

*На правах рукописи*



**Григорьева Кристина Николаевна**

**Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Бицадзе Виктория Омаровна**

**Официальные оппоненты:**

**Зайнуллина Марина Сабировна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства гинекологии и репродуктологии, профессор кафедры; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом No 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», главный врач

**Васильев Сергей Александрович** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «30» октября 2023г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

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

**Ученый секретарь**

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор \_\_\_\_\_



Семиков Василий Иванович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Изучение и совершенствование знаний патогенеза тяжелых осложнений беременности: преэклампсия, HELLP-синдром, шок и шокоподобные состояния, тромбозы, тромбоэмболии и так далее, имеют огромное научно-практическое значение. Системе гемостаза, как одной из базисных звеньев гомеостаза при физиологической и патологической беременностях, всегда уделялось большое внимание. За последние десятилетия благодаря успехам молекулярной биологии стали известны крайне важные звенья гемостаза, к ним относятся металлопротеиназа ADAMTS-13 и фактор фон Виллебранда.

Фактор фон Виллебранда (англ. Von Willebrand factor, vWF)- это важный гликопротеин плазмы, производимый клетками эндотелия в виде сверхкрупных мультимеров, который играет две основные функции в гемостазе человека: во-первых, он «привлекает» и связывает тромбоциты в месте повреждения сосудов, тем самым способствуя агрегации тромбоцитов; во-вторых, vWF действует как защитная молекула- носитель прокоагулянтного фактора VIII (FVIII). Исследования, которые были основаны на микроскопии с высоким разрешением, продемонстрировали, что при отсутствии повреждения стенки сосуда и в условиях низкого сдвига циркулирующий мультимерный vWF существует в глобулярной или складчатой форме, не допускающей адгезии тромбоцитов. В развернутом состоянии vWF служит субстратом для металлопротеиназы ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13), главной задачей которой является расщепление гигантских мультимеров vWF. Модуляция уровня антигена плазмы vWF (vWF: Ag) посредством регулируемых путей секреции и ADAMTS-13-опосредованного протеолиза имеет важное значение для контроля мультимерного распределения vWF и гемостатической активности. В момент массивного повреждения эндотелия происходит значительный выброс vWF из телец Вайбеля-Паладе, что приводит к относительной недостаточности ADAMTS-13 и в дальнейшем развивается тромбоцитопения потребления и тромбоз микрососудов. По данным литературы именно определение отношения ADAMTS-13/vWF служит основным маркером риска развития тромбозов, это особенно важно в контексте беременности, поскольку в норме она и так характеризуется развитием гиперкоагулянтного состояния.

За последние годы на примере пандемии COVID-19 было продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция развивается в условиях гипервоспаления в сочетании с дисрегуляцией оси ADAMTS-13/vWF, все это приводит к нарушению микроциркуляции и полиорганной недостаточности [Grandone E., 2022]. Преэклампсия является ярким примером развития эндотелиопатии в акушерской практике, которая может привести к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. У пациенток с преэклампсией в норме происходят

существенные изменения в про- и антикоагулянтных путях, что создает «ненормальное» прокоагулянтное состояние [Burton G., 2019]. Эти нарушения свёртываемости крови приводят к повышенному риску развития венозной тромбоземболии (ВТЭ), особенно в послеродовом периоде. На сегодняшний момент, терапевтические стратегии лечения и предотвращения ПЭ остаются недостаточно изученными, а родоразрешение является единственным эффективным методом лечения. Это основная причина, почему сейчас так много исследований в мире направлены на поиск прогностических маркеров для предотвращения этого грозного осложнения беременности. Изучение влияния оси ADAMTS-13/vWF на развитие преэклампсии, осложняется недостаточностью и крайне противоречивыми данными мировой литературы о физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать-плод, именно поэтому данный вопрос представляет особый научно-практический интерес.

### **Цель исследования**

Совершенствование диагностических алгоритмов определения оси ADAMTS-13 /vWF в системе мать-плод во время беременности.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности функционирования системы ADAMTS-13/vWF при физиологической беременности в I, II, III триместрах гестации;
2. Изучить особенности функционирования системы ADAMTS-13/vWF у плодов, рожденных от здоровых женщин с физиологическим течением беременности;
3. Изучить особенности функционирования системы ADAMTS-13/vWF у беременных с поздней преэклампсией и их плодов;
4. Сравнить особенности функционирования системы ADAMTS-13/vWF у беременных с физиологически протекающей беременностью и у беременных с поздней преэклампсией;
5. Сравнить особенности функционирования системы ADAMTS-13/vWF у плодов, рожденных от матерей с физиологически протекающей беременностью и от матерей с поздней преэклампсией.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе проведено исследование, в основе которого лежит изучение металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда и их отношения в системе мать-плод у здоровых беременных женщин с физиологически протекающей беременностью.

Изучено прогностическое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, фактора фон Виллебранда и оси ADAMTS-13/vWF и их влияния на развитие поздней преэклампсии.

Проведен сравнительный анализ особенностей функционирования оси ADAMTS-13/vWF у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и у женщин с

развившейся поздней преэклампсией. В ходе сравнительного анализа было обосновано проведение скрининга на преэклампсию в I триместре, используя ось ADAMTS-13/vWF.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты данной работы существенно повышают знания об интимных механизмах системы гемостаза и ее регулирующей роли в поддержании макро- и микроциркуляции. Полученные результаты исследования вносят определенный вклад в учение о физиологии гемостаза беременных женщин. Выявлено, что с увеличением срока гестации у беременных женщин в норме, происходит дисбаланс отношения ADAMTS-13/vWF. Активное снижение ADAMTS-13 при беременности связано с ее потреблением более высокими показателями vWF.

Предложены новые прогностические биомаркеры преэклампсии, основанные на определении ADAMTS-13, vWF и их отношения в сроке 11-13 недель, для своевременного проведения профилактических мер.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач проведено проспективное нерандомизированное исследование. Методы исследования основаны на комплексной оценке клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных: оценка клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), оценка общего анализа мочи, определение группы крови, исследование активности ADAMTS-13, исследование концентрации ADAMTS-13, исследование ингибитора ADAMTS-13, определение концентрации фактора фон Виллебранда, а также статистические методы. Забор, центрифугирование, доставка и хранение образцов производилось строго согласно инструкции к наборам реагентов.

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

1. Показатели антигена ADAMTS-13 и концентрации vWF при физиологической беременности в I триместре статистически не отличаются от показателей здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста.
2. Показатели антигена ADAMTS-13 и концентрации vWF при физиологической беременности во II и III триместрах статистически значимо различаются по сравнению со здоровыми небеременными женщинами репродуктивного возраста.
3. У пациенток с преэклампсией начиная с 11-13 недель отмечаются более низкие показатели уровня ADAMTS-13 и более высокие vWF, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью на этом сроке гестации.
4. Ось ADAMTS-13/vWF может быть использована в качестве прогностического биомаркера развития преэклампсии.
5. У плодов имеются статистически значимые различия в уровнях ADAMTS-13 и vWF по сравнению со здоровыми взрослыми.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам:

-пункт 2 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины);

-пункт 3 (Перинатальный период жизни ребенка);

-пункт 5 (Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику) паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

В диссертационной работе соблюдены этические нормы и принципы доказательной медицины.

Для проверки достоверности результатов использовалась статистическая обработка систематизированных данных, с помощью программ Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и Jamovi, версия 2.3.22 (The jamovi project, Австралия). Достоверность полученных результатов была оценена по точному критерию Фишера.

