

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Алексеева Мария Владимировна

**Преэклампсия у пациенток с хронической болезнью почек:
частота развития и особенности течения**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, доктор медицинских наук
Козловская Наталья Львовна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Преэклампсия (ПЭ): определение, критерии диагностики, особенности течения	14
1.1.1. Клиническое определение и классификация ПЭ	16
1.1.2. Клинические формы и фенотипы ПЭ	19
1.2. Патопфизиология ПЭ	23
1.3. Система комплемента	29
1.3.1. Пути активации и регуляции комплемента	29
1.3.2. Система комплемента при осложнённой ПЭ беременности	32
1.4. Физиологическая адаптация почек к беременности	35
1.5. Беременность у пациенток хронической болезнью почек (ХБП)	37
1.5.1. Влияние беременности на функцию почек у женщин с ХБП	42
1.5.2. Исходы беременностей у пациенток с ХБП	46
1.5.3. Преэклампсия у пациенток с ХБП	49
1.6. Профилактика ПЭ	52
1.7. Центральное аортальное давление	53
1.8. Заключение по обзору	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	58
2.1. Дизайн исследования	59
2.2. Обследование пациенток	59
2.3. Специальные методы исследования	62
2.4. Статистическая обработка	63
2.5. Ограничения исследования	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1. Характеристика обследованных групп	65
3.1.1. Характеристика пациенток с ХБП	66

3.1.2. Профилактика ранней ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) у пациенток с ХБП.....	68
3.1.3. Физиологический ответ почек на беременность у пациенток с ХБП.....	68
3.2. Характеристика пациенток общей популяции.....	69
3.3. Характеристика сроков ПЭ и родов.....	70
3.4. Характеристика артериального давления.....	74
3.4.1. Характеристика АД у пациенток с ХБП.....	74
3.4.2. Характеристика АД у пациенток общей популяции.....	78
3.4.3. Значения АД у пациенток с ПЭ.....	80
3.4. Характеристика поражения почек.....	85
3.5.1. Характеристика ПУ у пациенток с ХБП.....	85
3.5.2. Характеристика ПУ у пациенток общей популяции.....	86
3.5.3. Значения ПУ у пациенток с ПЭ.....	86
3.5.4. Острое повреждение почек.....	87
3.6. Микроангиопатические осложнения ПЭ.....	90
3.7. Другие системные проявления ПЭ.....	92
3.8. Специальные методы исследования.....	93
3.8.1. Исследование маркеров ПЭ (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/ PlGF) у пациенток с ХБП:.....	93
3.8.2. Исследование уровня мембрано-атакующего комплекса.....	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Преэклампсия (ПЭ) – осложнение второй половины беременности, характеризующееся артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с протеинурией (ПУ) или любым другим признаком органной дисфункции, возникшими после двадцатой недели беременности. Частота развития ПЭ составляет 2-8% случаев беременностей. Во всем мире ежегодно 10–15% всех случаев материнской смертности (по меньшей мере 70 000 смертей) [74] и 500 000 внутриутробных смертей связаны с ПЭ/эклампсией [113].

Перенесённая ПЭ обуславливает высокий риск развития у женщины в будущем сердечно-сосудистых заболеваний [54], нарушения углеводного и липидного обменов [42, 142], а также хронической болезни почек (ХБП) [21, 76, 147]

В свою очередь, ХБП является весомым фактором риска развития ПЭ. Систематический обзор и метаанализ опубликованных когортных исследований и исследований случай-контроль (N = 506 340) показали, что у женщин с ХБП вероятность ПЭ выше, чем у пациенток, не имеющих её [135, 164]. Частота развития и тяжесть осложнений зависит от степени нарушения функции почек, то есть стадия ХБП наряду с АГ и ПУ более 1 г/сут, служит фактором риска неблагоприятного исхода для матери и новорожденного [6, 27, 164].

Однако распространённость ХБП среди беременных достоверно неизвестна, что обусловлено отсутствием рутинного обследования молодых женщин [6, 104] и физиологическими изменениями организма во время гестации, которые могут маскировать существующие до беременности нарушение азотовыделительной функции почек и/или АГ [3, 157]. По данным зарубежной литературы ХБП встречается у 3-6% женщин репродуктивного возраста [26, 97, 151]. И хотя такая распространённость кажется относительно невысокой, неблагоприятные последствия для

беременности, протекающей на фоне ХБП, разнообразны и могут представлять угрозу для жизни и здоровья матери и плода.

В современном мире отмечается неуклонное увеличение среднего возраста женщин, вступающих в первую беременность. За последние 20 лет (2000 – 2020 гг.) средний возраст матери при рождении первенца возрос в нашей стране с 25,8 до 28,8 лет [РОССТАТ 2021, дата обращения 11.04.23.]. Увеличение возраста рожениц обуславливает большой груз сопутствующих общепопуляционных соматических заболеваний и состояний (АГ, ХБП, сахарный диабет (СД), ожирение), способных повлиять на течение и исходы беременности. Рассматривая официальную статистику рождаемости, смертности и естественного прироста населения, с 2016 года можно наблюдать активную убыль населения, которая за 2021 года достигла более 1 млн. человек (1043341 чел.) [РОСТАТ 2022, дата обращения 11.04.23]. Это обусловлено повышением количества умерших и ежегодно снижающимся количеством родившихся. При сложившейся демографической ситуации актуальна тенденция к сохранению беременностей, в том числе – высокого риска акушерских осложнений, что последовательно предполагает увеличение частоты ПЭ. Это актуализирует проблему изучения особенностей течения «наложенной» ПЭ у пациенток с догестационно существующими ХБП и/или АГ.

Хотя акушерские и почечные исходы беременностей у пациенток с ХБП достаточно хорошо изучены, особенности течения «наложенной» ПЭ у пациенток с ХБП до сих пор неизвестны. Это обусловлено трудностью дифференциальной диагностики между ПЭ и прогрессированием почечного заболевания (в первую очередь – гломерулонефрита) ввиду схожести их клинических проявлений в виде АГ, ПУ и нарушения азотовыделительной функции почек. Еще в 1996 году когортное исследование показало, что стандартные диагностические критерии ПЭ не могут быть применены 75% пациенток с ХБП [118] хотя, по данным

литературы, ПЭ осложняет течение беременности у 20-75% женщин с ХБП [9, 107, 155, 157].

До сегодняшнего дня подходов к медикаментозной терапии ПЭ не разработано, а единственным «лечением» ПЭ остаётся родоразрешение [41]. В последние годы стало накапливаться все больше работ, указывающих, что нарушение активации и/или регуляции системы комплемента связано с развитием ПЭ. Работы, посвященные изучению мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови у пациенток с ПЭ, показали неоднозначные результаты. И хотя авторы сходятся в том, что при тяжёлой ПЭ и HELLP-синдроме нарушение работы комплемента имеет важное значение [101], и даже описывают успешное применение комплемент-блокирующей терапии в лечении HELLP-синдрома [32], вопрос о роли комплемента в патогенезе ПЭ остаётся актуальным, как и возможность применения комплемент-блокирующей терапии при этом осложнении.

Степень разработанности темы. В настоящее время общепризнанные критерии ПЭ для пациенток с догестационно существующими АГ и/или ПУ и/или нарушением азотовыделительной функцией почек по-прежнему отсутствуют, что вносит свой вклад в ограничение данных по этой проблеме [29].

Недавно стало известно, что физиологическую адаптацию почек к беременности можно рассматривать как предиктор благоприятного исхода беременности [102]. Ранее считалось, что физиологический ответ почек у беременных женщин с ХБП отсутствует [156]. Однако проведённые исследования показали, что у пациенток с продвинутыми стадиями ХБП физиологический ответ почек на беременность не только регистрируется, но и имеет важную прогностическую роль как для акушерских, так и почечных исходов [1, 155]. Однако подобных исследований недостаточно для окончательного заключения.

Исследование влияния нарушений в системе комплемента на развитие ПЭ позволяют предполагать, что неконтролируемая активация и/или дисрегуляция комплемента создаёт основу для развития ПЭ и HELLP- синдрома). МАК, являясь терминальным комплексом активации всех путей комплемента, напрямую отражает его активность. Установлено, что женщины с ПЭ имеют повышенную депозицию МАК на плаценте [55, 160]. Однако исследование МАК в сыворотке крови у пациенток с ПЭ показали неоднозначные результаты: в одних исследованиях уровень МАК был значительно повышен у пациенток с ПЭ [32, 33, 55], в других – был сопоставим с контрольной группой [34, 82, 153]. Сравнительного анализа по изучению МАК сыворотки крови у пациенток с ХБП с «наложенной ПЭ» и у пациенток с ПЭ в отечественной практике не проводилось.

Учитывая отсутствие медикаментозной терапии ПЭ, важная роль принадлежит профилактике её развития. Назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), начиная с 12-16 нед. беременности, показало себя эффективным в профилактике ранней ПЭ у пациенток с высоким риском её развития [47, 118, 125]. Однако вторичный анализ исследования Rolnik 2016, показал, что у женщин с хронической артериальной гипертонией (ХАГ) снижения частоты ранней ПЭ не наблюдалось [125], а количество включённых в исследования пациенток с ХБП ни в одной из работ не указывалось. Единственное исследование по прицельному изучению эффективности препаратов АСК у пациенток с ХБП [149] показало, что терапия низкими дозами препаратов АСК может снизить риск тяжёлой ПЭ у пациенток с ХБП 3-5 стадии, тогда как у пациенток ХБП 1-2 стадий не отмечено различий по частоте развития и тяжести течения ПЭ в сравнении с группой пациенток с ХБП 1-2 стадий без терапии препаратами АСК. Таким образом, однозначные данные об эффективности препаратов АСК у женщин с ХБП отсутствуют.

В связи с вышеизложенным, нами была сформулированы:

Цель исследования: изучить частоту и особенности течения преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек, в том числе в условиях профилактики акушерских осложнений

Задачи исследования:

У пациенток с хронической болезнью почек:

1) Оценить частоту и выраженность физиологического ответа почек на беременность.

2) Оценить эффективность профилактического приёма препаратов ацетилсалициловой кислоты.

У пациенток с хронической болезнью почек и беременных женщин общей популяции с развившейся преэклампсией:

1) Сравнить сроки манифестации ПЭ и особенности клинических проявлений.

2) Проанализировать уровни периферического и центрального АД, динамику ПУ, сопоставив их с критериальными для ПЭ значениями.

3) Определить содержание мембрано-атакующего комплекса комплемента (МАК) в сыворотке крови.

Научная новизна

Впервые проведено сравнение клинико-лабораторных проявлений «наложенной» ПЭ у пациенток с ХБП и ПЭ у беременных женщин в общей популяции. Показано, что пациентки с ХБП чаще развивают раннюю ПЭ, а срок её развития зависит от стадии ХБП.

Впервые отмечена высокая частота ПУ нефротического уровня и нефротического синдрома (НС) у пациенток с ХБП, осложнённой ПЭ, в несколько раз превышающая таковую при ПЭ в общей популяции. Нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) и острое повреждение почек (ОПП) наблюдается с сопоставимой частотой в обеих группах. Микроангиопатические осложнения беременности чаще наблюдаются в группе общей популяции. Изолированная тромбоцитопения

и повышение уровня печёночных трансаминаз чаще встречаются среди других системных проявлений ПЭ у пациенток с ХБП.

Проанализировано наличие и выраженность физиологического ответа почек на беременность у пациенток с ХБП. Установлено, что у 78% пациенток с ХБП, и развившейся ПЭ, независимо от стадии, физиологический ответ почек на беременность отсутствовал. Впервые продемонстрирована связь выраженности физиологического ответа с догестационным приёмом препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Впервые в отечественной клинической практике проведено исследование уровня МАК у пациенток с ПЭ, который оказался повышенным вне зависимости от наличия/отсутствия ХБП. Установлено, что максимальные значения МАК имеются у пациенток с микроангиопатическими осложнениями ПЭ.

Впервые в отечественной нефрологической практике оценена эффективность профилактического приёма препаратов АСК в отношении развития ранней ПЭ у пациенток с ХБП. Установлено, что своевременное (12-16 нед.) назначение препаратов АСК у пациенток с ХБП не влияло на срок развития ПЭ, но сопровождалось меньшей выраженностью её проявлений.

Впервые проведено сравнение центрального аортального давления (ЦАД) в острый период течения ПЭ между пациентками с ХБП и из общей популяции, которое оказалось сопоставимым в обеих группах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении отсутствия различий в степени активации комплемента при ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции, а также в установлении максимальной активности комплемента при ПЭ, протекающей с клинико-лабораторными

явлениями тромботической микроангиопатии (ТМА). Прояснение роли комплемента в развитии ПЭ даёт основания задуматься о применении комплемент-блокирующей терапии в лечении ПЭ. Практическая значимость заключается в описании особенностей ПЭ у пациенток с ХБП. Показано, что при имеющихся в большинстве случаев «классических» проявлений ПЭ, у пациенток с ХБП также отражаются черты её современного течения: у трети пациенток ПЭ протекала с несоответствием АД тяжести течения ПЭ. Выявлено, у пациенток с ХБП ПЭ протекает с большей частотой развития ПУ нефротического уровня и НС, сопоставимой с общей популяцией частотой ОПП и НМПК и меньшей частотой развития микроангиопатических осложнений ПЭ. Показано, что отсутствие физиологического ответа почек на беременность присуще не только для пациенток с «продвинутой» ХБП, но и для ранних её стадий. Полученные данные о связи между выраженностью физиологического ответа почек на беременность в I триместре у пациенток с ХБП со сроком развития ПЭ, могут служить дополнительным фактором риска в отношении развития ранней ПЭ.

