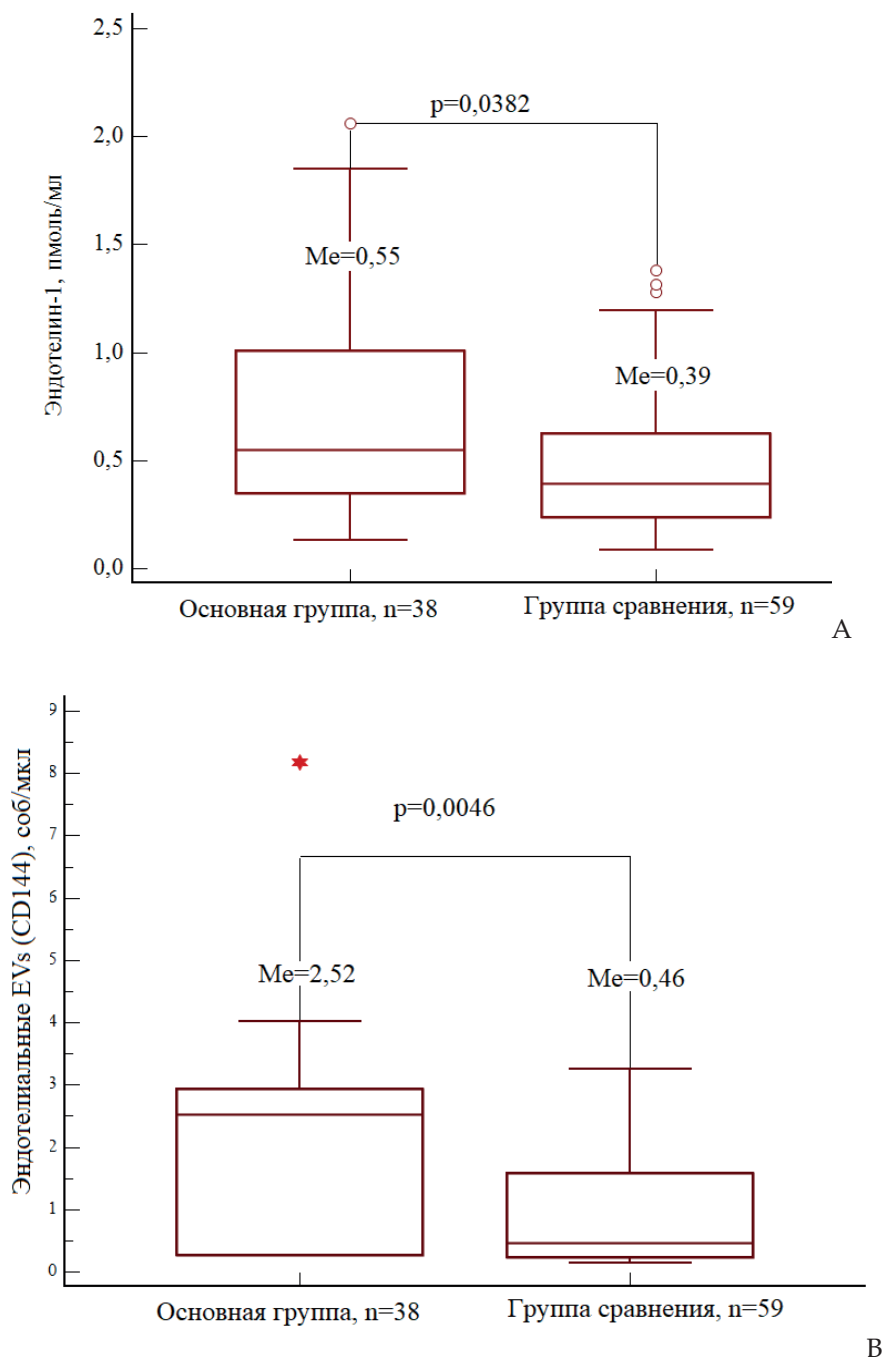


Рисунок 1. Уровень эндотелина – 1 (А) и эндотелиальных EVs (CD144) (В) в плазме крови в группах сравнения на прегравидарном этапе

Клиническое наблюдение

Пациентка К.Т.И. 36 лет.