Основные положения диссертационной работы были представлены: на всероссийском XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия 2023г.) и всероссийском конгрессе «Право на жизнь» (Москва, Россия 2023г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 12 от 25.06.2023 г. Диссертация рекомендована к защите.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал активное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна исследования, самостоятельно анализировал и систематизировал отечественную и зарубежную литературу. Вклад автора также заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, обработке и интерпретации статистических показателей. Автор самостоятельно набирал материал с применением необходимого оборудования проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую

практику акушерско-гинекологического отделения ООО «Медицинский женский центр» и ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ».

Материалы диссертационной работы используются в лекционных и семинарских занятиях при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 10 научных статей, в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

### **Объем и структура работы**

Текст диссертации изложен на 102 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает в себя 152 источника: 15-отечественных и 137 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 17 таблицами и 31 рисунком.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сбор материала проводился в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А.Ворохобова ДЗМ» и в ООО «Медицинский женский центр».

Диссертационное исследование одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 03-23 от 16.02.2023).

Исследование было проведено в два этапа. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

На первом этапе установлено клиническое значение и пороговые значения уровня металлопротеиназы ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF при физиологической доношенной беременности в I, II, III триместрах гестации.

Было обследовано 167 беременных женщин, в ходе исследования из работы исключены 104 женщины:

- в I триместре гестации - 8 пациенток из-за неудовлетворительного результата 1-го скрининга;
- во II триместре гестации - 11 беременных из-за острых респираторных заболеваний

(ОРЗ), 1 – из-за острого пиелонефрита, 6 – из-за положительного результата перорального глюкозотолерантного теста;

-в III триместре гестации - 13 беременных из-за ОРЗ, 2 – из-за преждевременных родов, 3 – из-за ранней преэклампсии, 15 – из-за поздней ПЭ и 45 с физиологической беременностью, так как родоразрешение проходило в других лечебных учреждениях.

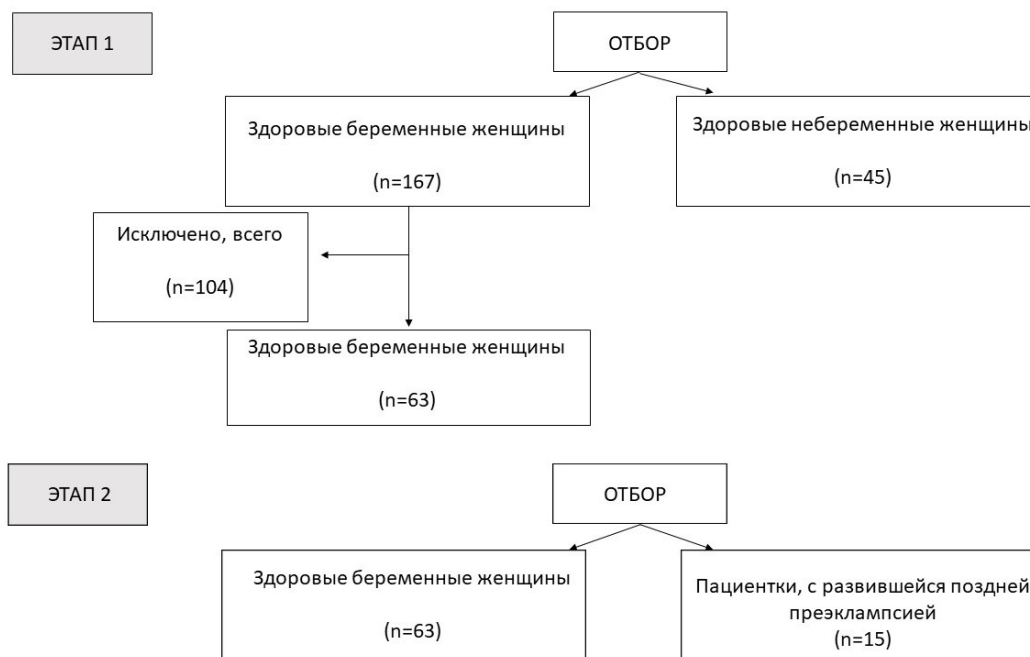


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Основную группу составили пациентки с физиологической беременностью в I, II и III триместрах (n=63, в каждом триместре). Группу контроля составили 45 здоровых небеременных женщин (n=45).

На втором этапе установлено клиническое значение и пороговые значения металлопротеиназы ADAMTS-13, vWF и оси ADAMTS-13/vWF в I, II и III триместрах гестации, у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (n=15) и сравнение показателей с основной группой, которую составили женщины с физиологической беременностью в эти сроки (n=63).

Критерии включения в основную группу (n=63): самопроизвольно наступившая одноплодная беременность; возраст более 18 лет; здоровые женщины с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах гестации; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения (n=15): самопроизвольно наступившая одноплодная беременность; возраст более 18 лет; беременные женщины с преэклампсией, которая развилась после 34 недель беременности; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.



Критерии включения в группу контроля (n=45): подтвержденное отсутствие беременности; возраст более 18 лет; отсутствие соматической патологии; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); многоплодная беременность; пациентки с преэклампсией в анамнезе; пациенты с положительным анализом на антитела к вирусу иммунодефицита человека 1/2 и к бледной трепонеме, антителами к вирусным гепатитам; с наличием злокачественных новообразований в анамнезе, соматической патологией, прием лекарственных препаратов.

Критерии исключения: женщины, перенесшие во время беременности эпизод вирусной / бактериальной инфекции; с неудовлетворительными результатами 1-го скрининга; с «положительным» глюкозотолерантным тестом; с развившейся ранней ПЭ во время беременности; с преждевременными родами; женщины с физиологически протекающей беременностью родоразрешенные в других лечебных учреждениях; отказ от участия в исследовании.

Всем беременным проведено обследование и лечение (согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ), а также дополнительное исследование системы гемостаза: определение активности, антигена и ингибитора ADAMTS-13 и антигена vWF, а также определение оси ADAMTS-13/vWF.

Образцы периферической венозной крови у беременных женщин (основная группа и группа сравнения), которые принимали участие в исследовании, были получены в объеме 9 мл трижды:

- на 1-м скрининге (с 11-й по 13-ю неделю),
- во время перорального глюкозотолерантного теста (с 24-й до 27-й недели 6 дней),
- в момент первого периода родов/перед оперативным родоразрешением.

В момент третьего периода родов брали кровь из вены пуповины в объеме 9 мл, для оценки состояния системы гемостаза у плода.

У небеременных женщин (контрольная группа) забор периферической венозной крови в объеме 9 мл проводился однократно.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Средний возраст у женщин с физиологической беременностью составил  $28,5 \pm 4,64$  лет, у пациенток с развившейся поздней преэклампсией  $29,2 \pm 6,24$  лет, у группы контроля  $28,3 \pm 5,83$  лет ( $p > 0,05$ ).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ), однако процент пациенток с избыточной массой

тела превалировал в группе женщин с развившейся поздней преэклампсией (n=2; 13,3%), а в группе с физиологической беременностью (n=3; 4,8%) (Таблица 1).