Методология и методы исследования

В проспективном наблюдательном исследовании проанализировано течение ПЭ у 70 беременных женщин, 27 из которых – с установленным до беременности диагнозом ХБП, наблюдавшихся в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы, начиная с ранних сроков гестации, и 43 пациентки общей популяции, которые до беременности не имели в анамнезе АГ, ХБП, СД.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач (сбор анамнеза, оценка объективных данных, забор

проб крови, статистическая обработка и анализ полученных данных) до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Положения, выносимые на защиту

1. У 78% пациенток с ХБП, развивших ПЭ, физиологический ответ почек на беременность отсутствовал. Степень снижения креатинина сыворотки (Скр) в I триместре беременности прямо коррелирует со сроком манифестации ПЭ [$r = 0,534$; $p = 0,018$]. Пациентки, получавшие до беременности нефропротективную терапию препаратами группы ингибиторов РААС, имеют более выраженное снижение Скр в I триместре, чем пациентки, не получавшие её ($p = 0,004$).
2. Своевременное назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (12-16 нед.) у пациенток с ХБП не влияет на срок развития ПЭ (ОШ= - 1,3 [95% ДИ 0,36 – 1,7] $p = 0,158$), но снижает частоту развития её жизнеугрожающих осложнений.
3. У пациенток с ХБП отмечается более частое развитие ранней ПЭ (59% vs 34%, $p = 0,046$), а срок её манифестации зависит от догестационной стадии ХБП [$r = - 0,483$; $p = 0,014$]. Пациентки с ХБП, имеющие ХАГ, демонстрируют тенденцию к более ранней манифестации ПЭ, чем пациентки с нормальным АД: 32 vs 34 нед. ($p = 0,100$).
4. Атипичное течение ПЭ, проявлявшееся несоответствием АД тяжести течения ПЭ, демонстрирует треть пациенток с ХБП (33%) и четверть – в общей популяции (26%). Основной признак ПЭ – артериальная гипертензия – отсутствовала у 11% беременных в группе с ХБП и у 5% – в общей популяции. Центральное давление в аорте прямо коррелирует с периферическим АД и не различается в подгруппах пациенток с ХБП и общей популяции. В рамках ПЭ ПУ нефротического уровня чаще развивается у пациенток с ХБП (55,6% vs 25,5%, $p = 0,012$), приводя к

более частому развитию нефротического синдрома, чем в группе общей популяции (18,5% vs 4,6%, $p = 0,060$).

5. Пациентки с ПЭ, независимо от наличия или отсутствия ХБП, имеют повышенное содержание МАК комплемента в крови. Максимальные значения МАК обнаружены у пациенток с клинико-лабораторными признаками ТМА: 5345 [3487- 13169] мкЕд/мл vs 3933 [3057-4747] мкЕд/мл, соответственно ($p = 0,048$).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» и сотрудников ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы 26 июня 2024 года.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения патологии беременности Родильного дома ГБУЗ «ГКБ им А.К. Ерамишанцева» г. Москвы, а также научную работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Публикации материалов исследования

По результатам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 6 работ в журналах, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science, 3 работы в журналах из перечня РУДН/ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах, и включает в себя главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 17

таблицами, 16 рисунками и 4 клиническими наблюдениями. Список литературы включает 165 источников, из которых 18 – отечественных авторов.

Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки ввиду малой частоты беременностей у женщин с ХБП, связанной, в том числе, с ограничениями, накладываемыми приказом МЗ РФ №736 от 03.12.2007. о противопоказаниях к беременности для пациенток с заболеваниями почек.

Сложность проведения суточных исследований: суточного мониторирования АД и сбора суточной мочи для оценки суточной экскреции белка у всех пациенток из-за развития ургентного состояния у некоторых из них, требующего пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также экстренного родоразрешения.

Сравнение беременных пациенток с ХБП с беременными в общей популяции затруднено отсутствием данных о течении беременности у женщин в последней группе и отсутствием обязательного своевременного исследования у них маркеров ПЭ, обусловленным трудностями логистики по рутинному исследованию ангиогенных факторов (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Преэклампсия: определение, критерии диагностики, особенности течения

Гипертензивные расстройства беременности – одни из наиболее часто встречающихся во время беременности видов соматической патологии, частота которых не имеет тенденции к снижению. За последние тридцать лет в мире отмечено увеличение частоты гипертензивных расстройств с 16,3 млн. случаев/год до 18,08 млн. случаев/год (на 10,92%) [150], что можно объяснить неуклонным ростом частоты хронических неинфекционных заболеваний, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Гипертензивные расстройства беременности включают в себя следующие состояния (Рисунок 1):



Рисунок 1 – Классификация гипертензивных расстройств беременности

- Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) – САД ≥ 140 мм.рт.ст., ДАД ≥ 90 мм.рт.ст., до беременности или впервые выявленная артериальная гипертензия (АГ) до 20 недели беременности или персистирующая более 42 дней после родов.
- Гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) – повышение САД ≥ 140 мм.рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм.рт.ст., возникшее *de novo* на 20 неделе беременности или после неё, не сопровождающаяся ПУ и регрессирующая в течение 42 дней после родов.

- Преэклампсия – повышение САД ≥ 140 мм.рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм.рт.ст., после 20-й недели беременности в сочетании с ПУ $\geq 0,3$ г/сут. или любым другим признаком поражения органов-мишеней.
- Эклампсия – серия судорог, сначала тонических, а затем клонических, которые, как правило, возникают на фоне тяжёлой ПЭ при отсутствии других причин.
- Наслоившаяся, или наложенная ПЭ (superimposed preeclampsia) – ПЭ у пациенток, с диагностированной ранее ХАГ.

Интерес к гипертензивным расстройствам беременности обусловлен не только их влиянием на акушерские и перинатальные исходы, но и их способности повлиять на здоровье и качество жизни женщины в будущем. Главную роль в формировании неблагоприятных исходов беременности и развитии будущих общепопуляционных хронических заболеваний отводят ПЭ. Во-первых, ПЭ, оставаясь распространённым диагнозом повсеместно в мире, является основной причиной заболеваемости и смертности матери и плода. Осложняя 2-8 % всех беременностей, ПЭ является причиной более чем 70 000 материнских смертей [74] и 500 000 внутриутробных смертей во всем мире ежегодно [113].

Во-вторых, ПЭ связана с развитием хронических заболеваний у женщины в будущем. По результатам мета-анализа 15 исследований, включившего в себя 1646 беременных женщин с гипертензивными расстройствами беременности и 6395 женщин с неосложнённой беременностью, показал, что ПЭ увеличивает риск развития АГ в будущем в 4 раза, в особенности в первые два года после родов [54], повышает риск развития СД 2 типа и дислипидемии [42, 142]. Недавно опубликованные результаты масштабного Шведского ретроспективного исследования с анализом 1 924 409 беременностей у здоровых женщин (в 1979 - 2012 гг) [21] показали, что перенесённая АГ во время беременности повышает риск развития хронической болезни почек (ХБП) в будущем, причём риск

значимо увеличивается после перенесённой ПЭ, особенно после ранней ПЭ или повторной. В другом исследовании при ретроспективном анализе послеродового катамнеза у 570 433 женщин (1967-1991гг) выявлено, что перенесённая ПЭ увеличивает риск терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) в будущем [76, 147].

Очевидно, что женщины, перенёвшие ПЭ, в дальнейшем будут иметь больше проблем со здоровьем, вследствие чего ПЭ не следует рассматривать как «транзиторное» состояние в жизни женщины.

Факторы риска развития ПЭ можно разделить на акушерско-гинекологические и материнские:

Акушерско-гинекологические: первая беременность, многоплодная беременность, перенесённая ранее ПЭ, беременность от нового партнёра, семейный анамнез ПЭ (у матери/сестры), беременность в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материнские: ожирение (ИМТ > 30), артериальная гипертония, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек, системные заболевания (в частности СКВ) и тромбофилия (в том числе антифосфолипидный синдром (АФС)).

1.1.1. Клиническое определение и классификация ПЭ

Преэклампсия – осложнение второй половины беременности, характеризующееся развитием системного эндотелиоза у матери, клинически проявляющееся АГ и ПУ и/или другими признаками поражения органов-мишеней, возникшими *de novo*.

Несмотря на попытки систематизировать и упорядочить знания по ПЭ, критерии её диагностики по сей день остаются предметом дискуссий. Если в Российской Федерации (РФ) на протяжении многих лет клинические критерии и определение тяжести ПЭ остаются неизменными, то в международном сообществе по изучению гипертензивных расстройств беременности (The International society for the Study of Hypertension in

Pregnancy (ISSHP)) и американской коллегией акушеров-гинекологов (American Congress of Obstetricians and gynecology (ACOG) с 2018 года рассмотрены отличные от РФ положения, которые приведены ниже.

Согласно клиническим рекомендациям РФ 2021 г. [10] по диагностике и лечению этого осложнения ПЭ подразделяют на две степени тяжести течения: умеренную и тяжёлую.

Умеренная ПЭ: осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм.рт.ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с ПУ ($\geq 0,3$ г/сут.) или $\geq 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов.

Тяжелая ПЭ: осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности САД ≥ 160 мм.рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм.рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с ПУ (≥ 5 г/сут.) или ≥ 3 г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

К признакам полиорганной недостаточности относят:

- Со стороны матери:
 - Неврологические (церебральные) симптомы: головная боль, нарушение зрения (скотома), нарушение сознания, инсульт, эклампсия
 - Диспептические расстройства: тошнота, рвота
 - Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота
 - Отёк легких
 - Олигурия < 500 мл/сутки (< 30 мл/ч) и/или повышение уровня креатинина в крови > 90 мкмоль/л
 - Повышение АЛТ, АСТ в крови > 40 МЕ/л

- HELLP-синдром
- Тромбоцитопения < 50 000/мкл
- Внутрисосудистый гемолиз
- Со стороны плода:
 - Задержка роста плода
 - Антенатальная гибель плода

Рекомендациями Международного сообщества по изучению гипертензивных расстройств беременности (ISSHP) и Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG), приняты более широкое определение ПЭ. Отмечается, что отсутствие ПУ не должно становиться причиной отказа от диагноза ПЭ, поскольку та выявляется только в 75 % случаев [65], а для постановки диагноза достаточно выявления АГ с любыми признаками поражения органов-мишеней [29]. Факт, что наличие ПУ не является ведущим критерием для постановки диагноза, представляет собой сдвиг в диагностических критериях и подчёркивает вариабельность естественного течения заболевания.

Кроме этого, в кругу ISSHP и ACOG приняты иные от РФ подходы к определению тяжести ПЭ. Авторы убеждены, что ПЭ является непредсказуемым по течению состоянием и может быстро прогрессировать, а деление ПЭ на «умеренную» и «тяжёлую» вводит в заблуждение клинических врачей, поскольку приводит к недооценке тяжести состояния пациентки. Теперь в литературе все чаще можно встретить такие термины как «ПЭ с тяжёлыми признаками или без них» [29].

Определение и критерии ПЭ ISSHP

Преэклампсия – это клинический диагноз, обычно проявляющийся АГ (САД \geq 140 и/или ДАД \geq 90 мм рт.ст, измеренными с интервалом в 4 часа) *de novo*, в сочетании с одним или более вновь возникшими проявлениями после 20 недели беременности:

- Протеинурия $\geq 0,3$ г/л
- Признаки поражения материнских органов-мишеней:
 - Острое повреждение почек (ОПП) (креатинин крови ≥ 90 мкмоль/л)
 - Повышение печеночных ферментов (АЛТ или АСТ ≥ 40 ед/л) с или без болей в правом квадранте живота или эпигастральных болей
 - Неврологическая симптоматика (эклампсия, угнетение сознания, инсульт, сильные головные боли, скотома)
 - Гематологические осложнения (тромбоцитопения < 150 тыс/мкл., признаки гемолиза, ДВС-синдром)
- Признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока (нарушение кровотока в артериях пуповины, задержка роста плода, антенатальная гибель плода)

Клинические признаки ПЭ можно объяснить реакциями на генерализованную эндотелиальную дисфункцию. АГ возникает в результате нарушения эндотелиального контроля сосудистого тонуса, отеки и ПУ обусловлены повышенной проницаемостью сосудов и поражением гломерулярного аппарата, в частности, подоцитов, а коагулопатия является результатом дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами. Головная боль, судороги, зрительные симптомы, боль в эпигастрии и задержка роста плода являются последствиями эндотелиальной дисфункции в сосудистой системе головного мозга, печени, почек и плаценты. Такая системность поражения обеспечивает большую вариабельность клинического проявления ПЭ.

1.1.2. Клинические формы и фенотипы ПЭ

По сроку развития выделяют следующие формы ПЭ:

- **Ранняя ПЭ**, развившаяся до 34 недели гестации
- **Своевременная ПЭ**, развившаяся после 34 недели гестации

Особенности патогенеза и клинического течения ранней и своевременной ПЭ описаны в разделе «Патофизиология ПЭ».

- **Необычно ранняя ПЭ (супер-ранняя)**, развивающаяся до 20 недели беременности. Ввиду необычно раннего дебюта, диагностика супер-ранней ПЭ затруднена. Причинами такого дебюта могут являться заболевания трофобласта и эмбриона (полный или частичный пузырный занос, триплоидия), АФС, наркомания, синдром Иценко-Кушинга [127, 136].

- **ПЭ с отсроченным началом**, развивающаяся позднее 48 часов после родов, но не более чем через 6 недель после родов. Факторы, предрасполагающие к отсроченной ПЭ неизвестны, а клинические проявления схожи с классической ПЭ [116].

Клинические фенотипы ПЭ:

- Классическое течение ПЭ

Определяется возникновением АГ и ПУ *de novo* после 20-й недели беременности/во время родов/в течение 48 часов после родов. Степень АГ и тяжесть ПУ, а также наличие/отсутствие других клинических проявлений тяжести ПЭ варьибельны и зависят от множества факторов.

- Тяжелая АГ с «тревожными признаками»

У 25 % пациенток с ПЭ развивается тяжёлая АГ и/или один или несколько неспецифических клинических симптомов. Наиболее часто встречаются постоянная головная боль, нарушение зрения, боль в верхней части живота или эпигастрии, боль за грудиной, изменение сознания (возбуждение/угнетение), одышка и ортопноэ.

- ПЭ с микроангиопатическими осложнениями

Данный вид ПЭ характеризуется появлением признаков тромботической микроангиопатии (ТМА), определяемой

микроангиопатической Кумбс-негативной гемолитической анемией (МАГА) в сочетании с тромбоцитопенией с или без признаков повреждения органов-мишеней. Одним из наиболее известных проявлений ПЭ с микроангиопатическими проявлениями является HELLP-синдром, который характеризуется МАГА, снижением количества тромбоцитов и признаками повреждения печени (повышение печёночных трансаминаз). Для определения ПЭ, протекающей с признаками ТМА, финские авторы предложили термин «ТМА-подобная ПЭ», который позволяет лучше понимать патогенетические механизмы, лежащие в её основе [81]. Беременность является одной из наиболее частых причин вторичной ТМА, на долю которой приходится, по данным французского когортного исследования, 35% в общей структуре причин этого синдрома [24]. Если причиной ТМА у беременных женщин является ПЭ и HELLP-синдром, то, как правило, после родоразрешения признаки осложнения регрессируют [57], однако в литературе описаны случаи трансформации HELLP-синдрома и ПЭ в атипичный ГУС [5].

Другими причинами ТМА во время беременности могут быть типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) и ТМА, ассоциированная с сепсисом [51, 137]. Дифференциальная диагностика ТМА во время беременности затруднена, однако чёткое её определение и своевременно начатое лечение имеет решающее значение в обеспечении благоприятного прогноза для матери и ребёнка.