Характеристика менструальной функции – без патологических отклонений. Соматический статус: рост - 151, вес - 41, ИМТ – 18.

Синдром Жильбера, подтвержденный генетическим исследованием. Полисинтетарный

синдром: циркуляция антител к ДНК в низком титре (1:39), антитела к антинуклеарному фактору (1:2560).

Репродуктивный анамнез:

1 беременность - 2016 год, преждевременные абдоминальные роды, в связи с тяжелой ПЭ

в сроке гестации 28 недель, родился мальчик весом 890 граммов, умер на 10 сутки жизни.

2 беременность - 2018 год, преждевременные абдоминальные роды, по причине тяжелой ПЭ, в сроке гестации 28 недель, родилась девочка весом 570 граммов, умерла на вторые сутки. На вторые сутки послеродового периода зафиксировано внутрибрюшное кровотечение, с формированием гематомы левого бокового параметрия. Выполнена релапаротомия, учтенная кровопотеря 1500мл, гемотрансфузия 4 доз донорской эритроцитарной массы.

Этап прегравидарной подготовки.

2020 год – обращение в «Городской центр планирования семьи и репродукции КГБУЗ Родильный дом №2 г. Барнаул» с целью планирования беременности и проведения прегравидарной подготовки. Женщина обследована в соответствии с клиническим протоколом междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины [3]. Соматической патологии, определяющей высокий риск развития ранней ПЭ не определено. Консультация гематолога – данных за генетическую (МКБ - D68.1) и приобретенную (МКБ – D 68.6) тромбофилию нет; ревматолога - циркуляции антинуклеарных антител в титре 1:1280, антитела к ДНК 1:39. При этом наличие аутоиммунного заболевания специалистом исключено.

2020 год - по результатам УЗ и МРТ исследования – левосторонний гидросальпинкс, межкисечное образование размерами 70*65*80 мм, без патологического кровотока - левосторонняя тубэктомия и опорожнение межспаечного образования слева в условиях манипуляционной лапароскопии (МЛС).

Протокол прегравидарной подготовки.

Принимая во внимание объективные данные, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции, циркуляцию антинуклеарных антител протокол прегравидарной подготовки согласован междисциплинарным консилиумом с участием акушера-гинеколога, терапевта, кардиолога, гематолога и ревматолога. Схема терапии на прегравидарном этапе:

– сулодексид - в течение 15 дней ежедневно внутривенное введение 600 ЛЕ (1 ампула), затем – по 250 ЛЕ (1 капсула) 2 раза в сутки продолжительностью 3 месяца;

– гидроксихлорохин 200 мг в сутки продолжительностью 3 месяца;

– фолиевая кислота 800 мг в сутки продолжительностью 3 месяца.

По окончании протокола осуществлено контрольное исследование EVs, ET-1 и уровня антинуклеарных антител в плазме крови (рис. 2). Определено статистически достоверное снижение E-Evs в 3,9 раза (p=0,012); ET-1 в 2,6 раза (p=0,009) и At-АН в 2,0 раза (p=0,031). Принимая во внимание нормализацию анализируемых показателей - сулодексид отменен, контрацепция отменена и в первый месяц наступила беременность.

Течение наблюдаемой беременности.

Течение беременности на фоне проводимой медикаментозной поддержки (таблица) благоприятное. Осложнений беременности, требующих госпитализации, не было. При скрининговых ультразвуковых исследованиях результаты фетометрии соответствовали сроку гестации, нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не регистрировалось. Динамическая кардиотохография плода – патологических активностей не отмечено.

Таблица

Алгоритм медикаментозной поддержки в течении беременности у пациентки с 2 эпизодами ранней ПЭ в анамнезе и коррекцией эндотелиальной дисфункции на прегравидарном этапе

Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
- фолиевая кислота 800 мкг в сутки, ежедневно - ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, ежедневно [4] - гидроксихлорохина 200 мг в сутки (рекомендации ревматолога).	- фолиевая кислота 800 мкг в сутки, ежедневно - ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, ежедневно [4] - надропарин кальция 2800МЕ в сутки, ежедневно - гидроксихлорохина 200 мг в сутки (рекомендации ревматолога) - гипербарическая оксигенация №10	- фолиевая кислота 800 мкг в сутки, ежедневно - ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки до 36 недель гестации [4] - надропарин кальция 2800МЕ в сутки, ежедневно - гидроксихлорохина 200 мг в сутки (рекомендации ревматолога) - гипербарическая оксигенация №10

37 недель гестации – междисциплинарный консилиум. Учитывая высокие риски развития острой декомпенсации функции плаценты

принято решение о плановом абдоминальном родоразрешении.