Таблица 1 – Индекс массы тела у исследуемых женщин

Индекс массы тела (ИМТ)	Исследуемые женщины					
	Физиологическая беременность (n=63)		Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)		Здоровые небеременные женщины (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ИМТ менее 18,5 кг/м <sup>2</sup>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ИМТ >18,5 кг/м <sup>2</sup> , но <25 кг/м <sup>2</sup>	60	95,2%	13	86,7	45	100,0
Избыточная масса тела >25 кг/м <sup>2</sup> , но <30 кг/м <sup>2</sup>	3	4,8%	2	13,3	0	0,0
Ожирение	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Показатели артериального давления в каждой группе имели следующие значения:

Систолическое артериальное давление у женщин с физиологической беременностью в III триместре 112±20,6 мм.рт.ст., у пациенток с развившейся поздней преэклампсией в III триместре 169±21,7 мм.рт. ст., у здоровых небеременных женщин показали равнялись 109±13,1 мм.рт.ст.

Диастолическое артериальное давление у женщин с физиологической беременностью в III триместре составило 75±12,8 мм.рт.ст., у пациенток с развившейся поздней преэклампсией в III триместре 98±11,76 мм.рт. ст., у здоровых небеременных женщин 73±6,2 мм.рт.ст (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинические характеристики пациенток

Клинические характеристики	Исследуемые женщины		
	Физиологическая беременность (n=63)	Пациентки с поздней преэклампсией (n=15)	Здоровые небеременные женщины (n=45)
Общая прибавка в весе за беременность, кг	9,9 ± 4,3	14,1 ± 5,4	0
Систолическое артериальное давление, мм.рт. ст	112±20,6	169±21,7	109±13,1
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст	75±12,8	98±11,76	73±6,2

В ходе исследования было продемонстрировано, что с увеличением срока беременности уровень ADAMTS-13 и отношение ADAMTS-13/vWF снижались, а уровень антигена vWF увеличивался пропорционально увеличению срока гестации (Таблица 3).

Таблица 3- Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и здоровых небеременных женщин

Показатель	Основная группа			Контрольная группа (n=45)	P
	I триместр (n=63)	II триместр (n=63)	III триместр (n=63)		
vWF:Ag, Ед/мл	0,923# [0,862-1,01]	1,50# [1,43-1,57]	1,869# [1,74-1,91]	0,892# [0,78±0,976]	1)0,071 2)<0,01* 3)<0,01*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,885# [0,798±0,91]	0,872# [0,774-0,89]	0,870# [0,762-0,88]	0,885# [0,80-0,943]	1)0,923 2)0,271 3)0,150
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,901# [0,890-0,97]	0,855# [0,726-0,92]	0,787# [0,72-0,89]	0,909# [0,886-1,00]	1)0,603 2)<0,01* 3)<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	1,65# [0,996-1,98]	1,75# [0,99-2,03]	2,301# [1,41-3,40]	1,562# [0,891-1,99]	1)0,209 2)0,420 3)<0,01*
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,976# [0,895-1,09]	0,557# [0,475-0,63]	0,430# [0,371-0,52]	1,090# [0,913-1,28]	1)0,477 2)<0,01* 3)<0,01*

Примечание: 1) значимость различий между основной группой (I триместр) и контрольной группой; 2) значимость различий между основной группой (II триместр) и контрольной группой, 3) значимость различий между основной группой (III триместр) и контрольной группой; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]; \* - статистически значимые различия между группами  $p < 0,05$

Медиана активности ADAMTS-13, у пациенток с физиологическим течением беременности в I триместре составила 0,885 [0,798; 0,91] Ед/мл у контрольной группы 0,885 [0,80; 0,943] Ед/мл ( $p=0,923$ ), во втором триместре гестации уровень ADAMTS-13:Ac равнялся 0,872 [0,774;0,89] Ед/мл ( $p =0,271$ ), в III триместре 0,870 [0,762;0,88] Ед/мл ( $p=0,150$ ). Не было выявлено статистически значимой разницы между исследуемыми группами.

Медиана антигена ADAMTS-13, при физиологической беременности составила 0,901 [0,890; 0,97] Ед/мл в I триместре, 0,855 [0,726; 0,92] Ед/мл во II триместре, 0,787 [0,72; 0,89] Ед/мл в III триместре и 0,909 [0,886; 1,00] Ед/мл у здоровых небеременных женщин. Наше исследование продемонстрировало статистически значимое снижение ADAMTS-13:Ag, начиная со II триместра гестации( $p < 0,01$ ).

В норме у беременных с физиологической беременностью происходит снижение уровня ADAMTS-13:Ag во II триместре на 13% и на 17% в III триместре, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

Важно отметить, что несмотря на статистическое значимое снижение медианы антигена ADAMTS-13 показатели находились в пределах референсных значений, даже в III триместре. Минимальное значение до которого опускался уровень ADAMTS-13:Ag в основной группе III триместра составило 0,453 Ед/мл.

Наше исследование также показывает, что наиболее выраженные изменения vWF:Ag были выявлены у беременных женщин с физиологическим течением беременности в III триместре гестации 1,869 [1,74;1,91] Ед/мл по сравнению со здоровыми небеременными женщинами 0,892 [0,78;0,976] Ед/мл. Мы полагаем, что это связано с массивным выбросом фактора фон Виллебранда, вследствие чего происходит активное потребление ADAMTS-13.

Уровень антигена фактора фон Виллебранда во II триместре физиологической беременности увеличился на 42%, а в III триместре на 51 % по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

Также интересны межиндивидуальные различия в уровне vWF:Ag у пациенток. Так в III триместре этот показатель колебался в пределах от 0,782 до 2,203 Ед/мл, при этом у 69,8% (44/63) значения vWF:Ag были выше верхней границы нормы.

Статистические значимые различия при исследовании отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у здоровых небеременных женщин при физиологическом течении беременности были отмечены только начиная со II триместра ( $p < 0,01$ ).

Нами было выявлено снижение отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag во II триместре на 50% и на 59% в III триместре ( $p < 0,01$ ).

В нашем исследовании, мы демонстрируем, что начиная со II триместра гестации у всех женщин с физиологически протекающей беременностью в норме происходит статистически значимое снижение уровня антигена ADAMTS-13 и оси ADAMTS-13/vWF, а также повышение vWF:Ag. Эти данные очень важны, так как если женщина вступает в беременность с уровнем антигена ADAMTS-13 уже по нижней границе нормы, то во II триместре беременности, этот уровень будет ниже референсных значений, что может привести к развитию осложнений беременности таких, как например транзиторная микроангиопатия или преэклампсия.

Значение уровней металлопротеиназы ADAMTS-13:Ag, фактора фон Виллебранда и отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag представлены на рисунке 2 (А, Б, В).