- Изолированная ПУ

Предполагается, что появление изолированной ПУ на поздних сроках гестации (при ранее неосложненном течении беременности у здоровой женщины) может быть ранним проявлением ПЭ [83, 104]. Однако имеется лишь одно ретроспективное исследование с анализом 95 беременных с

впервые выявленной изолированной ПУ, у 22% которых впоследствии развилась ПЭ, что, безусловно, не опровергает данное предположение [128].

- Тяжелые проявления ПЭ в отсутствие артериальной гипертонии

Самый необычный и сложный для диагностики фенотип течения ПЭ – «преэклампсия без преэклампсии», поскольку в этом случае отсутствует основное проявление ПЭ – АГ. Интересно, что такой фенотип встречается именно при тяжёлых формах ПЭ – HELLP-синдроме или эклампсии, развившейся позднее, что отмечается как зарубежными, так и российскими авторами. В частности, подобный фенотип ПЭ наблюдался у 15 % пациенток с HELLP-синдромом [134] и у некоторых пациенток с эклампсией [130, 161]. Причины этого феномена точно не установлены. Авторы упомянутых работ предполагают возможность в подобных случаях повышения АД по отношению к исходному, догестационному, но тем не менее, не достигающего обозначенных в критериях АГ диагностического уровня. Кроме того, определённый вклад может также вносить получаемая пациентками антигипертензивная терапия (АГТ), назначенная по поводу ранее выявленных ХАГ или ГАГ беременных, что также может «сглаживать» степень АГ и видоизменять привычную картину такого грозного осложнения, как ПЭ. Это предположение подкрепляют работы отечественных авторов, установивших, что современной особенностью ПЭ, в первую очередь, тяжёлой, можно считать её атипичное течение с несоответствием «классическим» критериям ПЭ. Так, Р.И. Шалина и соавт. в исследовании, посвящённом особенностям тяжёлых форм ПЭ, отметили, что почти у половины наблюдаемых пациенток (46%) ПЭ протекала или с несоответствием выраженности АГ или ПУ тяжести ПЭ, или отсутствием одного из основных клинических проявлений – повышения АД или ПУ. Кроме того, у 33 пациенток с тяжёлой ПЭ (в том числе 8 с эклампсией и 7 погибших женщин) наблюдался нормальный уровень АД или умеренная

АГ. При анализе исходных цифр АД у этих пациенток оказалось, что у 16 из них (48,5%) имелось повышение САД на 60 мм. рт. ст. и более [14, 18]. Авторы предлагают при диагностике ПЭ учитывать исходный уровень АД пациенток, к которому они адаптированы, и считать значимым повышение САД на 20 - 30 мм.рт.ст. и ДАД на 10 - 15 мм.рт.ст. от исходного [12, 18].

Вопрос о целесообразности пересмотра критериев АГ для диагностики ПЭ рассматривается и рядом зарубежных авторов, которые предлагают снизить порог критериального АГ беременных до 130/80 мм.рт.ст. [131]. Хотя в 2017 году Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца (АСС и АНА) приняты новые критерии АГ у взрослых [102], определяемые как 130/80 мм.рт.ст., они все же не нашли поддержки ни у Американской коллегии акушеров и гинекологов, ни в Европейском руководстве по АГ беременных, ни в Российских клинических рекомендациях, в пересмотре которых от 2024 года, критерии АГ остались прежними [11].

Таким образом, степень АГ, ПУ, а также наличие/отсутствие других клинических проявлений заболевания, указывающих на тяжёлое течение ПЭ, сильно варьируют, что и способствует разнообразию диагностических подходов. В настоящий момент международный консенсус заключается в том, что определение ПЭ должно быть более широким, нежели изолированное выявление АГ и ПУ, с включением других соответствующих форм поражения органов-мишеней матери и выявления НМПК [84].

1.2. Патопфизиология преэклампсии

В зависимости от гестационного срока манифестации ПЭ, её подразделяют на два типа: «преждевременную» или «раннюю» ПЭ (начало до 34 недели беременности) и «позднюю»/«доношенную»/«своевременную» ПЭ (после 34 недели

беременности) [90]. Хотя клиническая картина при ранней и поздней ПЭ схожа, спектр заболеваний и исходы различаются как для матери, так и для плода [58, 79]. В структуре ПЭ около 90% приходится на ПЭ с поздним началом (более 34 недели или послеродовой период), которая имеет в целом благоприятный прогноз для матери и плода [104]. Остальные 10% случаев приходятся на раннее начало ПЭ и связаны с высоким риском серьёзной перинатальной заболеваемости или смертности, обусловленным, в основном, рисками умеренно преждевременных (34-37 нед.), ранних преждевременных (28-33 нед.) или крайне преждевременных родов (22-27 нед) [3, 79].

Течение ранней ПЭ ассоциировано с неблагоприятными исходами как для ребёнка (задержка роста плода (ЗРП), антенатальная гибель плода, недоношенность, низкая масса тела при рождении), так и для матери. У женщин с ранней ПЭ чаще, чем у женщин с поздней, имеются признаки тяжёлого течения, как ОПП, нефротический синдром (НС), неврологические и гематологические осложнения [3, 88], что упоминается в различных исследованиях как отечественных, так и зарубежных [2, 56, 158]. Учитывая разницу в течении и исходах заболевания, было высказано предположение, что два типа ПЭ имеют разные причины развития и генез [94].

Интерес к механизмам развития ПЭ всегда был высок, но даже сегодня, при живом их изучении, ПЭ остаётся «болезнью теорий». Исследования последних десятилетий позволили расшифровать некоторые механизмы, предрасполагающие и приводящие к ПЭ, обусловленные как материнскими, так и плацентарными факторами.

ПЭ развивается лишь при наличии плаценты, а присутствие плода необязательно (как это происходит в случае полного пузырного заноса). В современном представлении центральную роль в патогенезе ПЭ отводится плаценте. В организме женщины формируется не только плод, но и новый

орган, обладающий высокой ауторегулирующей активностью. Так, рост сосудов и их функционирование контролируется рядом проангиогенных факторов: сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor (VEGF)*) и плацентарный фактор роста (*placental growth factor (PlGF)*) и антиангиогенных факторов: растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1*) и эндоглин (*soluble endoglin – sEng*), вырабатываемых развивающейся плацентой. sEng – антиангиогенный белок, связывающий трансформирующий фактор роста (TGF- β), который, в свою очередь, регулирует пролиферацию трофобласта и функцию NO-синтазы. Нарушение передачи сигналов TGF- β в трофобласт приводит к неадекватной плацентации [109].

sFlt-1 представляет собой трансмембранный клеточный рецептор, лигандами которого являются PlGF и VEGF. Баланс между этими факторами важен для нормального функционирования плаценты и развития плода. При физиологически протекающей беременности концентрация плацентарного фактора роста (PlGF) повышается по мере созревания маточно-плацентарных сосудов во втором триместре и достигает пика к 30-ти неделям беременности. Концентрация sFlt-1 в плаценте повышается на протяжении всей нормальной беременности, и считается, что снижение продукции PlGF «стареющей» плацентой в сочетании со связыванием с sFlt-1 запускает нормальные срочные роды (Рисунок 2).

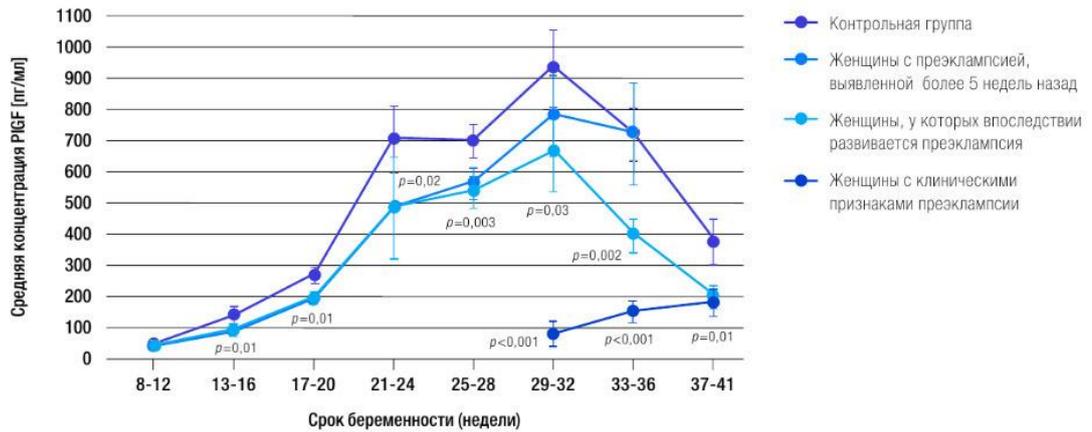


Рисунок 2 – Динамика средних значений PIGF во время беременности

Адаптировано: Levine, R. J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R. J. Levine, S. E. Maynard, C. Qian, K. H. Lim, L. J. England, et al // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 350 – № 7 – P. 672 – 683. [78]

Если же на ранних сроках беременности произошёл дефект ремоделирования спиральных артерий матки вследствие нарушения инвазии трофобласта, то следствием развивается ишемия плаценты, которая нарастает по мере прогрессирования беременности. Это обуславливает нарушение баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов, увеличивая синтез последних. Дисбаланс антиангиогенных факторов приводит к системной эндотелиальной дисфункции, характерной для ПЭ.

Таким образом, истоки будущей ПЭ формируются задолго до её развития. В первую волну инвазии трофобласта (5-6 неделя) клетки цитотрофобласта по мере роста и дифференцировки плодного яйца преобразуется из пролиферирующего в инвазивный цитотрофобласт. Проникая в спиральные артерии матки, цитотрофобласт активно взаимодействует с их эндотелиальными клетками, тем самым участвуя в формировании сосудов в зоне маточно-плацентарного контакта и ремоделировании спиральных артерий. В результате ремоделирования

спиральные артерии преобразуются в расширенные кровеносные сосуды, утратившие способность к сокращению, что позволяет обеспечить полноценную перфузию ворсин хориона и нормальный рост плода [15]. Нарушение инвазии клеток трофобласта ведёт к дефекту трансформации спиральных артерий, из-за чего те остаются узкими. Недостаточный ток крови приводит к ишемии плаценты и увеличению окислительного стресса, что индуцирует высвобождение в кровоток матери антиангиогенных факторов и провоспалительных цитокинов [103].

VEGF играет важную роль в обеспечении функционирования эндотелиальных клеток в организме матери. В первую очередь – в фенестрированном эндотелии капилляров клубочков, головном мозге, печени – тех органах, которые так часто вовлекаются при ПЭ. Попадая в кровоток матери, избыточно синтезируемый sFlt-1 связывается с PlGF и VEGF, блокируя их действие. В результате формируется системное повреждение эндотелия в организме беременной женщины, наиболее ярко представленное в почечных клубочках. Это связано с локально-почечной функцией VEGF, который экспрессируется подоцитами и имеет важное значение в регуляции клубочковой проницаемости, поддержании фенестации эндотелия капилляров и цитоскелета подоцитов.

Связывание sFlt1 с VEGF на подоцитах приводит к нарушению подоцитарно-эндотелиального взаимодействия и развитию гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отёком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящей к окклюзии просвета капилляров [73, 90]. Кроме того, снижение физиологической концентрации VEGF вызывает повреждение подоцитов и распластывание их ножек, что приводит к появлению ПУ [96].

Исследование на крысах, как беременных, так и небеременных, показало, что введение в кровь вещества sFlt-1 вызывало у них симптомы, характерные для ПЭ у людей. В обеих группах крыс высокий уровень sFlt-1 в крови приводил к повышению АД, появлению ПУ и отеков, что

напоминало развитие ПЭ у человека. Гистологические исследования ткани почек этих животных указывали на наличие гломерулярного эндотелиоза, характерного для ПЭ [145]. В медицинской практике применение противоопухолевой анти-VEGF терапии приводило к возникновению «материнского синдрома», проявляющегося АГ, ПУ и отёками у получающих терапию пациентов, ранее не имеющих заболеваний почек [146]. Сходство клинических проявлений побочных эффектов анти-VEGF-терапии и ПЭ привело к суждению об общности патофизиологических механизмов этих состояний и дальнейшему изучению sFlt-1, VEGF, PlGF как потенциальных маркеров осложнения.

В исследованиях больших групп беременных показано, что женщины с ПЭ в сравнении с женщинами без ПЭ имеют более низкие концентрации PlGF и более высокие – sFlt-1, который повышается примерно за пять недель до клинических проявлений ПЭ [63, 78]. Так, у женщин с подозрением на раннюю ПЭ низкий уровень PlGF (<5 центиля) с высокой чувствительностью предсказывает необходимость в родоразрешении в течение следующих 14 дней [38], а соотношение sFlt1/PlGF > 85 коррелирует с диагнозом ПЭ и прогнозирует неблагоприятные акушерские исходы [111, 112]. В другом многоцентровом исследовании показано, что значение соотношения sFlt1/PlGF ≤ 38 на сроке 24-37 неделе беременности позволяет надёжно предсказать отсутствие ПЭ в течение следующих 4 недель [162].

Полученные данные позволили предположить, что именно ранняя ПЭ обусловлена первичной плацентарной патологией, о чём свидетельствует ангиогенный дисбаланс, тогда как при поздней ПЭ ангиогенная дисрегуляция менее выражена [95, 114, 132, 162]. Таким образом, диагностическая точность ангиогенных маркеров для прогноза поздней ПЭ снижается [162], поскольку та, по-видимому, скорее связана с дисбалансом между метаболическими потребностями плаценты и её перфузией, а не с ангиогенной дисрегуляцией [37, 89, 115, 156]. Подобный фенотип ПЭ

может быть результатом отличных от ишемии плаценты и материнской мальперфузии различных стрессорных механизмов, которые включают в себя такие ранее существовавшие заболевания у матери, как ожирение, АГ, СД, ХБП, аутоиммунные болезни и АФС [70, 144], хотя эти факторы, безусловно, также могут вызывать патологию плаценты [98].

По-видимому, если у женщины на догестационном этапе имеются заболевания, при которых нарушена функции эндотелия, такой стресс, как беременность, может стать достаточным триггером для реализации ПЭ даже в отсутствие существенной ангиогенной дисрегуляции, поскольку ангиогенный порог, при котором проявляется ПЭ, может быть снижен [119]. Хотя патологические процессы, посредством которых этот риск повышается, остаются объектом активного изучения и сегодня.

1.3. Система комплемента

1.3.1. Пути активации и регуляции комплемента

В настоящее время значительно возрос интерес к роли комплемента в патогенезе ПЭ. Растёт признание того, что механизм ПЭ может реализовываться разными путями, в том числе через систему комплемента: через избыток активации комплемента, снижения активности регуляторных систем комплемента или сочетания этих факторов.