Родился живой доношенный мальчик. Вес – 2780 грамм, рост – 50 см, с оценкой по шкале

Апгар – 8 баллов через 1 минуту, 9 баллов через 5 минут. Кровопотеря в родах составила 400 мл. При макроскопической оценке послеродовой плаценты участков тромбоза, кальциноза и сосудистых мальформаций не определено. Масса плаценты составила - 485 граммов, размер 17*20*2,5см.

Течение послеродового периода благоприятное, пребывание женщины совместно с новорожденным, грудное вскармливание. Выписаны домой на 6 сутки. В послеродовом периоде

с целью профилактики тромбоэмболических осложнений – надропарин кальция 2850МЕ, компрессионный трикотаж 2 класса.

На рисунке 2 представлена динамика изучаемых параметров эндотелиальной дисфункции. Примечательно отметить, что в течение беременности наблюдается динамическое снижение как EVs, так и ET-1. При этом на 3 сутки после родов показатели биологических маркеров были сопоставимы с таковыми у здоровых женщин вне беременности.

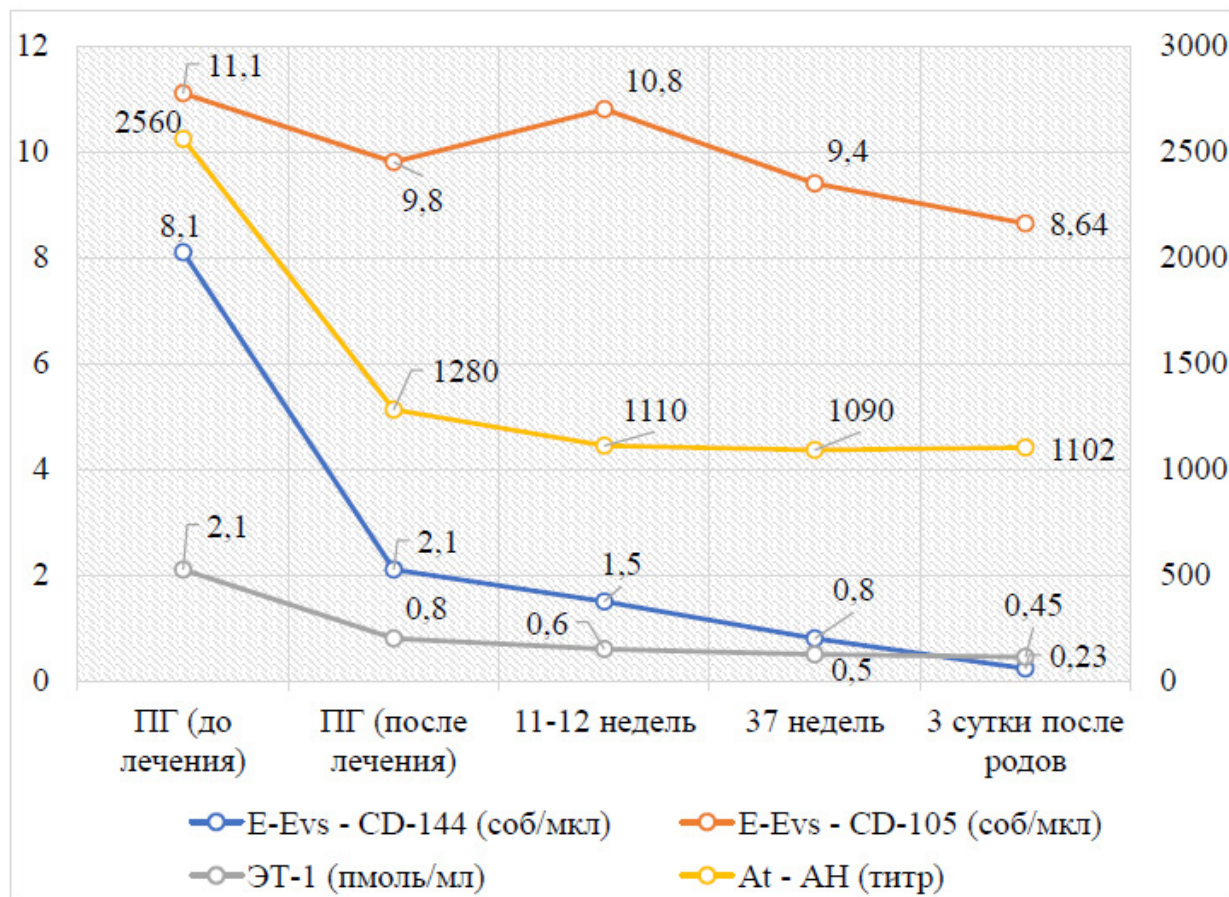


Рисунок 2. Динамика уровня эндотелиальных микровезикул (E-EVs: CD144 и CD105), эндотелина -1 (ET-1) и антиядерных антител (At-АН) на прегравидарном этапе (ПГ), в 11-12 недель беременности, накануне родоразрешения (37 недель) и на 3 сутки послеродового периода (ПР) у пациентки с 2 эпизодами ранней ПЭ в анамнезе.

Обсуждение

Несмотря на то, что ПЭ в анамнезе рассматривается как специфический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте, лечебно-профилактических мероприятий для данной категории пациентов не разработано. Отдельные руководства предлагают мониторинг артериальной гипертензии, гиперлипидемии и гликемии, а также рекомендации по здоровому образу жизни для женщин с ПЭ в анамнезе [16], чего явно недостаточно в когорте пациенток, планирующих повторную беременность. При этом, имеются