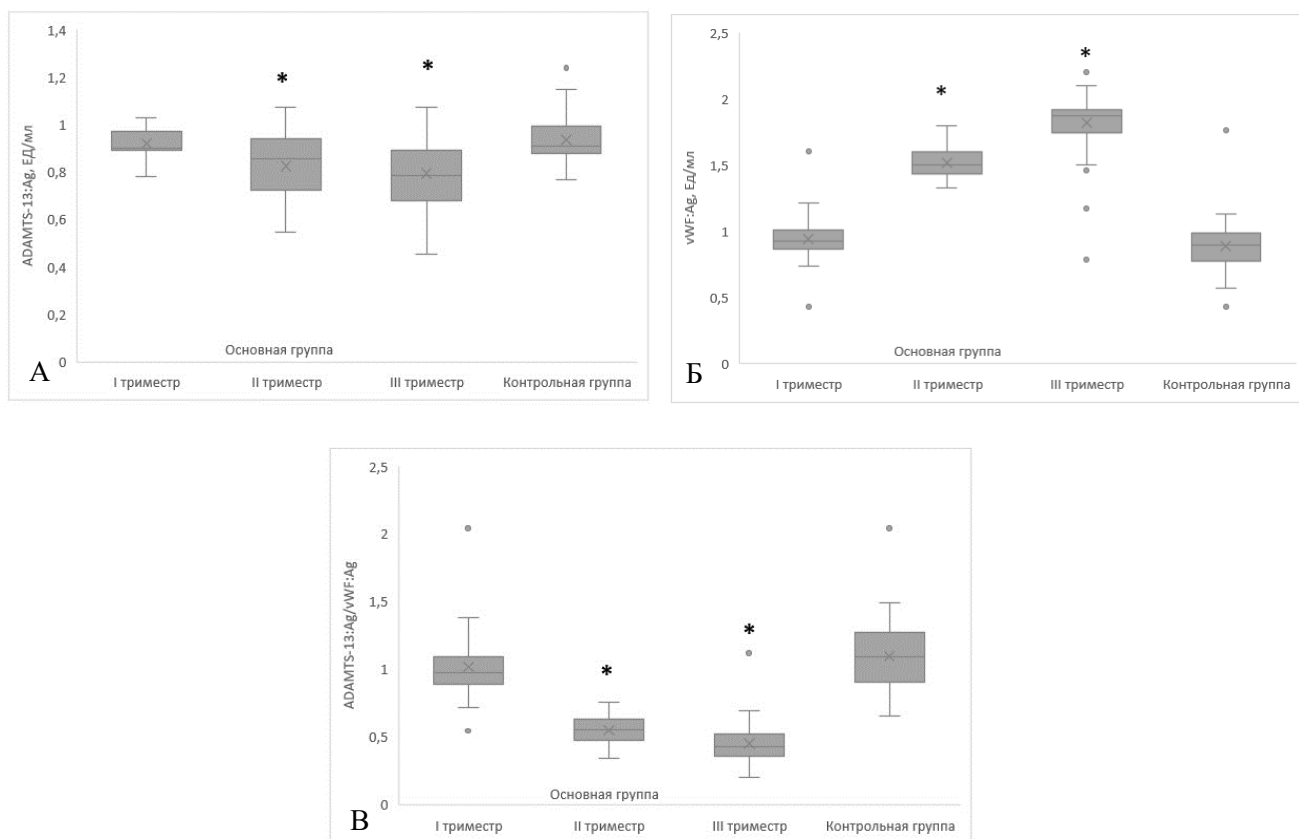


Рисунок 2 - Антиген ADAMTS-13 (А), антиген vWF (Б), ось ADAMTS-13/ vWF (В) у пациенток с физиологической беременностью в I, II, III триместрах (основная группа) и у небеременных женщин (контрольная группа)

На втором этапе мы провели сравнение ADAMTS-13, vWF и их отношения между 63 пациентками с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах беременности (основная группа; n=63) и 15 пациентками, с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения; n=15). К понятию поздняя преэклампсия, относится ПЭ, возникшая после 34 недель беременности.

Доля первобеременных при поздней преэклампсии составила 66,7%, при физиологической беременности 55,6%.

Общая прибавка в весе у пациенток с физиологически протекающей беременностью составила  $9,9 \pm 4,3$  кг, а у пациенток с развившейся тяжелой преэклампсией  $14,1 \pm 5,4$  кг. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Средний срок родоразрешения в группе пациенток с развившейся поздней преэклампсией составил  $38,3 \pm 1,1$  недель и  $40,2 \pm 1,78$  недель в группе пациенток с физиологической беременностью.

Результаты показателей уровней ADAMTS-13 и vWF в I триместре, а также их отношение представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и беременных, с развившейся поздней преэклампсией в I триместре

Показатель	Основная группа (n=63)	Группа сравнения (n=15)	P
	I триместр	I триместр	
vWF:Ag, Ед/мл	0,923# [0,862-1,01]	1,06# [0,923-1,24]	0,05*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,885# [0,80-0,913]	0,872# [0,782-0,901]	0,513
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,901# [0,890-0,97]	0,663# [0,558-0,697]	<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	1,65# [0,996-1,98]	1,68# [0,970-2,00]	0,339
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,976# [0,895-1,09]	0,573# [0,486-0,696]	<0,01*

Медиана ADAMTS-13:Ac в I триместре гестации у женщин с физиологически протекающей беременностью составила 0,885 [0,80; 0,913] Ед/мл и не имела статистически значимой разницы по сравнению с пациентками, с развившейся поздней преэклампсией 0,872 [0,782;0,901] Ед/мл (p=0,513) .

Медиана антигена ADAMTS-13 уже с I триместра имела статистически значимую разницу между основной группой и группой сравнения уже начиная с I триместра гестации (p<0,01). Уровень антигена ADAMTS-13 снизился на 7,6% у пациенток, у которых потом развилась преэклампсия, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Однако у всех исследуемых нами женщин показатели ADAMTS-13: Ag были в пределах референсных значений (p<0,01).

Медиана антигена фактора фон Виллебранда также имела статистически значимые различия между женщинами с физиологически протекающей беременностью в I триместре (основная группа) 0,923 [0,862;1,01] Ед/мл и пациентками с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения) 1,06 [0,923;1,24] Ед/мл (p=0,05). Однако важно понимать, что у всех пациенток уровень фактора фон Виллебранда был в пределах референсных значений, только у 1 пациентки с развившейся поздней преэклампсией уровень vWF был выше верхней границы нормы (6,6%).

При исследовании оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag было выявлено, что в основной группе, медиана этого показателя равнялась 0,976 [0,895;1,09], а в группе сравнения 0,573 [0,486;0,696] (p<0,01). Результаты проведенного нами исследования представлены на рисунке 3 (А, Б, В).

Так как при сравнении отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag нами получены достоверные различия между двумя данными подгруппами нами проведен ROC-анализ с целью определить пороговую величину ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (cut-off) для прогнозирования развития ПЭ.

Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи развития ПЭ и уровня оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag составила 0,952. Пороговое значение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в точке cut-off равно 0,587 Ед/мл. При уровне ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag равном или ниже данного значения прогнозировался высокий риск развития ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 80% и 87% соответственно (Рисунок 4).