Система комплемента, которая состоит из более чем 30 белков, имеет решающее значение для здоровья человека, поскольку является важной частью врождённого иммунитета и его центральной роли в защите хозяина от чужеродных агентов. Белки комплемента обеспечивают немедленную защиту от патогенов, посредством опсонизации, участия в развитии воспаления и атаки на клеточную мембрану. Активация белков комплемента происходит через каскад последовательных реакций, которые реализуются тремя путями: классическим (КПК), лектиновым (ЛПК) и альтернативным (АПК). Все они проходят три основополагающих этапа: 1

– формирование C3-конвертазы; 2 – формирование C5-конвертазы; 3 – сборка мембрано-атакующего комплекса (МАК, или терминального комплекса комплемента C5b-9) на мембране чужеродной клетки и последующий её лизис (Рисунок 3) [49].

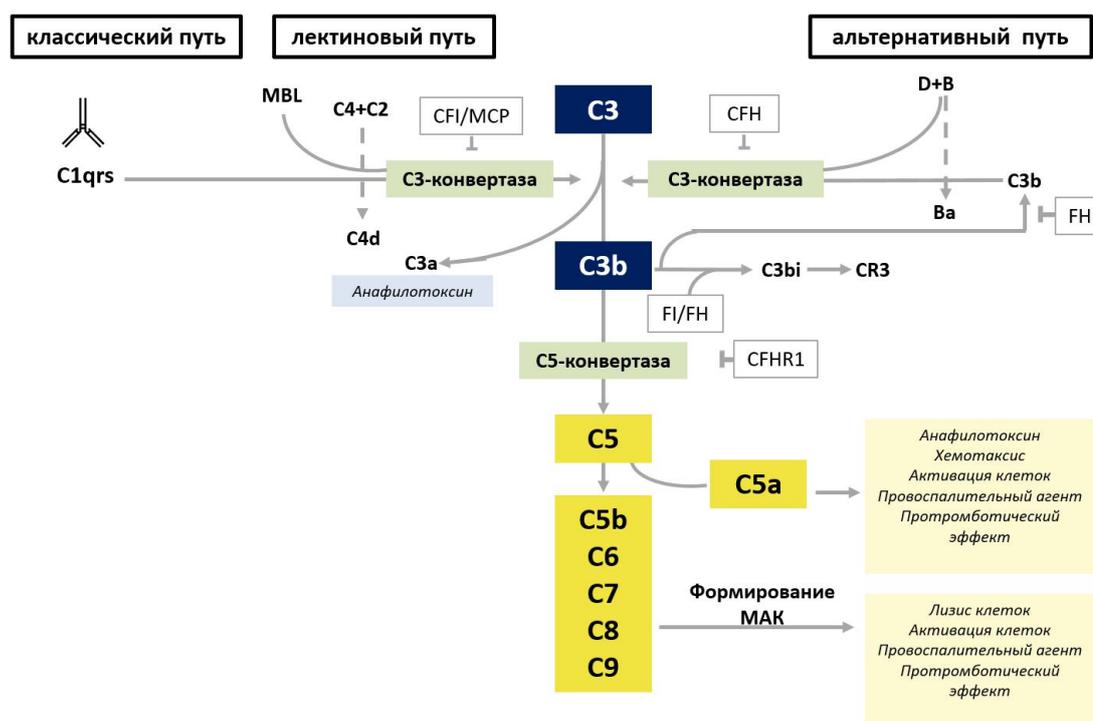


Рисунок 3 – Пути активации системы комплемента и его регуляция

Активация КПК – неотъемлемая часть развития иммунного воспаления и осуществляется через взаимодействие C1q с иммунными комплексами. ЛПК активируется взаимодействием маннан-связывающего лектина (MBL), входящего в состав клеточной стенки грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, аналогичного C1q компоненту, что приводит к формированию C3 конвертазы ЛПК. Активация АПК происходит без участия иммунных комплексов и начинается при непосредственном контакте с инфекционным агентом. Каскад реакций запускается сразу с C3 компонента, без участия более ранних компонентов комплемента (C1, C2 и C4). Важной особенностью АПК является его постоянная минимальная активность (механизм «холостого хода»),

который обеспечивается спонтанным гидролизом C3 компонента комплемента с образованием C3b фрагмента, который может связываться как с патогенами, так и собственными клетками. Важной специфической особенностью C3-конвертазы АПК является ее способность не только присоединять C3b, но и заново расщеплять циркулирующие молекулы C3 с формированием дополнительных фрагментов C3a и C3b, которые соединяются с факторами В и D, образуя новые комплексы мембраносвязывающей C3-конвертазы. Таким образом, система C3-конвертазы поддерживает и усиливает свою активность, что получило название «петли амплификации».

На уровне образования C3 конвертазы все три пути активации комплемента объединяются в общий терминальный путь. Образовавшаяся C3-конвертаза расщепляет C3 компонент комплемента до C3a и C3b. C3b, присоединяясь к C3-конвертазе, образует C5-конвертазу (C3bBbC3b), расщепляющую C5 на фрагменты C5a и C5b, которые являются анафилотаксинами и хемоаттрактантами. C5b запускает сборку МАК, осуществляющий лизис клетки.

Система комплемента, как любая система, нуждается в механизмах, регулирующих ее активность. Учитывая уникальность АПК, работающего по принципу «холостого хода», четкая и жесткая регуляция для него особенно важна. Система регуляции состоит из двух компонентов: плазменного (фактор Н (CFH) и I (CFI)) и находящегося на поверхности эндотелиальных клеток (мембранный кофакторный протеин (MCP) и тромбомодулин (TNBD)) белков.

Фактор Н осуществляет центральную роль в регуляции АПК, которая реализуется двумя механизмами. Первый – нарушение образования C3-конвертазы: фактор Н связывается с фактором I и препятствует формированию активной C3-конвертазы, вместо которой образуется неактивный комплекс iC3b. Второй – предотвращение связывания C3b с

поверхностью эндотелия. Оба механизма приводят к локальной инактивации АПК.

Фактор В (CFB), циркулируя в крови, в присутствии C3b расщепляется фактором D на фрагменты Ba и Bb, а уже активная Bb соединяется с C3b, образуя C3 конвертазу АПК (C3bBb), таким образом являясь основным звеном в её формировании. **Мембранный кофакторный протеин MCP**, или CD46, является дополнительным кофактором CFI и блокирует связь C3b с клеточной мембраной, нарушая тем самым сборку C3-конвертазы на поверхности клеток.

Тромбомодулин (TNMD) – эндотелиальный гликопротеин с антикоагулянтными, противовоспалительными и цитопротективными свойствами, также выполняет функции кофактора CFI, благодаря чему ускоряется инактивация C3b.

1.3.2. Система комплемента при осложнённой преэклампсией беременности

Во время беременности контроль над работой системы комплемента изменяется, поскольку возникает необходимость в обеспечении иммунологической толерантности по отношению к развивающемуся плоду и плаценте, которые по своему составу аллогенны по отношению к организму матери.

И хотя даже при физиологической беременности некоторая доля активации комплемента присутствует у пациенток (в сравнении с небеременными женщинами) [46, 80], по-видимому, плод защищён за счёт плацентарной экспрессии регуляторных белков комплемента: CFH [64], DAF (decay accelerating factor, фактор ускорения распада комплемента, CD 55), CD 59 (протектин), MCP (мембранный кофакторный белок) локализованных на поверхности плаценты, которые ингибируют C3 и C5

конвертазы, уменьшая локальное, *in situ*, образование МАК (Рисунок 4) [31].

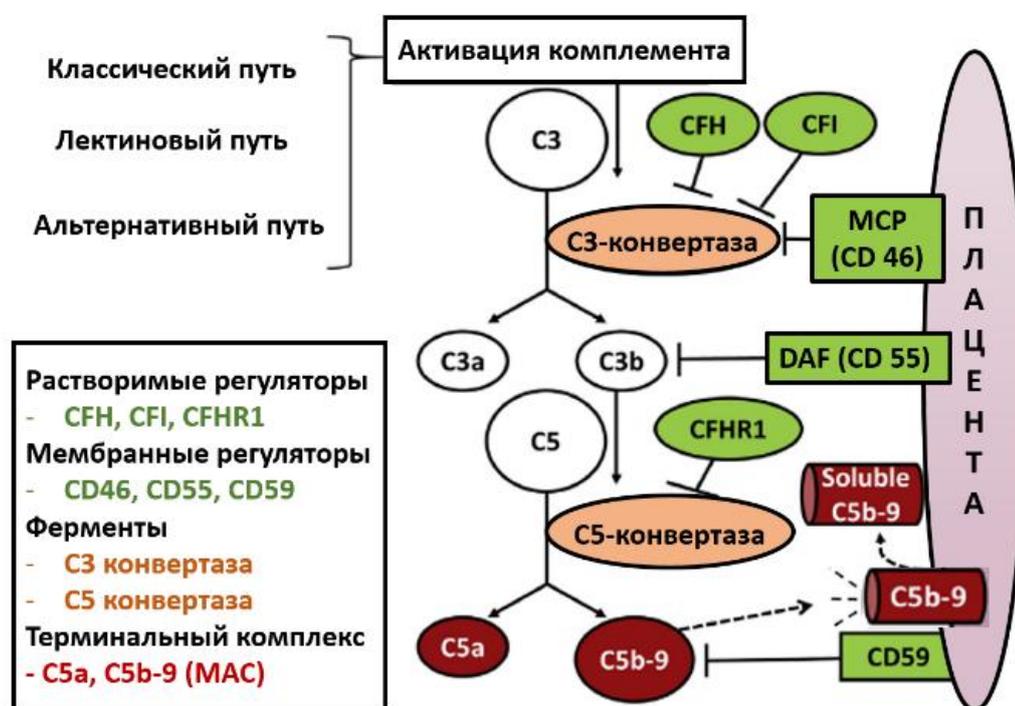


Рисунок 4 – Активация комплемента и его регуляция на уровне мать-плод.

Адаптировано: Burwick, R. M. Complement Activation and Regulation in Preeclampsia and HELLP Syndrome / R. M. Burwick, B. B. Feinberg // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226 – № 2S – P. S1059- S1070. [31]

Girardi G и соавт. в 2006 г. была выдвинута гипотеза о влиянии дисрегуляции комплемента на развитие ПЭ через взаимодействие с ангиогенными факторами, локализованными на границе мать-плод [55]. Так, одна из недавних работ американских авторов продемонстрировала большую степень выраженности депозиции комплемента в плацентах у пациенток с ПЭ по сравнению с таковыми у женщин без ПЭ ($p < 0,0001$) [19]. Предполагают, что чрезмерная активация комплемента связана с воспалительными явлениями в ткани трофобласта, следующими за нарушением регуляции плацентарного ангиогенеза [138]. Нельзя также исключить, что избыточная активация комплемента приводит к

повышению уровня циркулирующего sFlt1, что было установлено на экспериментальных моделях ПЭ [55] и на практике у пациенток с HELLP-синдромом [160]. У таких пациенток отмечается увеличение в плаценте депозиты МАК и C4d, уровень которых прямо коррелирует с уровнем sFlt-1. Депозиты МАК стимулируют клетки трофобласта к секреции sFlt-1, который нейтрализует действие PlGF и VEGF, приводя к эндотелиозу и системным проявлениям ПЭ. Связь между активацией комплемента и sFlt1 указывает на роль сверхактивации комплемента в патогенезе ПЭ.

Несколько исследований посвящено выявлению МАК как возможного маркера ПЭ, однако полученные данные немногочисленны и противоречивы: в одних исследованиях продемонстрировано значительное повышение МАК плазмы крови у пациенток с ПЭ [33, 35, 46], тогда как в других уровень МАК у пациенток с ПЭ был сопоставим с контрольной группой [34, 82].

Американские учёные Burwick R.M. et al. провели исследование МАК в различных биологических жидкостях у беременных женщин как с физиологической, так и осложнённой АГ беременностью. Они показали, что у пациенток с тяжёлой ПЭ и другими гипертензивными расстройствами беременности (ХАГ, ГАГ) уровни МАК плазмы крови были соизмеримо повышены [31]. Только наличие МАК в моче позволило отличить пациенток с тяжёлой ПЭ, у которых он выявлялся в 96% случаев, в отличие от других форм гипертензивных расстройств беременности и здоровой беременности [34]. Исследование МАК крови как маркера ПЭ у женщин с ХБП также не позволяло отличить женщин с наложенной ПЭ от пациенток с ХБП без ПЭ. (ПЭ с ХБП (n=15), ХБП без ПЭ (n=45), ПЭ (n=18), контроль (n=20) [153].

Свидетельства активации комплемента при ПЭ продемонстрированы и отечественными авторами: в исследовании Сидоровой И.С. и соав. у пациенток с ПЭ выявлены признаки активации комплемента и по классическому, и по альтернативному путям. У пациенток с умеренной ПЭ

получены высокие показатели концентрации C1q, C3, C5a, FB, FD и компенсаторное повышение регуляторных CFH и CFI, тогда как у пациенток с тяжёлой ПЭ констатировано парадоксальное снижение C1q, C3, C5a, FB, FD, что, по-видимому, обусловлено «гипокомплементемией потребления» на фоне продолжающейся его активации [13].

Тезис о важной роли сверхактивации комплемента имеет не только серьёзный теоретически-научный аспект, но и важное практическое значение. Так, в литературе описано успешное применение Экулизумаба у пациентки с HELLP синдромом, который развился на 26 неделе беременности. Благодаря комплемент-блокирующей терапии беременность удалось пролонгировать на 17 дней, что позволило значимо уменьшить перинатальные риски [32]. Таким образом, поиск потенциальных терапевтических мишеней ПЭ невозможен без изучения роли системы комплемента в её патогенезе.

1.4. Физиологическая адаптация почек к беременности

С наступлением беременности уже на ранних сроках организм женщины претерпевает разнообразные адаптивные изменения, целью которых является обеспечение адекватной перфузии плаценты, необходимой для успешного вынашивания плода. Уже с 5-6 недели гестации можно наблюдать первые гемодинамические изменения, в формировании которых ключевую роль играет релаксин. Релаксин представляет собой пептид, вырабатываемый клетками жёлтого тела беременности, децидуальной оболочкой и плацентой. Стимулируя образование оксида азота, он опосредует снижение общего периферического сосудистого сопротивления за счёт системной вазодилатации, что позволяет без тяжёлых последствий вместить в сосудистое русло увеличенный примерно на 50% объём циркулирующей крови (ОЦК). Параллельно с этим на 33-55% увеличивается сердечный выброс, вместе с которым растёт частота сердечных сокращений.