убедительные доказательства того, что центральное место в патофизиологии ПЭ занимает ангиогенный дисбаланс плацентарных факторов с последующим формированием генерализованной эндотелиальной дисфункции [30], то есть имеется биологическая мишень, терапевтическое воздействие на которую, возможно, позволит избежать повторения. Результаты представленного исследования согласуются с заявленным постулатом, так как у всех женщин основной группы биологические маркеры эндотелиальной дисфункции при обследовании не менее, чем через год после эпизо-

да ранней ПЭ определялись как значимо более высокие: Me уровня E-EVs (CD144) 2,52 против 0,46 соб/мкл ($p=0,0046$) и Me ET-1 0,55 против 0,39 пмоль/мл ($p=0,0382$) в группе сравнения.

Необходимо отметить, что поиск и апробация методов терапевтического воздействия для профилактики рецидива ПЭ ограничены, что объясняется недостаточной изученностью лекарственных средств, действующих на цепочку проангиогенных и провоспалительных факторов пути патогенеза ПЭ, с позиций тератогенного и эмбриотоксического действия. Практически все исследования по рассматриваемому вопросу носят экспериментальный характер. На наш взгляд, каждый случай эффективного воздействия и достижения живорождения в доношенном сроке должен быть проанализирован.

Учитывая коллегиальное решение междисциплинарной команды специалистов в представленном наблюдении, у пациентки на прегравидарном этапе использовались сулодексид и гидроксихлорохин, которые по результатам имеющихся исследований имеют высокий профиль безопасности относительно плода. Клиническая эффективность сулодексида показана в ряде экспериментальных и практических работ. Так, например, польским учеными в эксперименте (2019 г.) установлено, что сулодексид в клинически значимой концентрации (0,5 LRU/мл) вызывает быстрое начало антиоксидантной реакции, предотвращает апоптоз клеток в условиях ишемии и предотвращает протеасомозависимую деградацию эндотелия [15]. В 2019 и 2020 гг. Кузнецова И.В. и соавт. представили результаты исследований, свидетельствующих о высокой клинической эффективности сулодексида в коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактике сосудистых осложнений гестации как у пациенток с гинекологическими заболеваниями [1], так и в качестве профилактики рецидива осложнений гестации [2], что согласуется с нашим опытом.