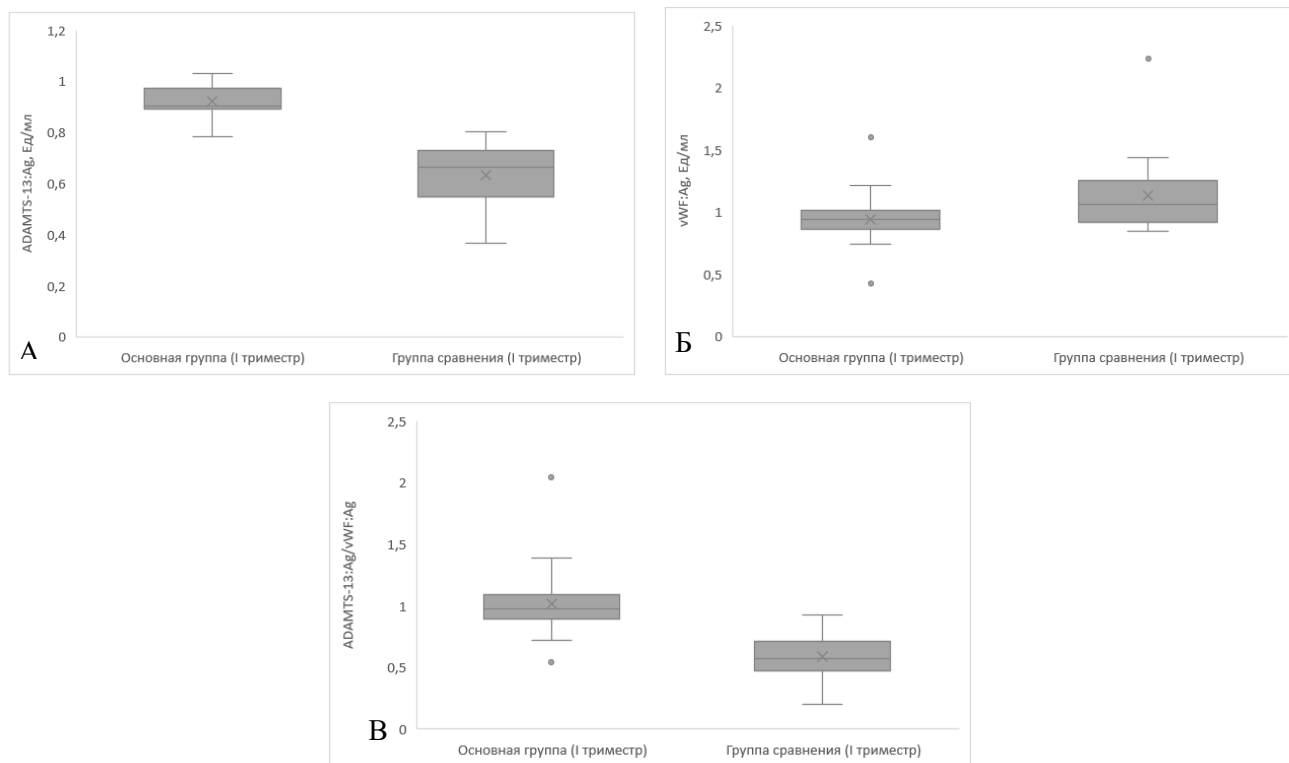
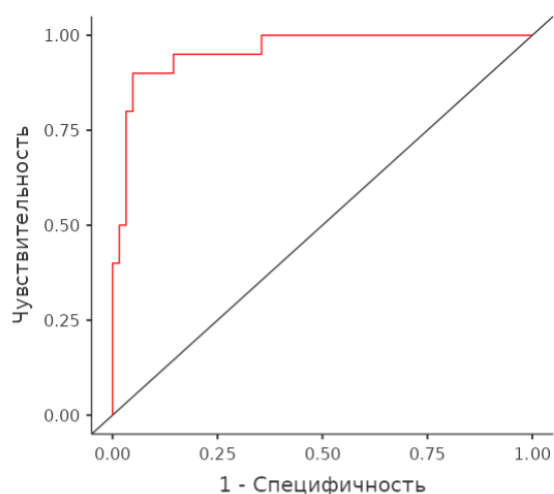


Рисунок 3 - Антисген ADAMTS-13 (А), антисген vWF (Б), ось ADAMTS-13/ vWF (В) у женщин с физиологической беременностью в I триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)



ROC-кривая для ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	
Пороговое значение	0,587
Чувствительность	80%
Специфичность	87%

Рисунок 4 - Чувствительность и специфичность ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в прогнозировании ПЭ

В настоящее время нет высокочувствительных биомаркеров развития преэклампсии. Среди 167 пациенток, участвующих на первом этапе нашего исследования у 15 женщин, развилась поздняя ПЭ, при этом по данным I пренатального скрининга, у данных пациенток не было выявлено высокого риска развития преэклампсии.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что на 1 скрининге (в 11-13 недель) у пациенток, у которых потом развилась поздняя преэклампсия, было выявлено статистически значимое снижение уровня антигена ADAMTS-13, повышение vWF и было нарушено отношение ADAMTS-13/vWF, что еще раз подчеркивает мультигенность и многофакторность преэклампсии. Возможно, уже в конце I триместра, у пациенток у которых в будущем возникнет преэклампсия, развиваются микроциркуляторные нарушения, приводящие к изменению изучаемых нами параметров. Мы полагаем, что ось ADAMTS-13/vWF может являться ранним маркером будущей преэклампсии.

Результаты показателей уровней ADAMTS-13 и vWF во II триместре, а также их отношение представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и беременных, с развившейся поздней преэклампсией во II триместре

Показатель	Основная группа (n=63)	Группа сравнения (n=15)	P
	II триместр	II триместр	
vWF:Ag, Ед/мл	1,50# [1,43-1,57]	1,77# [1,53-2,0]	<0,01*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,872# [0,774-0,89]	0,789# [0,770-0,87]	0,289
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,855# [0,726-0,92]	0,502# [0,402-0,614]	<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	1,75# [0,99-2,03]	1,81# [1,25-2,16]	0,051
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,557# [0,475-0,631]	0,269# [0,218-0,356]	<0,01*

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медианы активности и ингибитора ADAMTS-13 не имели статистически значимой разницы между основной группой и группой сравнения во II триместре ( $p < 0,05$ ).

Медиана ADAMTS-13:Ag имела статистически значимую разницу между пациентками с физиологически протекающей беременностью 0,855 [0,726;0,92] ЕД /мл и пациентками с развившейся поздней преэклампсией 0,502 [0,402;0,614] ЕД /мл ( $p < 0,01$ ). При этом отмечается снижение уровня ADAMTS-13:Ag начиная с 24 недели гестации на 38,2% у пациенток, у которых в будущем разовьется преэклампсия, по сравнению с женщинами с физиологически



протекающей беременностью.

Медиана vWF:Ag у женщин с физиологически протекающей беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения) имеет статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ).

Межиндивидуальные различия в концентрации vWF:Ag у женщин во II триместре с будущей преэклампсией также очень важны и колеблются от 1,426 до 3,003 Ед/мл, таким образом у 86,7% (13/15) беременных этот уровень был выше верхней границы нормы.

Уровень медианы ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, снижаются у пациенток с преэклампсией, по сравнению с беременными, у которых беременность протекает физиологически ( $p = 0,01$ ) (Рисунок 5 А, Б, В).