Выраженная вазодилатация обуславливает снижение АД с первых дней беременности (САД на 10-15 мм.рт.ст, ДАД на 5-15 мм.рт.ст.), достигающее максимальной выраженности к 18-20 неделе гестации [16]. К третьему триместру цифры АД обычно возвращаются к догестационным значениям. Увеличенный почти на 50% объем циркулирующей плазмы распределяется между плодом, амниотическим, интерстициальным пространством и сосудистым руслом матери [39].

Вызванная происходящими изменениями гемодилюция снижает концентрацию белка в крови, и онкотическое давление плазмы падает, что активирует синтез антидиуретического гормона, способствующего дальнейшему регулированию онкотического давления [25]. Перечисленные механизмы вносят весомый вклад в появление физиологических отёков беременных. Именно из-за того, что последние не всегда служат проявлением патологического процесса, они были исключены из диагностических критериев ПЭ.

Системная вазодилатация приводит к расширению не только крупных почечных сосудов, но и афферентных артериол, что увеличивает почечный плазмоток, за которым следует повышение СКФ [99]. К концу второго триместра СКФ возрастает на 40-60% от исходного уровня, составляя от 120 до 150 мл/мин [3, 157], что свидетельствует о физиологической гиперfiltrации. Последняя развивается практически сразу после зачатия и сохраняется на протяжении всей беременности, в том числе, в течение большей части третьего триместра, постепенно снижаясь к родам и достигая догестационного уровня в первую неделю после них [99].

Гиперволемия и увеличение СКФ обуславливают снижение концентрации сывороточного креатинина (СКр) до средних значений 40-80 мкмоль/л [62], а максимально допустимым уровнем СКр во время беременности считается 90 мкмоль/л [110]. Снижение концентрации СКр более чем на 10% от догестационных значений определяется как «физиологический ответ почек на беременность» и сегодня

рассматривается как фактор благоприятного акушерского исхода. На основании анализа течения почти 2000 беременностей у здоровых женщин было установлено, что лучшие акушерские исходы наблюдаются при значениях СКФ 120–150 мл/мин [102].

Таким образом, нормальный уровень СКр у здоровой беременной женщины всегда ниже, чем исходный, догестационный. С другой стороны, при неизвестных догестационных значениях этого показателя нормальные его значения на ранних сроках беременности могут маскировать существующее ранее нарушение функции почек.

Имеющаяся гиперфльтрация приводит к некоторому повышению экскреции с мочой белка. Так, физиологическая ПУ до 150 мг/сут., допустимая у небеременных пациенток, при беременности увеличивается до 300 мг/сут. Значения, превышающие 300 мг/сут., могут указывать на ХБП, не диагностированную своевременно, или прогрессирование ранее существовавшего заболевания почек, а после 20-й недели беременности – на развитие ПЭ.

Гиперфльтрация обуславливает не только физиологическое повышение экскреции белка, но также способствует появлению в моче других веществ, обычно отсутствующих. Причина этого в том, что увеличенная мочевая экскреция этих веществ превышает максимальную реабсорбционную способность проксимальных канальцев, которая во время беременности не изменяется. Так, у беременной возможно выявление глюкозурии вне нарушения углеводного обмена, мочевой кислоты и аминокислот [99].

1.5. Беременность у пациенток хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек – это персистирующее в течение трёх месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является

процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Согласно общепринятому пониманию, диагноз ХБП осуществляется при определении нарушения структуры и/или функции почек, существующие более 3 месяцев.

К критериям ХБП относят:

- любые клинические или лабораторные маркеры повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтверждённые с интервалом не менее 3 месяцев (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия, альбуминурия и др.)
- любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно во время прижизненного морфологического исследования или с помощью визуализирующих методов обследования (ультразвуковые, рентгенологические, магнитно-резонансная томография);
- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин (при расчёте на стандарт площади поверхности тела человека) в течение 3 месяцев и более в отсутствие других признаков повреждения почек.
- трансплантация почки в анамнезе, вне зависимости от СКФ, наличия или отсутствия маркеров повреждения почечной ткани.

В 2002 году принята международная классификации ХБП, основанная на уровне СКФ и альбуминурии [68] (Таблица 1).

Таблица 1 – Стадии ХБП в зависимости от уровня рСКФ и степени альбуминурии

Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012			Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
			A1	A2	A3
			Нормальная или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Резко повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая >90			
	C2	Незначительно снижена 60-89			
	C3a	Умеренно снижена 45-59			
	C3b	Существенно снижена 30-44			
	C4	Резко снижена 15-29			
C5	Почечная недостаточность <15				

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

Начиная с ХБП 3 стадии, у пациентов развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся вследствие гибели нефронов в исходе любого прогрессирующего заболевания почек и характеризующийся невозможностью почек поддерживать нормальный состав внутренней среды организма.

Общепризнанно, что у пациенток с ХБП риски неблагоприятных исходов беременности, включая ПЭ, ЗРП, преждевременные роды и прогрессирование почечной дисфункции, выше, чем в общей популяции. Отношение к возможности реализации репродуктивной функции у таких женщин менялось с течением времени. Почти до конца XX века беременность у пациенток с заболеваниями почек считалась неоправданным риском, и врачи предпочитали настаивать на ограничении подобных беременностей. Однако прогресс в оказании акушерской и неонатальной помощи и постепенное накопление опыта ведения беременностей высокого риска привели к лучшему пониманию течения и исходов гестации у таких пациенток. Теперь все больше женщин с ХБП различной степени и этиологии решаются реализовать своё право на материнство. Это способствовало выходу проблемы за рамки одной

специальности и послужило формированию нового направления медицины, получившее название «акушерская нефрология» [105]. Литература по данному вопросу постепенно накапливается, однако осведомлённость о важности выявления ХБП во время беременности ещё недостаточна и опыт в этой области ограничен.

Распространённость ХБП среди женщин репродуктивного возраста

Большая часть исследований основывается на данных пациенток с ранними стадиями ХБП (ХБП 1-2), тогда как информация об исходах беременностей у пациенток с продвинутыми стадиями ХБП (ХБП 3-5) ограничена. Это происходит из-за небольшого количества женщин репродуктивного возраста с почечной недостаточностью, а также снижением у них фертильности [151]. Однако современные авторы не исключают вклад ятрогенного влияния на этот фактор [50, 105].

По данным авторов в странах с высоким уровнем дохода ХБП встречается у 3-6% женщин в возрасте 20-36 лет [26, 98, 151]. Рядом авторов указывается, что ХБП 3-5 (продвинутых стадий) встречается у одной из 150 женщин детородного возраста [71], и одной – из 750 беременных [157].

Литературные данные о распространённости ХБП среди беременных в России немногочисленны. Так, Никольская И.Г, Прокопенко Е.И. и соав. обозначает частоту ХБП любых стадий в Московской области как 3,8 % [6], а Демьянова К.А., Козловская Н.Л. и соав. частоту ХБП продвинутых стадий как 0,9 % [1]. И хотя распространённость ХБП у женщин репродуктивного возраста кажется относительно низкой, неблагоприятные последствия для беременности на фоне данной патологии многочисленны и могут представлять угрозу для жизни и здоровья матери и плода.

Ограниченность эпидемиологических данных имеет ряд причин. Зачастую ХБП ранних стадий протекает без клинических проявлений, из-за чего достоверно оценить её распространённость затруднительно. Другим

важным аспектом является отсутствие рутинного, а зачастую, и прегравидарного исследования функции почек у условно «здоровых» женщин [6, 105]. Для многих женщин беременность становится первым в их взрослой жизни показанием к проведению лабораторно-инструментального обследования, а у некоторых ХБП впервые диагностируется уже во время беременности. Однако и в этом случае возможна диагностическая недооценка состояния здоровья женщины: анатомо-физиологические изменения, направленные на адаптацию женского организма к беременности, такие как увеличение СКФ, снижение концентрации креатинина крови, снижение АД и др., могут скрывать предрасполагающую ХБП или маскировать степень её выраженности под более «лёгкую». По данным некоторых авторов, около 20% женщин, у которых развилась ранняя ПЭ с массивной ПУ, (\leq срок беременности 30 недель), имеют ранее нераспознанную ХБП [44]. Поэтому важное значение приобретает прегравидарное обследование женщины, поскольку диагностика заболеваний почек во время беременности становится затруднительной ввиду ограничения применения лучевых методов диагностики (из-за неблагоприятного влияния на плод), а также морфологического исследования ткани почек. Кроме того, следующие за физиологической адаптацией организма к беременности лабораторные и клинические изменения предрасполагают к возможной неправильной их интерпретации. Догестационное выявление ХБП позволяет провести корректную подготовку к беременности, назначить своевременную профилактику ПЭ, сформировать план ведения пациентки в процессе гестации, определить относительный прогноз будущего здоровья женщины. Очевидно, что комплексное прегравидарное обследование с определением функции почек целесообразно не только у женщин с установленным почечным заболеванием, но и у условно здоровых женщин.

1.5.1. Влияние беременности на функцию почек у женщин с ХБП

Оценка вероятности неблагоприятных почечных исходов важна как с клинической точки зрения, так и с точки зрения системы здравоохранения: в целом, более продвинутые стадии ХБП нуждаются в большем материальном обеспечении, что создаёт повышенную нагрузку на систему здравоохранения. Одним из наиболее важных социально-экономических последствий является возможность беременности ускорить прогрессирование ХБП и сократить время до достижения ТХПН.

Риски прогрессирования почечной недостаточности традиционно определяются догестационной степенью нарушения функции почек, наличием АГ и эффективностью её контроля, имеющейся ПУ, особенно превышающей 1 г/сут.

Неконтролируемая АГ способствует прогрессированию ХБП не только у пациенток с продвинутой ХБП, но даже с её ранними стадиями [66].

Первая работа, установившая темп потери функции почек во время беременности, была работа Imbasciati и соав., которые показали, что сочетание продвинутой стадии ХБП с ПУ более 1 г/сут. способствует ускоренному послеродовому прогрессированию почечной недостаточности. Оказалось, что при СКФ менее 40 мл/мин и СПУ более 1 г/сут. темп снижения СКФ после родов составил $1,17 \pm 1,23$ мл/мин/мес vs $0,55 \pm 0,39$ мл/мин/мес. до зачатия, тогда как у пациенток с СКФ более 40 мл/мин и СПУ менее 1 г/сут темп снижения СКФ после родов практически не отличался от догестационного, хотя и несколько снизился, составив $0,55 \pm 0,38$ мл/мин/мес vs $0,50 \pm 0,3$ мл/мин/мес до зачатия. Таким образом, было доказано, что беременность у пациенток с заболеваниями почек даже при благоприятном исходе способствует прогрессированию ХБП после родов, темп которого определяют состояние функции почек и величина ПУ [69].

До относительно недавнего времени, функцию почек оценивали лишь по уровню креатинина крови, выделяя три степени нарушения функции почек: лёгкую (креатинин 80 - 124 мкмоль/л), среднюю (креатинин 125 - 168 мкмоль/л) и тяжёлую (более 168 мкмоль/л) степени. Однако подобная градация создавала предпосылки для недооценки или переоценки нарушения функции почек. В 2002 году впервые предложена концепция хронической болезни почек, доработанная к 2012 году, когда были сформулированы универсальные критерии для оценки тяжести поражения почек, а также рекомендации по диагностике и лечению ХБП, которые не потеряли своей актуальности и сегодня. Таким образом, в соответствии с концепцией ХБП для определения СКФ применяются расчётные формулы. Однако прямое определение клиренса креатинина при использовании пробы Реберга по-прежнему не утратило своего значения и считается «золотым стандартом», в том числе при оценке функции почек у беременных [67]. Однако процесс сбора суточной мочи бывает затруднителен для беременной женщины, и, кроме того, нередко сопровождается ошибками [96], что может ограничивать точность исследования. При этом следует помнить, что уравнения для расчета СКФ не были валидированы для беременных. Однако несмотря на эти ограничения, сегодня применение рСКФ по формуле СКД EPI для оценки функции почек у беременных некоторыми авторами считаются допустимым [102]. Хотя определение СКФ во время беременности не считается обязательным. Если значения Скр до зачатия известны, этого достаточно, чтобы рассчитать СКФ и диагностировать стадию ХБП. Для оценки функции почек во время беременности достаточно мониторингирование Скр в динамике.

Пациентки с ранними стадиями ХБП при сохранной функции почек в 98% случаев успешно вынашивают беременность, и прогрессирование нефропатии после родов наблюдается редко [20]. Так, в 1995 году в ретроспективном исследовании Jungers с соав. показано, что в когорте

женщин с ХГН (n=360) и сохранной функцией почек (креатинин крови <1,2 мг/дл) частота развития в будущем ТХПН была одинаковой у имевших и не имевших беременность женщин [72]. Норвежское исследование, опубликованное в 2009 году, включившее в себя анализ 3405 женщин с разными стадиями ХБП: 81,1% – ранней ХБП (СКФ > 90 мл/мин), 18,8% – промежуточной ХБП (СКФ 60-89 мл/мин), 0,1% – продвинутой ХБП (СКФ < 60 мл/мин) – 0,1 %) не выявило неблагоприятного влияния беременности на функцию почек [97]. Опубликованный в 2015 году систематический обзор Zhang JJ et al., в котором оценены пятилетние почечные исходы (удвоение Скр, снижение клиренса креатинина на 50%, достижение ТХПН) у пациенток с ХБП, имевших и не имевших беременность, не выявил значимых различий в частоте почечных исходов в этих группах. Кроме того, сообщалось, что исходные догестационные уровни АД, ПУ и Скр не оказывали существенного влияния на почечные исходы. Однако следует отметить, что из 23 анализируемых исследований всего лишь в восьми (всего 216 исходов из 1268 беременных пациенток) были включены пациентки с продвинутой ХБП (Скр > 1,2 мг/дл), т.е. выборка составляла в основном из пациенток с начальной ХБП, что не позволяет достоверно оценить почечные исходы у пациенток с поздними стадиями ХБП [164].

В том же году были опубликованы результаты исследования G.Piccoli и соав., сравнившего исходы 504 беременностей у пациенток с ХБП и 836 беременных с низким акушерским риском. Показано, что риск ухудшения функции почек (сдвиг в сторону более высокой стадии ХБП или потребность в начале ЗПТ), нарастания ПУ и появления/прогрессирования АГ, ступенчато увеличивается с каждой последующей стадией ХБП, начиная уже с ХБП 1. Вместе с тем важно отметить, что даже при более продвинутых стадиях ХБП «сдвиг стадии» в сторону ухудшения наблюдался только у 20% [107]. Возможность достижения благоприятного почечного исхода (в виде сохранения той же стадии ХБП, что и до беременности) продемонстрировано в исследовании Никольской И.Г.,

Прокопенко Е.И. на когорте из 83 пациенток с разными стадиями ХБП, из которых у 40 диагностирована ХБП 3а-5 стадии. Авторы показали, что благоприятный исход возможен у 90% пациенток [6].