Как известно, гидроксихлорохин является обязательным компонентом базовой терапии у пациенток с системной красной волчанкой, как вне беременности, так и во время гестации [10]. При этом мета-анализ 2020 года использования гидроксихлорохина у 250 беременных с антифосфолипидным синдромом подтвердил его безопасность относительно перинатальных исходов [14]. Принимая во внимание данные литературы и полученные нами результаты, можно предположить, что гидроксихлорохин может быть рекомендован пациенткам, с ранней ПЭ в анамнезе, что требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая, что ПЭ рассматривается как сосудистая дисфункция, индуцированная (разоблаченная) беременностью, логично предпо-

ложить наличие доклинических предпосылок заболевания у молодых первобеременных женщин, что предполагает междисциплинарное взаимодействие, направленное на расширенный диагностический поиск и коррекцию выявленных нарушений.

Заключение

Для пациенток с рецидивом ранней ПЭ вне беременности характерно сохранение дисфункции / деструкции эндотелия, подтвержденное объективным исследованием и определением сверхпороговых показателей уровня эндотелина-1 и микровезикул эндотелиального происхождения (CD144). Диспансеризация, прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с эпизодом ранней ПЭ в анамнезе должно осуществляться междисциплинарной командой врачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Кузнецова И.В., Гаврилова Е.А. Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции на этапе подготовки к беременности больных синдромом поликистозных яичников. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(28): 36–40. [Kuznetsova I.V., Gavrilova E.A. Clinical experience in the correction of endothelial dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome in preparation for pregnancy. Effective pharmacotherapy. 2020; 16(28): 36-40. (In Russ.)]
2. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. Медицинский алфавит. 2019; 1(1): 53-58. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-53-58](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58) [Kuznetsova I.V. The role of preconceptional endothelial dysfunction in the development of obstetric complications. Medical Alphabet. 2019; 1(1): 53-58. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-53-58](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58) (In Russ.)]
3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол /авт.- разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2016; 80с. [Pregavidaral preparation: a clinical protocol/ author-developer. Radzinsky et al. Moscow: Editorial Board of StatusPraesens. 2016; 80p. (In Russ.)]
4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, labor and the postpartum period. Clinical guidelines. 2021. (In Russ.)]
5. Akhter T., Wikström A.K., Larsson M., et al. Association between angiogenic factors and signs

of arterial aging in women with pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50: 93–99. doi: 10.1002/uog.15981

6. Brewster LM, Garcia VP, Levy MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. *J Appl Physiol* (1985). 2020 Jun 1; 128(6): 1497-1505. doi: 10.1152/jappphysiol.00816.2019.

7. Cain MA, Salemi JL, Tanner JP, et al. Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct; 215(4): 484-484. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.047.

8. Chang X, Yao J, He Q, et al. Exosomes from Women with Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension.* 2018 Dec; 72(6): 1381-1390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706.

9. Coban U, Takmaz T, Unyeli OD, Ozdemir S. Adverse Outcomes of Preeclampsia in Previous and Subsequent Pregnancies and the Risk of Recurrence. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24; 55(3): 426-431. doi: 10.14744/SEMB.2020.56650.

10. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jan; 86(1): 39-49. doi: 10.1111/bcp.14131.

11. Drost JT, Maas AH, Holewijn S et al. Novel cardiovascular biomarkers in women with a history of early preeclampsia. *Atherosclerosis.* 2014; 237: 117–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.009.

12. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb; 226(2S): 786-803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.

13. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. *Postepy Biochem.* 2018 Dec 29; 64(4): 232-229. doi: 10.18388/pb.2018_146.

14. Frishman M, Radin M, Schreiber K. Hydroxychloroquine and antiphospholipid antibody-related pregnancy morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Oct; 32(5): 351-358. doi: 10.1097/GCO.0000000000000649.

15. Gabryel B, Bontor K, Jarzabek K, et al. Sulodexide up-regulates glutathione S-transferase P1 by enhancing Nrf2 expression and translocation in human umbilical vein endothelial cells injured by oxygen glucose deprivation. *Arch Med Sci.* 2019 Feb 11; 16(4): 957-963. doi: 10.5114/aoms.2019.82818.

16. Gamble D.T., Brikinnis B., Myint P.K., et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent cardiovascular disease: Current national and international guidelines and the need for future research. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6: 55. doi: 10.3389/fcvm.2019.00055.

17. Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M et al. Angiogenic factors and long-term cardiovascular risk in women that developed preeclampsia during pregnancy. *Hypertension.* 2020; 76: 1808–16. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15830.

18. Gaugler-Senden IP, Tamsma JT, van der Bent C et al. Angiogenic factors in women ten years after severe very early onset preeclampsia. *PLoS One.* 2012; 7: 436-37. doi: 10.1371/journal.pone.0043637.

19. Gottardi E, Lecarpentier E, Villette C, et al. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Mar; 50(3): 102000. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102000.

20. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol.* 2014 Jun; 33(3): 229-35.

21. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension.* 2011; 58: 63–69. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172387.

22. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, et al. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Feb; 27(1): 19-28. doi: 10.1007/s40292-019-00355-z.

23. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014 Jun; 33(3): 243-54.

24. Nakahara A, Nair S, Ormazabal V, et al. Circulating Placental Extracellular Vesicles and Their Potential Roles During Pregnancy. *Ochsner J.* 2020 Winter; 20(4): 439-445. doi: 10.31486/toj.20.0049.

25. Orabona R., Sciatti E., Vizzardi E., et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49: 116–123. doi: 10.1002/uog.15893.

26. Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., et al. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: An echocardiographic study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49: 124–133. doi: 10.1002/uog.15983.

27. Perera C, Zheng S, Kokkinos MI, et al. Decidual mesenchymal stem/stromal cells from preeclamptic patients secrete endoglin, which at high levels inhibits endothelial cell attachment invitro. *Placenta.* 2022 Aug; 126: 175-183. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.003.

28. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29; 124(7): 1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

29. Saleh L., van den Meiracker A.H., Geensen R., et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and

placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51: 751–757. doi: 10.1002/uog.

30. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, et al. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 30; 20(17): 42-46. doi: 10.3390/ijms20174246.

31. Tuzcu ZB, Ascioglu E, Sunbul M et al. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 533–e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.043.

32. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, et al. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Mar; 23: 123-130. doi: 10.1016/j.preghy.2020.11.014.

33. Wu R, Wang T, Gu R, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Risk of Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology.* 2020; 145(10): 633-647. doi: 10.1159/000508036.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку:

Терехина Василиса Юрьевна

ORCID - 0000-0003-0695-6145

WOS Research ID - ABC-8270-2021

Scopus Author ID – 57253007400

ID РИНЦ – 1052109

SPIN-код: 9359-1428

E-mail: vasutka_07@mail.ru

Информация об авторах

Николаева Мария Геннадьевна

ORCID: 0000-0001-9459-5698;

SPIN-код: 8295-9290

Scopus Author ID 57191960907

E-mail: nikolmg@yandex.ru

Момот Андрей Павлович

ORCID: 0000-0002-8413-5484

SPIN-код: 8464-9030

Scopus Author ID 6603848680

WOS Research ID M-7923-2015

ID РИНЦ 135048

E-mail: xyzan@yandex.ru

Кудинов Алексей Владимирович

ORCID: 0000-0002-0967-6117

SPIN-код: 6231-4604

Строганова Елена Васильевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ

Родильный дом №2, г. Барнаул

E-mail: nikolmg@yandex.ru

Ясафова Наталья Николаевна

ORCID: 0000-0001-5568-9122

SPIN-код: 3881-3932

Хорева Лариса Александровна

ORCID: 0000-0002-0241-6312

Бубликов Дмитрий Сергеевич

SPIN-код: 9337-8651

ORCID: 0000-0002-0627-7620

Поступила в редакцию 13.08.2022

Принята к публикации 09.09.2022

Для цитирования: Терехина В.Ю., Николаева М.Г., Момот А.П., Кудинов А.В., Строганова Е.В., Хорева Л.А., Ясафова Н.Н., Бубликов Д.С. Сохраняющаяся дисфункция эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и особенности прегравидарной подготовки. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 65-73.

Citation: Terekhina V.Yu., Nikolaeva M.G., Momot A.P., Kudinov A.V., Stroganova E.V., Khoreva L.A., Yasafova N.N., Bublikov D.S. Delayed endothelial dysfunction in patients with a history of early pre-eclampsia and features of pregravidary preparation. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 65-73. (In Russ.)