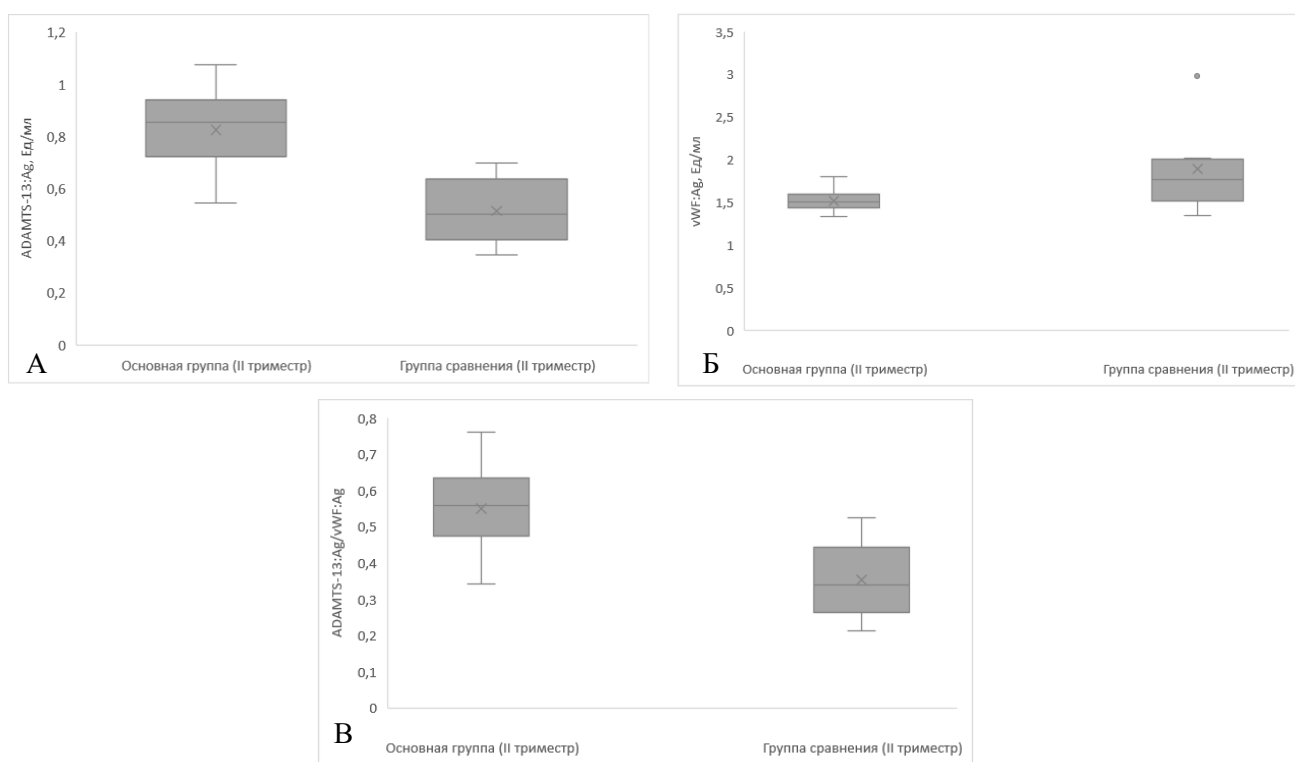


Рисунок 5 - Антиген ADAMTS-13 (А), антиген vWF (Б), ось ADAMTS-13/ vWF (В) у женщин с физиологической беременностью во II триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

В III триместре мы демонстрируем еще большие нарушения в системе гемостаза у пациенток с развившейся преэклампсией, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Результаты показателей уровней ADAMTS-13 и vWF в III триместре, а также их отношение представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Значения ADAMTS-13 и vWF у беременных с физиологической беременностью и

беременных, с развившейся поздней преэклампсией в III триместре

Показатель	Основная группа (n=63)	Группа сравнения (n=15)	P
	III триместр	III триместр	
vWF:Ag, Ед/мл	1,869# [1,74-1,91]	2,78# [2,59-3,04]	<0,01*
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,870# [0,762-0,88]	0,762# [0,673-0,87]	0,049*
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,787# [0,72-0,89]	0,416# [0,398-0,463]	<0,01*
ADAMTS-13:i, Ед/мл	2,301# [1,41-3,40]	8,17# [4,39-11,5]	<0,001*
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,447# [0,394-0,48]	0,154# [0,131-0,200]	<0,01*

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медиана активности ADAMTS-13, у женщин с физиологически протекающей беременностью в III триместре составила 0,870 [0,762; 0,99] Ед /мл, а у пациенток с развившейся поздней преэклампсией 0,762 [0,673;0,87] Ед /мл ( $p = 0,049$ ).

Медиана ингибитора ADAMTS-13 в III триместре, также имела разницу статистически значимую ( $p < 0,001$ ). При этом показатели не выходили за рамки нормы.

Медиана антигена ADAMTS-13 имела статистически значимую разницу между группами ( $p < 0,01$ ). Уровень ADAMTS-13:Ag в III триместре снизился на 44,3% по сравнению с физиологией и был по нижней границе нормы. У 5 пациенток (33,3%) этот показатель был ниже референсных значений. Минимальное значение ADAMTS-13:Ag в III триместре у пациенток с развившейся преэклампсией составил 0,288 Ед/мл ( $p < 0,01$ ).

Уровень vWF:Ag, у пациенток с преэклампсией в конце III триместра увеличился в 1,7 раза, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Медиана vWF:Ag у пациенток с развившейся поздней преэклампсией 1,869 [1,74;1,91] Ед /мл, а у здоровых беременных 2,78 [2,59;3,04] Ед /мл ( $p < 0,01$ ).

Медиана оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, также значительно снижена у пациенток с развившейся поздней преэклампсией в III триместре 0,154 [0,131;0,200], по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью 0,447 [0,394;0,48] ( $p < 0,01$ ).

Уровень оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag при преэклампсии снизился на 64,4% по сравнению с физиологически протекающей беременностью в III триместре.

Показатели уровней ADAMTS-13:Ag ,vWF:Ag и оси ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag в III триместре представлены на Рисунке 6 А, Б, В.

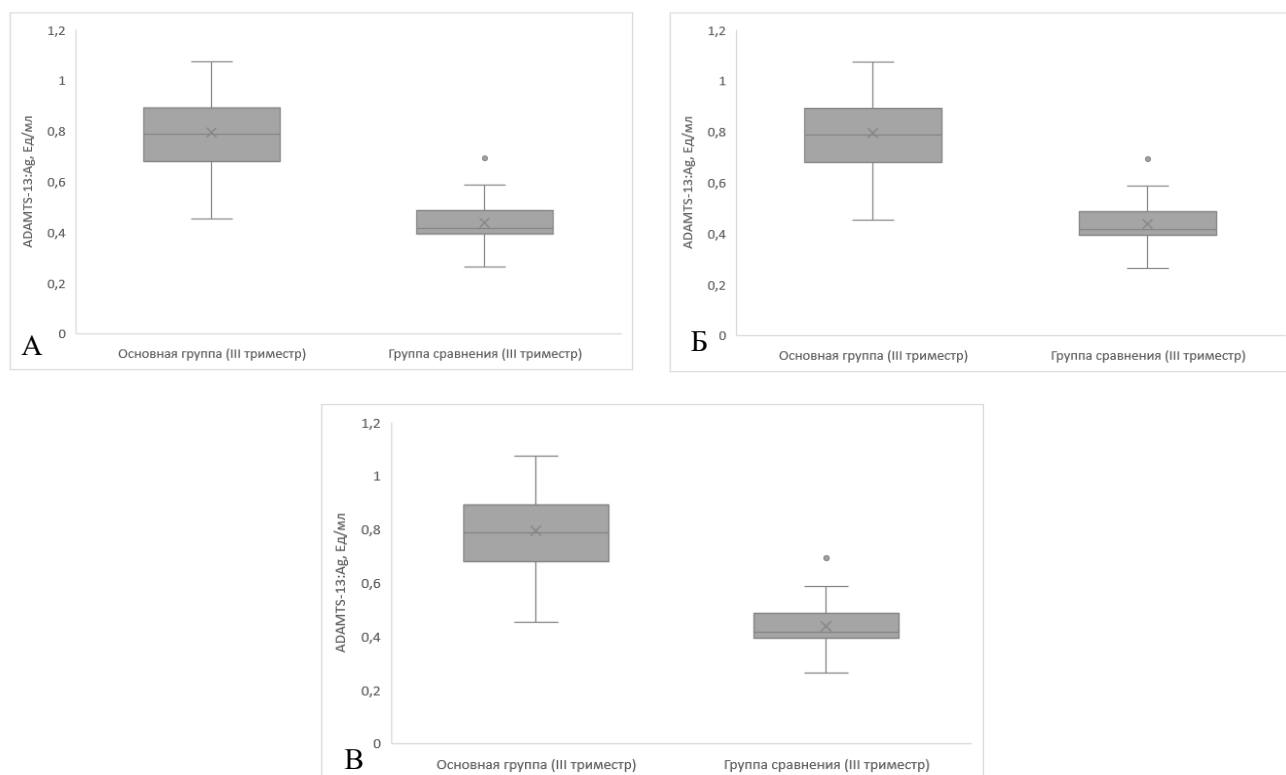


Рисунок 6 - Антиген ADAMTS-13 (А), антиген vWF (Б), ось ADAMTS-13/ vWF (В) у женщин с физиологической беременностью в III триместре (основная группа) и у пациенток с развившейся поздней преэклампсией (группа сравнения)