В 2020 году К.Wiles и соав., были опубликованы результаты анализа 178 исходов беременностей у 159 пациенток с ХБП 3а-5 стадиями [155]. Авторы показали, что беременность для пациенток с ХБП 3а, 3б и 4-5 стадий укоряет достижение ТХПН на 1,7 года, 2,1 года и 4,9 лет соответственно. А в среднем эти женщины начинали ЗПТ на 2,5 лет раньше, чем ожидалось, если бы беременности не было. В этом исследовании авторы проанализировали наличие или отсутствие физиологического ответа почек на беременность (раннего снижения уровня СКр во время беременности более чем на 10% по сравнению с таковым до зачатия) у пациенток с поздними стадиями ХБП и оценили его влияние на почечные и акушерские исходы. Оказалось, что при отсутствии у пациенток такого ответа, особенно в сочетании с неконтролируемой АГ и ПУ более 1 г/сут, риск потери функции почек удваивался по сравнению с пациентками, имевшими физиологический ответ. Следует также отметить, что отсутствие физиологического ответа почек на беременность было предложено в качестве неблагоприятного почечного исхода ещё в 2016 году, что, однако, тогда не привлекло к себе внимания и не получило большого распространения [52]. В отечественной литературе имеется единственное исследование с анализом физиологического ответа почек на беременность у пациенток с продвинутой ХБП. Исследование Демьяновой К.А., Козловской Н.Л. и соавт., проведённое на когорте из 35 пациенток с ХБП 3а-4 стадий (ХБП 3а – 12, ХБП 3б – 10, ХБП 4 – 13) показало, что отсутствие снижения СКр более чем на 10 мкмоль/л прогнозирует развитие ПЭ у пациентки ($p = 0,009$; $r = - 0,463$). [1]

Таким образом, вероятность потери функции почек в исходе беременности связана с исходной догестационной стадией ХБП и возрастает при ПУ более 1 г/сут, плохо контролируемой АГ и сниженном

почечном функциональном резерве (отсутствии физиологического ответа на беременность). У пациенток с поздними стадиями ХБП беременность может ускорить достижение терминальной ХПН [67].

1.5.2. Исходы беременностей у пациенток с ХБП

Почки являются важным звеном в адаптации материнского организма к беременности, поэтому не удивительно, что нарушение функции почек может повлиять на течение и исходы гестации. Признано, что при сопутствующих нефрологических заболеваниях беременность нередко сопровождается гестационными и перинатальными осложнениями, частота развития которых выше, чем в общей популяции. В первую очередь это касается ПЭ, ранних и очень ранних преждевременных родов, рождения маловесного плода, потребность в проведении кесарева сечения и пребывания матери или ребёнка в ОРИТ [106, 107, 164]. И хотя сегодня беременность возможна на любой стадии ХБП, G. Cabidu отмечает, что риски осложнений реализуемы для пациенток даже без выраженной азотемии и в отсутствие ХПН [36]. При этом риск акушерских и перинатальных осложнений ступенчато увеличивается с каждой стадией ХБП, от ХБП 1 к ХБП 5. В исследовании по анализу исходов 504 беременностей у пациенток с ХБП общий комбинированный исход (преждевременные роды, рождение маловесного плода, пребывание в ОРИТ) составил 34% у пациенток с ХБП 1 стадии в сравнении с 90% ($p=0,001$) у пациенток с ХБП 4-5 ст, которые также чаще нуждались в проведении кесарева сечения, имели большую частоту преждевременных родов (на сроке < 37 и < 34 нед) и рождение плода массой менее 10 центиля [107]. Кроме того, у женщин с ХБП чаще развивается ПЭ, а частота её присоединения также коррелирует со стадией ХБП. Ретроспективное наблюдательное исследование ($n = 80$) показало, что частота ПЭ значительно выше на поздних стадиях ХБП, чем на ранних ($p = 0,001$) [27]. Отечественные авторы также подчёркивают прямую зависимость между

стадией ХБП и частотой присоединения ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, потребностью в преждевременных родах и проведения кесарева сечения [6, 7, 8, 9].

Эти факты свидетельствуют, что беременность наиболее перспективна на ранних стадиях ХБП вплоть до ХБП 3а, поскольку реже сопровождается развитием акушерских и перинатальных осложнений по сравнению со стадиями 3Б, 4 и 5. [7, 8, 108] Кроме того, нельзя исключить влияния этиологии почечного заболевания на риски развития акушерских осложнений, и, хотя данный вопрос продолжает активно изучаться, сегодня известно, что риск осложнений значимо выше при диабетической нефропатии и системных заболеваниях [105, 106].

Наряду со стадией ХБП, риски неблагоприятного исхода беременности повышают АГ, в особенности плохо контролируемая, и ПУ более 1 г/сут [107]. Известно, что ПУ более 1 г/сут, в особенности в пациенток с поздними стадиями ХБП, ассоциирована с преждевременными родами и рождением маловесного плода [69, 155] Помимо этого, пациентки с высокой ПУ, развившие нефротический синдром, также имеют более высокие риски осложнений как для матери (развитие ПЭ, преждевременные роды), так и для плода (антенатальная гибель, гипотрофия, ЗРП) даже при сохранной функции почек [45].

Другими важным предиктором осложнений является АГ, которая является частым сопутствующим состоянием у пациентов с заболеваниями почек и распространена среди беременных с ХБП с частотой 27-40% [107]. Особо важную роль играет достижение адекватного контроля АД, и хотя международного консенсуса по целевым значениям АД во время беременности так и не достигнуто, ряд крупных исследований показал значимость достижения нормального давления у пациенток с АГ. Исследование CHIPS 2016 г, где сравнили исход беременности у пациенток с ХАГ и ГАГ (n=987) при жестком контроле ДАД (< 85 мм. рт. ст.), и менее жестком ДАД (<100 мм. рт. ст), показало, что более жесткий контроль ДАД

связан с улучшением исходов беременности и со снижением частоты тяжелой материнской гипертензии (28% по сравнению с 41% в отсутствие такового) [85], которая напрямую связана с такими осложнениями как ПЭ, геморрагический инсульт, отслойка плаценты, диссекция аорты [85, 154]. Долгое время лечение умеренной АГ во время беременности вызывало опасения из-за потенциальной возможности снижения маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, задержки роста плода. Новое исследование по изучению безопасности терапии нетяжелой АГ у пациенток с ХАГ (n=2408) показало, что её лечение с достижением значений АД менее 140/90 мм.рт.ст. не только не имело неблагоприятного влияния на вес плода, но и было ассоциировано с лучшим акушерским исходом: снижением риска преждевременных родов и развития ПЭ в сравнении с женщинами, имеющими тяжёлую АГ (АД >160/105 мм. рт. ст.) [139], а целевыми значениями АД предположительно предлагается считать 110-140/70-85 мм. рт. ст. [29]. Однако следует отметить, что в представленных работах не указано количество включённых в исследование женщин с ХБП, и точное целевое АД остаётся неопределённым.

В уже упомянутом исследовании Kate Wiles et al. у женщин с трудно контролируемым АД во время беременности АГ выступила сильнейшим предиктором ранних преждевременных родов (до 34 недели гестации), риск которых удваивался у пациенток с отсутствующим физиологическим ответом почек на беременность [155]. Это подчёркивает пользу оценки физиологического ответа почек на беременность не только в отношении почечного резерва и почечного прогноза в целом, но и для оценки риска акушерских осложнений. Это подтверждает и работа Демьяновой К.А. и соавт, выполненная на группе беременных с ХБП 3а-4 (n=32) и установившая достоверную связь между отсутствием физиологического ответа почек на беременность и частотой развития ПЭ (n=14 из 32) [1]. Однако в данном исследовании определение физиологического ответа

оценивалось не в процентном (снижение более чем 10% от догестационного), а абсолютном значении показателей СКр (снижение на 10 мкмоль/л), что, возможно, ограничивает интерпретацию, но позволяет оценить физиологический ответ при другом методе оценки.

Несмотря на высокие акушерские и почечные риски, современная медицина обеспечивает возможность благополучного завершения беременности у пациенток с ХБП с рождением живого жизнеспособного ребёнка в 98 % случаев [20, 107, 155].

1.5.3. Преэклампсия у пациенток с ХБП

Недавно опубликованный метаанализ 31 обсервационного исследования, включивший в себя 12524119 наблюдений с 1988 по 2021 гг. показал, что вероятность развития ПЭ у пациенток с ХБП в 8 раз выше, чем у женщин без ХБП, и остаётся в 3 раза выше после отказа от курения, снижения веса и корректировки сопутствующих заболеваний [135].

С нарастанием стадии ХБП увеличивается и частота присоединения ПЭ. В работе, проведённой в начале нашего века, показано, что при уровне СКр до беременности менее 125 мкмоль/л, ПЭ развивалась в 20% наблюдений, при 125-180 мкмоль/л – в 40%, при уровне более 180 мкмоль/л – в 60%, а у пациенток, получающих терапию гемодиализом, – в 75% [27].

Причины более частого возникновения ПЭ у женщин с ХБП до конца не ясны. Предполагается, что они могут быть обусловлены наличием общего патогенетического звена этих двух состояний – эндотелиальной дисфункции, свойственной как ПЭ, так и большинству нефрологических заболеваний. [99, 140].

ПЭ представляет собой прогрессирующий генерализованный эндотелиоз, и если у женщины на догестационном этапе имеются заболевания, при которых также отмечается нарушение функции эндотелия, такой стресс, как беременность, может стать достаточным триггером для развития ПЭ даже при отсутствии существенной ангиогенной

дисрегуляции. Иными словами, существующая эндотелиальная дисфункция, каково бы ни было её происхождение – АГ, ожирение, СД или ХБП – понижает ангиогенный порог, про котором может проявиться ПЭ [119]. По-видимому, у беременных женщин с ХБП гломерулярный эндотелиоз начинает формироваться уже на ранних сроках гестации и усугубляется по мере её прогрессирования, приводя в результате к развитию ПЭ. В исследовании Демьяновой К.А. и соавт. по анализу течения и исходов беременности у пациенток с продвинутыми стадиями ХБП у всех женщин, независимо от нозологического диагноза, по мере прогрессирования беременности имелось нарастание ПУ, что, вероятно, было обусловлено ишемией почки вследствие существующего эндотелиоза, который формирует почву для ПЭ, развившейся в данной когорте в 42% случаев [1].

Важной особенностью ПЭ у пациенток с ХБП является сложность её диагностики, поскольку она имеет сходную клиническую картину с течением нефрологического заболевания. Общий фенотип этих состояний в виде АГ, ПУ и нарушения азотвыделительной функции почек усложняет диагностику присоединившейся к ХБП ПЭ [28, 107]. Еще в 1996 г. когортное исследование беременных пациенток с ХБП показало, что стандартные диагностические критерии ПЭ не могли быть использованы у 75% (45 из 60) женщин с ХБП [120].

В то же время крайне важно разграничение этих состояний между собой, поскольку ПЭ является ключевым фактором, способствующим преждевременным родам, оперативному родоразрешению, материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. С другой стороны, ошибочный диагноз ПЭ может стать причиной беспричинных госпитализаций и ятрогенных преждевременных родов.

По данным авторов, ПЭ развивается у 20-75% пациенток с ХБП [9, 102, 106, 156, 157]. Такой разброс в частоте ПЭ обусловлен, по-видимому, сложностью диагностики ПЭ у данной категории пациенток и зависит от стадии ХБП и применяемых для диагностики ПЭ критериев. Повышение

АД или увеличение ПУ само по себе недостаточно для постановки диагноза «наложенная ПЭ». Но несмотря на попытки разграничить эти состояния, общепризнанные определенные критерии ПЭ для пациенток с АГ и/или ПУ по-прежнему отсутствуют, что вносит свой вклад в ограничение данных по этой проблеме [29].

Сегодня для женщин с уже имеющимися АГ и ПУ диагностика ПЭ основывается на выявлении признаков поражения других органов-мишеней: выявление тромбоцитопении, гемолиза, цитолиза, неврологических проявлений, нарушения или прогрессирования фето-плацентарной недостаточности, т.е. в состоянии, когда ПЭ приобретает характер «тяжёлой».

Однако в современной литературе не представлены описания возможных клинических фенотипов ПЭ у женщин с заболеваниями почек. Ввиду неприменимости классических критериев ПЭ современные работы сконцентрированы на выявление новых факторов риска ПЭ и изучение возможных маркеров ПЭ у этой группы пациенток. Так, продолжается изучение диагностической ценности определения ангиогенных факторов (PlGF, sFlt-1) и поиск других потенциальных диагностических маркеров для пациенток с ХБП разных стадий.

Сегодня известно, что применение ангиогенного коэффициента (sFlt-1/PlGF) позволяет отличить в общей популяции ПЭ от проявлений прогрессирующей ХБП во время беременности: уровень ангиогенного соотношения при ПЭ достоверно выше [122]. Кроме того, появляется все больше работ, указывающих, что исследование ангиогенного соотношения (sFlt-1/PlGF) может быть полезным для прогнозирования и диагностики ПЭ у пациенток с ХБП. Однако опубликованных работ по данной проблеме не очень много [122, 156].

Исследование Kate Bramham, где сравнили уровень PlGF между тремя группами пациенток (ХБП с АГ n = 44, ХБП без АГ n = 79, ПЭ общей когорты n=32), подтвердили роль PlGF ниже 5 центиля как маркера

необходимости родоразрешения в течение 14 дней [28]. Исследование Rolfo показало, что ангиогенное соотношение sFlt-1/PlGF более > 142.411 (со специфичностью 100%) связано с нарушением маточно-плацентарного кровотока и ранними преждевременными родами [123].

Несмотря на это, плацентарная модель ПЭ может неадекватно отражать патофизиологию наложенной ПЭ у женщин с ХБП. Постоянная связь между ХБП и ПЭ, в том числе повышение риска ПЭ с увеличением тяжести ХБП предполагает значительный вклад материнского фактора в патогенез присоединённой ПЭ. Таким образом, что вопросы особенностей как фенотипического, так и патофизиологического течения ПЭ пациенток с ХБП остаются по-прежнему актуальными.

1.6. Профилактика преэклампсии

Поскольку до сегодняшнего дня эффективная медикаментозная терапия ПЭ отсутствует, а единственным радикальным лечением остаётся родоразрешение [41], особое место отводится её профилактике. Ключевую роль в этом вопросе отводят препаратам, содержащим ацетилсалициловую кислоту (АСК), в первую очередь – аспирину, который доказал свою эффективность во многих крупных исследованиях. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании ASPRE показано снижение на 62% частоты преждевременной ПЭ у беременных женщин высокого риска, принимавших 150 мг аспирина, начиная с 11-14 нед. беременности, по сравнению с плацебо, без увеличения частоты нежелательных явлений [124]. Интересно, что при вторичном субанализе исследования выяснено, что у женщин с ХАГ снижения частоты ПЭ не наблюдалось [125]. Два метаанализа с изучением 60-ти и 16-ти исследований соответственно также показали эффективность приёма АСК-содержащих препаратов для профилактики ранней ПЭ, при условии начала терапии до 16 недель беременности и в дозе не менее 100 мг в сутки [47, 118]. Однако ни одна работа не называет количество женщин с ХБП,

включённых в исследование. Работы по изучению профилактического эффекта препаратов АСК для пациенток с ранее диагностированной ХБП крайне ограничены. Имеется лишь одно исследование, показавшее, что терапия низкими дозами АСК-препаратов может снизить риск тяжелой ПЭ у пациенток с ХБП 3-5 стадии, тогда как у пациенток ХБП 1-2 стадий, получающих АСК-препараты, не отмечено различий по частоте и тяжести ПЭ в сравнении с группой пациенток с ХБП 1-2 стадий, не получавших аспирин [149]. Таким образом, однозначные данные об эффективности АСК препаратов у женщин с ХБП отсутствуют.

Необходимо отметить, что поиски эффективных методов профилактики ПЭ в дополнение к аспирину продолжаются. Сегодня к показавшим свою эффективность методам относят умеренные аэробные физические нагрузки во время беременности [43], приём препаратов кальция [159], которые эффективны у пациенток с исходно низким потреблением кальция [48], и использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [91, 121, 165].

В настоящее время также активно исследуются эффективность применения и других медикаментозных препаратов: правастатина [77], метформина (в основном у пациенток с ожирением [30] и препаратов ингибиторов протонной помпы (эзомепразола) [141].

Однако самым исследованным и популярным на сегодняшний день по-прежнему остаются препараты АСК.

1.7. Центральное аортальное давление

Центральное давление в аорте – интегративный гемодинамический показатель, величина которого зависит от сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, жесткости артерий крупного и среднего калибра.

Известно, что изолированное повышение центрального АД при нормальном периферическом является самостоятельным прогностически

неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых событий [126, 148]. С повышением возраста, а также при состояниях, приводящих к утрате эластичных волокон (АГ, СД, ХБП, дислипидемия, атеросклероз и курение), градиент жесткости между центральными и периферическими артериями уменьшается (за счет снижения эластичности аорты). Авторами показано, что у пациентов с ХБП даже ранних стадий наблюдается повышенная артериальная ригидность, что способствует повышению ЦАД [4] и вместе с тем - сердечно-сосудистых рисков.

Данные по исследованию ЦАД и показателей сосудистой жесткости среди беременных ограничены. С ранних сроков беременности сердечно-сосудистая система претерпевает различные изменения, которые играют большую роль в обеспечении адекватного плацентарного кровотока и успешном вынашивании беременности. Они включают в себя увеличение объема циркулирующей крови почти на 50%, увеличение сердечного выброса, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, а также следующее за ними снижение АД, которое достигает максимума ко второму триместру беременности и возвращается к догестационному уровню к моменту родов [40, 87, 92].

Известно, что ЦАД претерпевает ту же физиологическую динамику, свойственную и периферическому АД. Исследование Мика Fujime et al., изучавшее ЦАД и периферическое АД на протяжении I, II, III триместров беременности, показало, что ЦАД снижается в I триместре, достигая наименьшего значения в середине беременности, и к концу гестации вновь возвращается к догестационным значениям. Кроме того, исследование показало, что беременные женщины старше 35 лет имели большие показатели ЦАД (но не периферического АД) и индекса аугментации в сравнении с более молодыми пациентками, что не удивительно, поскольку с возрастом жесткость стенки аорты увеличивается [53].

Артериальная жёсткость определяет скорость пульсовой волны (*Pulse Wave Velocity, PWV*) и индекс аугментации (*Augmentation Index, Alx*). В

настоящее время нет сообщений о нормальных значениях скорости пульсовой волны у беременных женщин, в то время как у небеременных значение менее 10 м/с определяется как нормальное [23]. Показано, что скорость пульсовой волны уменьшается с первых недель беременности и достигает наименьшего значения во втором триместре, с достижением догестационных значений в течение третьего триместра [93].

В последнее время стала накапливаться литература по изучению центральной гемодинамики и ригидности артерий у женщин с гипертензивными расстройствами беременности. Артериальная функция значительно отличается в случаях ПЭ по сравнению с нормотензивным контролем у пациенток с тем же гестационным сроком [59]. Работа Amy O. Robb et al. (2009) выявила связь ПЭ с более сильным и длительным повышением артериальной жесткости [117]. Известно, что индекс аугментации и индекс прироста давления повышен у женщин с гестационной гипертензией и ПЭ, в особенности при ранней ПЭ [133]. А применение АГТ у женщин с ПЭ выраженнее снижает индекс аугментации и давление прироста, чем в случаях с гестационной гипертензией [61, 75, 143].

Отечественными авторами, в том числе, была показана возможность ЦАД прогнозировать развитие ПЭ. В 2014 году Чулков В.С. и соав. опубликовали данные проспективного наблюдательного исследования показателей ЦАД и показателей жесткости артерий у беременных женщин в разными формами АГ. Эти показатели исследовались у 200 беременных женщин с разными формами АГ и у 100 здоровых беременных на сроке 16-22 беременности. Исследование выявило значимый фактор для прогнозирования ПЭ у пациенток с артериальной гипертензией, определив его как среднесуточное систолическое ЦАД выше 115 мм рт.ст.. Также исследование показало, что у пациенток, развивших наложенную на ХАГ ПЭ, имелись наиболее высокие показатели ригидности артерий [117].

Таким образом, неинвазивная оценка показателей центрального (аортального) АД и ригидности артерий во время беременности позволяет оптимизировать прогнозирование осложнений, связанных с гипертензивными расстройствами беременности, в том числе, ПЭ. Оценка центрального АД и ригидности артерий у беременных женщин с ХБП, осложнившейся ПЭ не изучалось.

1.8. Заключение по обзору

Таким образом, накопленные к настоящему времени результаты исследований демонстрируют, что беременность у пациенток с ХБП сопряжена с повышенным риском развития акушерских осложнений, в первую очередь – ПЭ, и риском ухудшения функции почек. Ключевыми факторами, усиливающими эти риски, являются степень почечной дисфункции до беременности, наличие АГ и степень её контроля, ПУ свыше 1 г/сут. Некоторые исследования указывают на то, что снижение функционального почечного резерва, проявляющееся отсутствием физиологического ответа почек на беременность в I триместре, может являться дополнительным фактором риска развития осложнений беременности, хотя количество научных работ по этому вопросу ограничено. Несмотря на наличие исследований, освещающих исходы беременности у пациенток с ХБП, особенности клинических проявлений ПЭ в этой группе пациенток остаются недостаточно изученными. Доказанная эффективность профилактики ранней ПЭ с помощью препаратов АСК у женщин с высоким риском её развития недостаточно изучена для пациенток с ХБП, хотя и остаётся практически единственным методом профилактики ПЭ у женщин с соматической патологией. Таким образом, в настоящее время нет гарантированных методов профилактики ПЭ и единственным её «лечением» остаётся родоразрешение. Отсутствие специфических медикаментозных подходов к лечению ПЭ делает исследование новых прогностических факторов риска и методов

профилактики крайне важным. Перспективным направлением является изучение роли системы комплемента в развитии ПЭ, в частности, ПЭ с микроангиопатическими осложнениями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном наблюдательном исследовании проанализировано течение ПЭ у 70 беременных женщин, 27 из которых – с установленным до беременности диагнозом ХБП, наблюдавшихся в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы, начиная с ранних сроков гестации, и 43 пациентки общей популяции, которые до беременности не имели в анамнезе АГ, ХБП, СД (Рисунок 5).

Другие 14 женщин с ХБП, наблюдавшихся в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы ПЭ не развили, в связи с чем, не были включены в исследование.

Критерии включения:

- Беременные пациентки с ХБП любой стадии, наблюдающиеся амбулаторно или госпитализированные для планового или экстренного родоразрешения в родильный дом.
- Беременные пациентки без отягощенного соматического анамнеза (отсутствие в анамнезе АГ, СД, ХБП), госпитализированные для планового или экстренного родоразрешения в родильный дом.

Критериями невключения являлись:

- Пациентки с многоплодной беременностью
- Пациентки с активным онкологическим процессом
- Пациентки, чья беременность наступила с помощью методов ВРТ

2.1. Дизайн исследования

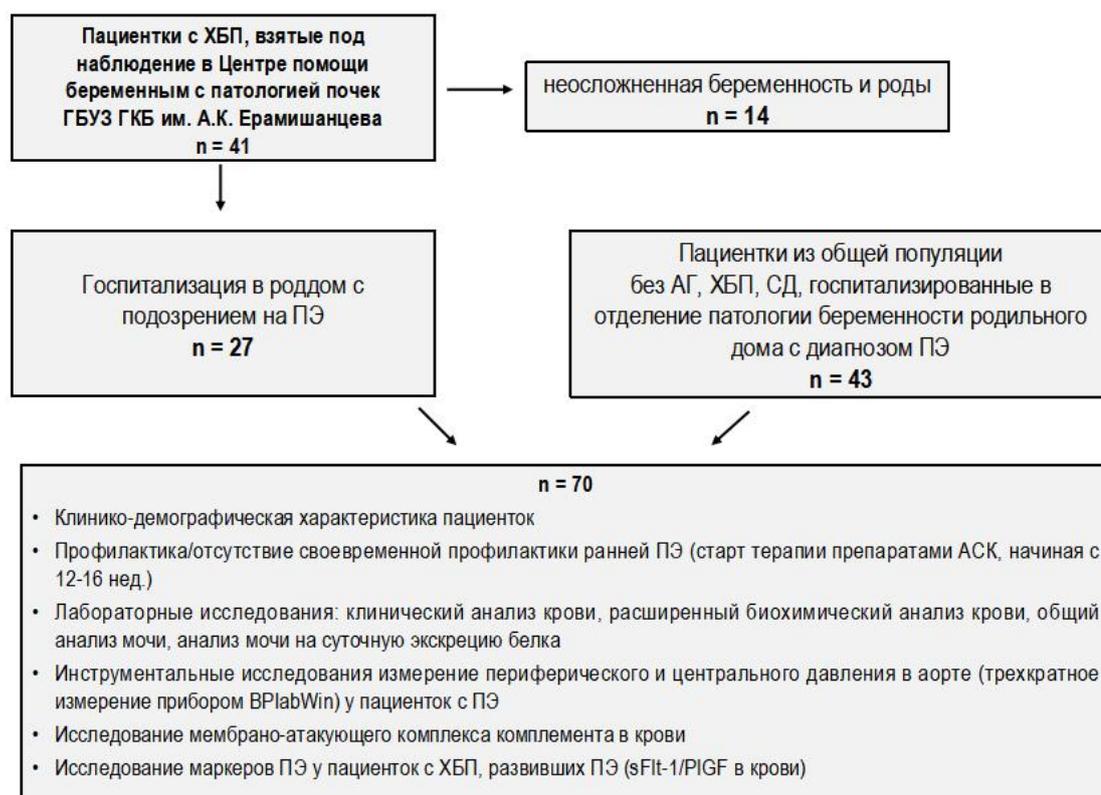


Рисунок 5 – Дизайн исследования

2.2. Обследование пациенток

- Клинико-демографическая характеристика пациентов (данные анамнеза пациента, возраст, сопутствующие заболевания, длительность течения ХБП).

- Лабораторные исследования (общий анализ крови, расширенный биохимический анализ крови (Na⁺, K⁺, АСТ, АЛТ, сывороточный креатинин (Скр), мочевины, мочевиная кислота, ЛДГ, гаптоглобин, общий белок, альбумин, общий анализ мочи, суточная протеинурия (СПУ)

- Инструментальные исследования (СМАД, центральное давление в аорте pbLab)

- Определение маркеров ангиогенеза в крови (sFit-1 и PlGF, sFit-1/PlGF)

- Определение мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в крови

В зависимости от сроков развития ПЭ пациентки были разделены на подгруппы: с ранней (развившейся до 34 недели) и «своевременной» ПЭ (развившейся после 34 недели).

В зависимости от степени АГ, ПУ или признаков присоединения органной дисфункции выделяли ПЭ умеренную и тяжёлую.

Критерием АГ у беременных считали повышение САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм. рт. ст, измеренного как минимум дважды с интервалом не менее 4 часов. Тяжёлой АГ считалась при САД ≥ 160 мм. рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм. рт. ст.

ПУ определяли как выявление белка $\geq 0,3$ г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом 6 час. или $\geq 0,3$ г/сут.

Умеренной ПЭ считали ПЭ, протекающую с умеренной АГ (при САД 140- 159 и/или ДАД 90 -109 мм рт.ст,) в сочетании с ПУ $\geq 0,3$ г/сут.

Диагноз тяжёлой ПЭ устанавливался при выявлении АГ в сочетании с признаком/признаками поражения органов-мишеней: (почек: олигурия, ОПП, нефротический синдром); печени: АЛТ или АСТ > 40 МЕ/л с болями или без них в эпигастральной области/правом квадранте живота; нервной системы: головные боли, нарушение зрения, эклампсия, угнетение сознания, инсульт; гематологические осложнения: тромбоцитопения менее 150 тыс/мкл., гемолитическая анемия; развитие HELLP-синдрома; НМПК, ЗРП, антенатальная гибель плода). При значениях АД более 160/110 мм рт.ст – ПЭ также интерпретировалась как тяжёлая.

Поскольку критерии ПЭ для пациенток с ХБП не разработаны, признаками присоединения ПЭ в этом случае считали: потерю контроля над артериальным давлением с потребностью усиления антигипертензивной терапии (АГТ) у пациенток, имевших АГ; удвоение ПУ у пациенток с ранее имевшейся ПУ; присоединение признаков поражения органов-мишеней.

Центральное давление в аорте измерялось путем трехкратного измерения валидированным оксисометрическим методом на приборе VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Значения АД в аорте (САД, ДАД, ПД), индекс аугментации, в том числе нормализованный к ЧСС 75 уд./мин, время возврата отраженной волны (ВРОВ), амплификация периферического ПД рассчитывались автоматически.