Таким образом, наше исследование демонстрирует значительное снижение отношения ADAMTS-13/vWF при преэклампсии, по сравнению с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ), уже начиная с I триместра гестации.

#### При исследовании плодов:

Основную группу составили 63 плода, рожденные от матерей с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах.

Группу сравнения составили 15 плодов, рожденных от матерей с развившейся поздней преэклампсией.

Контрольную группу составили 45 здоровых небеременных женщин.

Средний срок родоразрешения в группе пациенток с физиологической беременностью составил  $40,2 \pm 1,78$  недель, в группе пациенток с развившейся поздней преэклампсией  $38,3 \pm 1,1$  недель.

После рождения оценка состояния новорожденных проводилась врачом-неонатологом или детским реаниматологом на 1-й и 5-й минуте по шкале Апгар (окраска кожных покровов, частота сердечных сокращений, рефлекторная возбудимость, мышечный тонус, дыхание). Оценка по шкале Апгар у рожденных от здоровых матерей при физиологической беременности составила на 1-й минуте  $8,03 \pm 0,53$  и  $8,95 \pm 0,3$  на 5-й минуте, а у пациенток с развившейся поздней

преэклампсией  $7,76 \pm 0,52$  на 1-й минуте и  $8,23 \pm 0,47$  на 5-й.

У пациенток с физиологической беременностью средняя масса тела у новорожденных составила  $3420 \pm 358$  г., длина тела в среднем  $51 \pm 1,3$  см. У женщин с поздней ПЭ масса тела новорожденного в среднем составила  $3180 \pm 442$  г., длина тела  $49,2 \pm 3,31$  см. Рост и вес выше в группе у пациенток с физиологически протекающей беременностью, по сравнению с женщинами с развившейся поздней преэклампсией, вероятнее всего это связано с более поздними сроками родоразрешения.

Для оценки системы гемостаза у плодов кровь брали из вены пуповины в объеме 9 мл в третьем периоде родов.

Результаты исследования ADAMTS-13 и vWF у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и с преэклампсией, а также их отношение представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Значения ADAMTS-13 и vWF у здоровых небеременных женщин и у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности и с развившейся поздней преэклампсией

Показатель	Основная группа плоды (n=63)	Группа сравнения плоды (n=15)	Контрольная группа (n=45)	P
vWF:Ag, Ед/мл	1,88# [1,31-2,14]	2,35# [2,00-2,87]	0,892# [0,78±0,976]	<0,01* 0,036**
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,783# [0,671-0,907]	0,781# [0,603-0,873]	0,885# [0,80-0,943]	0,053 0,877**
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,782# [0,650-0,920]	0,762# [0,678-0,815]	0,909# [0,886-1,00]	0,240* 0,626**
ADAMTS-13:i, Ед/мл	2,78# [1,56-4,22]	4,89# [3,97-5,78]	1,562# [0,891-1,99]	<0,01* <0,01**
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,487# [0,377-0,592]	0,399# [0,320-0,501]	1,090# [0,913-1,28]	<0,01* 0,145**

Примечание: \*значимость различий между основной группой (плоды) и контрольной группой; \*\*значимость различий между основной группой (плоды) и группой сравнения (плоды); #данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом [Q1-Q3]

Медиана ADAMTS-13:Ac не имела статистически значимой разницы между плодами, рожденными от матерей с физиологическим течением беременности в I, II, и III триместре и между здоровыми небеременными женщинами ( $p=0,053$ ). Также не было выявлено разницы между плодами из основной группы и плодами из группы сравнения ( $p=0,877$ ).

Уровень ингибитора ADAMTS-13, был выше у плодов, рожденных от матерей перенесших преэклампсию  $4,89 [3,97; 5,78]$  Ед/мл, по сравнению с плодами, рожденными от матерей с физиологическим течением беременности во всех триместрах  $2,78 [1,56; 4,22]$  Ед/мл

( $p < 0,01$ ). Также была выявлена статистически значимая разница между основной и контрольной группами ( $p < 0,01$ ).

Медианы антигена ADAMTS-13, статистически не различались между исследуемыми группами ( $p > 0,05$ ).

При исследовании уровня антигена фактора фон Виллебранда были выявлены статистически значимые различия между здоровыми небеременными женщинами 0,892 [0,78;0,976] Ед/мл и плодами 1,88 [1,31;2,14] Ед/мл ( $p > 0,01$ ). Антиген ФВ был выше на 6,32% у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, по сравнению с небеременными.

Также были выявлены статистически значимые различия между плодами из группы сравнения 2,35 [2,00;2,87] Ед/мл и основной группы ( $p = 0,036$ ). Антиген ФВ на 2,5 % был выше у плодов, рожденных от матерей с ПЭ.

Медиана ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag была статистически значима между плодами, рожденными от женщин с физиологическим течением беременности 0,487 [0,377;0,592] и взрослыми здоровыми женщинами 1,09 [0,913;1,28], что еще раз подчеркивает, что гемостаз взрослого и плода имеет существенные отличия ( $p < 0,01$ ).

Тех же закономерностей между основной группой 0,487 [0,377;0,592] и группой сравнения 0,399 [0,320;0,501] выявлено не было ( $p = 0,145$ ) (Рисунок 7 А, Б, В).

На сегодняшний день нет значений референсных показателей ADAMTS-13 и vWF у плодов и новорожденных, а данные мировой литературы очень противоречивы.

Наше исследование демонстрирует, что у плодов уровень vWF был статистически выше, по сравнению со взрослыми здоровыми женщинами, что свидетельствует о том, что у плодов и взрослых людей гемостаз функционирует не одинаково. Повышение vWF является маркером воспаления и увеличивает риск тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла. Однако, в норме спонтанные или неспровоцированные тромботические явления, такие как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и инсульт у новорожденных, встречаются редко. В случае дополнительных факторов риска (длительное внутривенное введение катетера, инфекция и так далее), физиологическое повышение уровня фактора фон Виллебранда у новорожденного может привести к осложнениям. При возникновении дополнительных факторов риска такие пациенты должны находиться под пристальным контролем врачей неонатологов. Наше исследование также доказывает необходимость определения отношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, поскольку именно оно является более информативным значением.

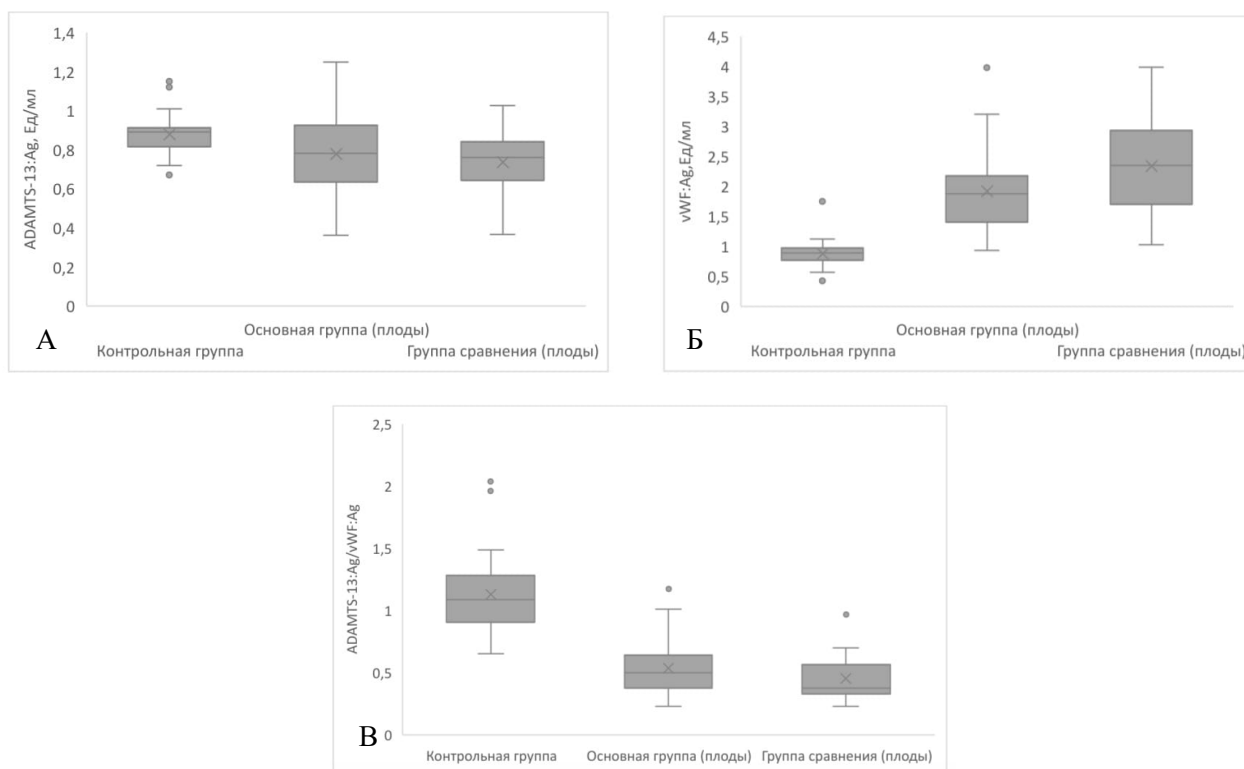


Рисунок 7 - Антиген ADAMTS-13 (А), антиген vWF (Б), ось ADAMTS-13/ vWF (В) у плодов, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, и от матерей с развившейся поздней преэклампсией, и у здоровых небеременных женщин

## ВЫВОДЫ

1. В норме при физиологическом течении беременности система гемостаза матери претерпевает существенные изменения. У беременных женщин постепенно, начиная со II триместра гестации происходит повышение уровня vWF, что указывает на повышение провоспалительного статуса и снижение антигена ADAMTS-13, а также снижение отношения ADAMTS-13/vWF, что имеет статистически достоверные различия ( $p < 0,01$ ).

2. Уровень vWF у плодов с физиологическим течением беременности выше, чем у взрослых, что статистически доказано ( $p < 0,01$ ). Также у плодов имеется статистически значимое снижение отношения ADAMTS-13/vWF ( $p < 0,01$ ).

3. У пациенток с развившейся поздней преэклампсией уровень vWF:Ag, ADAMTS-13:Ag и ось ADAMTS-13/vWF имеют статистически значимые различия, начиная уже с I триместра, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью ( $p < 0,05$ ).

4. Повышение vWF:Ag, снижение ADAMTS-13:Ag и оси ADAMTS-13/vWF могут быть использованы, как предикторы развития будущей преэклампсии, начиная с 11-13 недель гестации.

5. У плодов, рожденных от матерей с развившейся поздней преэклампсией, не было выявлено статистически достоверных различий в уровне антигена ADAMTS-13 и оси ADAMTS-13/vWF ( $p > 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для правильной трактовки, своевременной помощи и предотвращения осложнений беременности, необходимо знать особенности функционирования системы гемостаза в системе «мать-плод» при физиологическом течении беременности.

2. Определение показателей vWF и ADAMTS-13 и их отношения значительно повышает информативность при исследовании гемостаза во время беременности и позволяет сформировать группы риска, которые требуют повышенного внимания врачей.

3. Важно определять не только уровень vWF и ADAMTS-13, но также обращать внимание на ось ADAMTS-13/vWF, поскольку определение отношения является более информативным методом прогнозирования осложнений во время беременности.

4. Всем беременным дополнительно на первом скрининге необходимо определять показатели vWF, ADAMTS-13 и отношения ADAMTS-13/vWF с целью прогнозирования ПЭ и своевременного начала проведения профилактических действий.

5. Учитывая физиологическое снижение оси ADAMTS-13/vWF у плодов всем новорожденным при наличии дополнительных факторов риска необходимо повышенное внимание врачей неонатологов, для своевременного предупреждения осложнений.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клиническое значение определения металлопротеиназы ADAMTS-13, ее ингибитора и фактора фон Виллебранда при патологических состояниях в неонатальном периоде / В.О. Бицадзе, **К.Н. Григорьева**, И. Илалами [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С.74–80. [Scopus]

2. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине / М.А. Мингалимов, **К.Н. Григорьева**, М.В. Третьякова [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция**. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С.56–68. [Scopus]

3. Клиническое значение определения ADAMTS-13, его ингибитора и фактора фон Виллебранда в акушерско-гинекологической практике / В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, **К.Н. Григорьева** [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция**. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С.93–106. [Scopus]

4. Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дизрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией /

А.Д. Макацария, Е.В. Слуханчук, **К.Н. Григорьева** [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2021. – Т. 15. – № 4. – С.335–350. [Scopus]

5. Металлопротеиназы как биохимические маркеры патологии беременности / **К.Н. Григорьева**, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2022. – Т. 16. – № 1. – С.38–47. [Scopus]

6. Преэклампсия и вопросы венозной тромбоземболии / **К.Н. Григорьева**, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2022. – Т. 16.– № 3. – С.306–316. [Scopus]

7. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике / **К.Н. Григорьева**, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2022. – Т. 16. – № 5. – С.588–599. [Scopus]

8. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение /**К.Н. Григорьева**, Н.Р. Гашимова, В.О. Бицадзе [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2023. – Т.17, № 1. – С. 127-137. [Scopus]

9. Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19 / Н.Р. Гашимова, **К.Н. Григорьева**, В.О. Бицадзе [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** 2023. – Т.17, № 1. – С. 8-17. [Scopus]

10. Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные trimestры гестации / **К.Н. Григорьева**, Н.Р. Гашимова, В.О. Бицадзе [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2023. – Т.17, № 2. – С. 221-230. [Scopus]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ – индекс массы тела

ПЭ - преэклампсия

vWF- фактора фон Виллебранда