Ориентировочные значения центрального АД определялись как:

Оптимальное: $\text{цСАД} < 110$ мм.рт.ст.; $\text{цДАД} < 80$ мм.рт.ст.;
Предгипертония: $\text{цСАД} 110-129$ мм.рт.ст.; $\text{цДАД} 80-89$ мм.рт.ст.;
Гипертония $\text{цСАД} > 130$ мм.рт.ст.; $\text{цДАД} > 90$ мм.рт.ст [60].

Стадии ХБП градировали в соответствии с критериями KDIGO 2012 года и у пациенток с заболеваниями почек устанавливали на основании значений СКр и показателей расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) до беременности, приведённых в медицинской документации, если таковые имелись.

Функцию почек во время беременности оценивали по уровню СКр и его динамике. У пациенток с ХБП и известным догестационным значением СКр оценивали физиологический ответ почек на беременность, который определяли как снижение СКр в первом триместре беременности $\geq 10\%$ в сравнении с его показателем до зачатия, если таковой известен.

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали при внезапном повышении СКр ≥ 90 мкмоль/л., или темпе диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч / анурии, или необходимости диализа. У пациенток, до зачатия имеющих нарушение функции почек, диагноз ОПП устанавливали на основании повышения уровня СКр на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза и более в течение 7 дней по сравнению с исходными данными и/или при снижении объёма выделяемой мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов.

Синдром тромботической микроангиопатии (ТМА) диагностировали в случае выявления у пациентки Кумбс-негативной гемолитической анемии

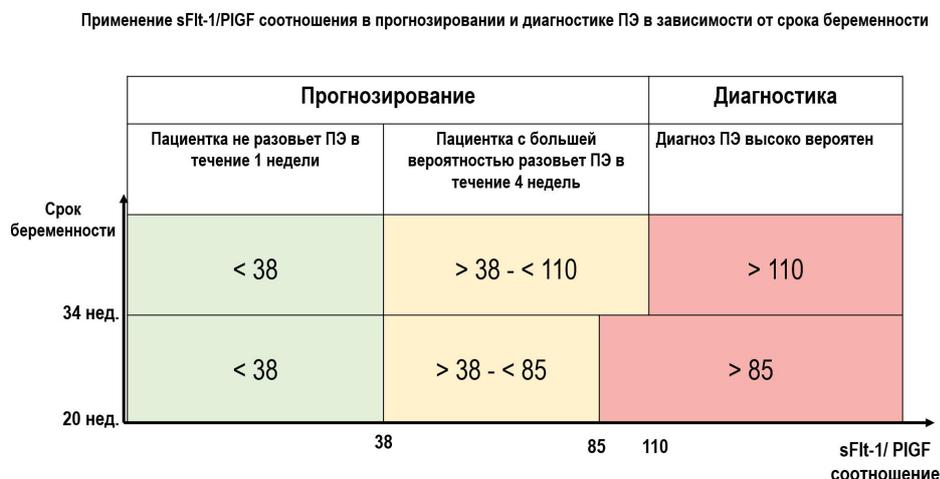
в сочетании с тромбоцитопенией и признаками поражения органов-мишеней. У пациенток с выявленной триадой ТМА исследовали уровень ЛДГ и гаптоглобина в крови. Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при госпитализации беременной женщины в роддом либо с подозрением на ПЭ, либо для проведения планового или экстренного родоразрешения.

2.3. Специальные методы исследования

Уровень МАК сыворотки крови исследован у 17 пациенток с ХБП и у 27 женщин из общей популяции. Забор крови для исследования МАК осуществлялся при госпитализации пациентки до момента родоразрешения или в первые сутки после родов в вакуумную пробирку с ЭДТА. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин. в течение 15 минут. Полученную плазму помещали в микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф», замораживали и хранили при температуре -80°C до проведения исследования. Содержание растворимого МАК определяли методом иммуноферментного анализа (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, НК328-01) в соответствии с протоколом производителя. Референсные значения определялись как 0-2000 мкЕд/мл. Исследование выполнялось при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований № 0088-2024-0009.

У 12 пациенток с ХБП в качестве дополнительного лабораторного маркера ПЭ исследовали уровни ангиогенного плацентарного фактора роста (Placental grow factor – PlGF), антиангиогенного фактора (растворимая fms- подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1) и их соотношение sFlt-1/PlGF. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с данными, указанными в Таблица 2.

Таблица 2 – Применение sFlt-1/PlGF соотношения в прогнозировании и диагностике ПЭ в зависимости от срока беременности.



Адаптировано с сайта <https://www.lalpathlabs.com/blog/pre-eclampsia/>

2.4. Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 21. При описании количественных данных использовались следующие расчётные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили Me [25; 75%] либо среднее арифметическое и стандартное отклонение в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность средних оценивали методом непараметрической статистики Манна-Уитни или с помощью Т-теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий согласия Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Значимыми считали корреляции с $p < 0,05$. Переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в регрессионный анализ, где при

помощи логистической или линейной регрессии определялось ОШ и 95 % ДИ.

2.5. Ограничения исследования

Ограниченный объем выборки ввиду малой частоты беременностей у женщин с ХБП, связанной, в том числе, с ограничениями, накладываемыми приказом МЗ РФ №736 от 03.12.2007. о противопоказаниях к беременности для пациенток с заболеваниями почек.

Сложность проведения суточных исследований: суточного мониторинга АД и сбора суточной мочи для оценки суточной экскреции белка у всех пациенток из-за развития ургентного состояния у некоторых из них, требующего пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также экстренного родоразрешения.

Сравнение беременных пациенток с ХБП с беременными в общей популяции затруднено отсутствием данных о течении беременности у женщин в последней группе и отсутствием обязательного своевременного исследования у них маркеров ПЭ, обусловленным трудностями логистики по рутинному исследованию ангиогенных факторов (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) у беременных женщин.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», выписка № 29 от 20.06.2024.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика обследованных групп

Из наблюдавшихся в период выполнения исследования в Центре помощи беременным с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева 41 пациентки с ХБП у 27 (65%) развилась ПЭ.

Медиана возраста в обеих группах беременных не различалась, составляя 32 [28-35] года для пациенток с ХБП и 32 [25-36] года для пациенток общей популяции ($p = 0,650$). Средний возраст женщин, у которых данная беременность была первой, составил 28 лет в обеих группах. У всех пациенток беременность наступила самостоятельно (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика обследованных пациенток с ПЭ

Показатель	ХБП n=27	Общая популяция n=43	p
Возраст, годы, (Me [IQR])	32 [28-35]	32 [25-36]	0,650
Возраст первобеременной, годы, (Me [IQR])	28 [26-33]	28 [22-34]	0,545
Первая беременность, n (%)	13 (48,1)	21 (48,8)	0,584
Отягощенный акушерский анамнез, n (%)	6 (22,2)	8 (18,6)	0,713
Ожирение (ИМТ >30), n (%)	2 (7,4)	10 (23,3)	0,087
Профилактика ПЭ (старт терапии препаратами АСК) с 12-16 нед.), n (%)	21 (77,8)	8 (18,6)	0,000
Терапия НМГ во время беременности, n (%)	13 (48,1)	0	0,000
ХАГ до беременности, n (%)	15 (55,6)	0	0,000
Гестационная АГ, n (%)	5 (18,5)	22 (51,1)	0,205
АГ впервые при ПЭ, n (%)	4 (14,8)	19 (44,1)	0,389

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НМГ - низкомолекулярные гепарины; ХАГ – хроническая артериальная гипертензия; АГ – артериальная гипертензия

3.1.1. Характеристика пациенток с ХБП

Из группы пациенток с ХБП половину 14 (52%) наблюдаемых составили пациентки с ХБП 1 стадии, а ведущей причиной ХБП явился хронический гломерулонефрит (ХГН) (Таблица 4). Единственной пациентке с ХБП 4 стадии, ввиду высоких показателей уровня мочевины, превышающем допустимые при беременности (17 ммоль/л), во избежание фетотоксичного воздействия мочевины, на сроке 16 недель была начата заместительная почечная терапия гемодиализом. Пациентка с ХБП 5 стадии получала лечение программным гемодиализом в течение нескольких лет до наступления беременности.

У 21 из 27 (78%) женщин с ХБП до вступления в беременность или в I триместре беременности имелись АГ и/или ПУ и/или нарушение функции почек (СКр более 90 мкмоль/л) либо сочетание этих факторов (Рисунок 6). Таким образом, у 78 % пациенток еще до наступления беременности присутствовали один или несколько критерияльных признаков ПЭ.

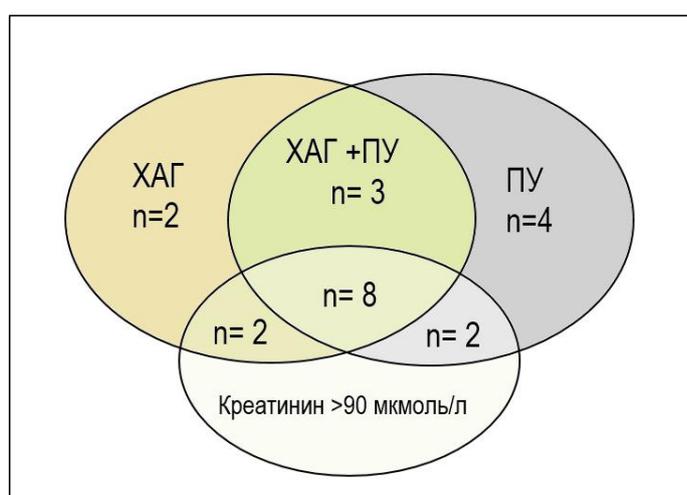


Рисунок 6 – Наличие АГ и/или ПУ и/или нарушения функции почек (СКр >90 мкмоль/л) у пациенток с ХБП

Таблица 4 – Причины и стадия ХБП у беременных женщин с ПЭ

		Стадия ХБП, n					Итого n(%)	
		ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3А	ХБП 3Б	ХБП 4		ХБП 5 (ГД)
Скр	мкмоль/л., M ± SD	61±27	85±10	114±38	156±54	268	763	-
рСКФ	(СКД-ЕРІ) мл/мин., M ± SD	111±32	79±13	53±12	38±14	25	5	-
Э Т И О Л О Г И Я , n	ХГН	9	0	2	0	0	0	11 (40,7)
	ХТИН	0	1	2	0	0	0	3 (11,1)
	ПБП	2	1	0	0	0	0	3 (11,1)
	Аномалия МВП	2	1	0	0	1	0	4 (14,8)
	ДН	0	0	2	1	0	0	3 (11,2)
	МКБ	1	0	0	0	0	0	1 (3,7)
	Неизвестной этиологии	0	0	0	1	0	1	2(7,4)
Итого, n (%)		14(51,8)	3(11,1)	6(22)	2(7,4)	1(3,7)	1(3,7)	27

Примечание: Скр – сывороточный креатинин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ; ХБП – хроническая болезнь почек; ХГН – хронический гломерулонефрит; ХТИН – хронический тубуло-интерстициальный нефрит; ПБП – поликистозная болезнь почек; Аномалия МВП – аномалия мочевыводящих путей; ДН – диабетическая нефропатия; МКБ – мочекаменная болезнь;

3.1.2. Профилактика ранней ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) у пациенток с ХБП

Большая часть пациенток (78%) с ХБП с 12-16 нед. беременности получали профилактику ранней ПЭ препаратами АСК, в половине случаев в сочетании с НМГ. Модель логистической регрессии показала, что приём препаратов АСК не был связан со сроком манифестации ПЭ (ОШ = - 1,3; 95% ДИ 0,36 - 1,7; $p = 0,158$). Корреляционный анализ не выявил значимой связи между сроком ПЭ и изолированным использованием препаратов НМГ ($r = -0,341$ $p = 0,095$) или комбинированной терапией НМГ и АСК ($r = -0,213$ $p = 0,306$).

3.1.3. Физиологический ответ почек на беременность у пациенток с ХБП

У 18 пациенток с известным догестационным значением Скр оценивали физиологический ответ почек на беременность. Его наличие констатировано только у 4 из них и было представлено снижением Скр на 11%, 16%, 24% и 47% соответственно, тогда как у 14 женщин физиологический ответ отсутствовал. Отмечена прямая корреляция между сроком развития ПЭ и степенью физиологического ответа почек на беременность ($r = 0,534$; $p = 0,018$), (ОШ = 0,096; 95% ДИ 0,03 - 0,189; $p = 0,044$) (Рисунок 7).

Дополнительный анализ физиологического ответа почек на беременность проведён у женщин, получавших до беременности нефропротективную терапию ингибиторами РААС и не получавших её. Установлено, что пациентки, получавшие до беременности нефропротективную терапию, имели более выраженное снижение Скр в I триместре, чем пациентки, не получавшие её (Рисунок 8). Выявлена значимая прямая связь между приёмом препаратов этой группы и выраженностью снижения Скр в I триместре ($r = 0,682$; $p = 0,001$).

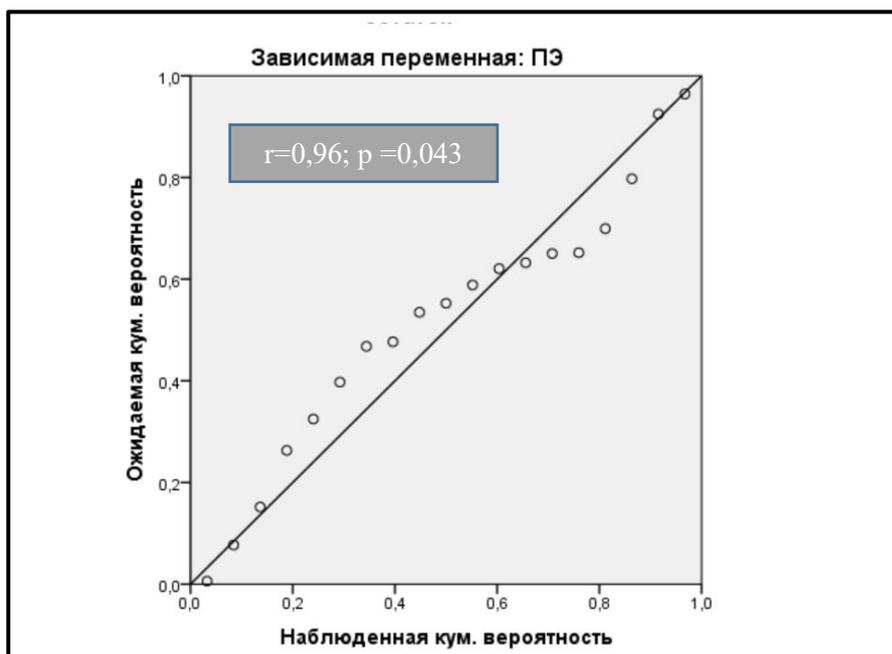


Рисунок 7 – Связь между степенью снижения Скр в I триместре и сроком ПЭ

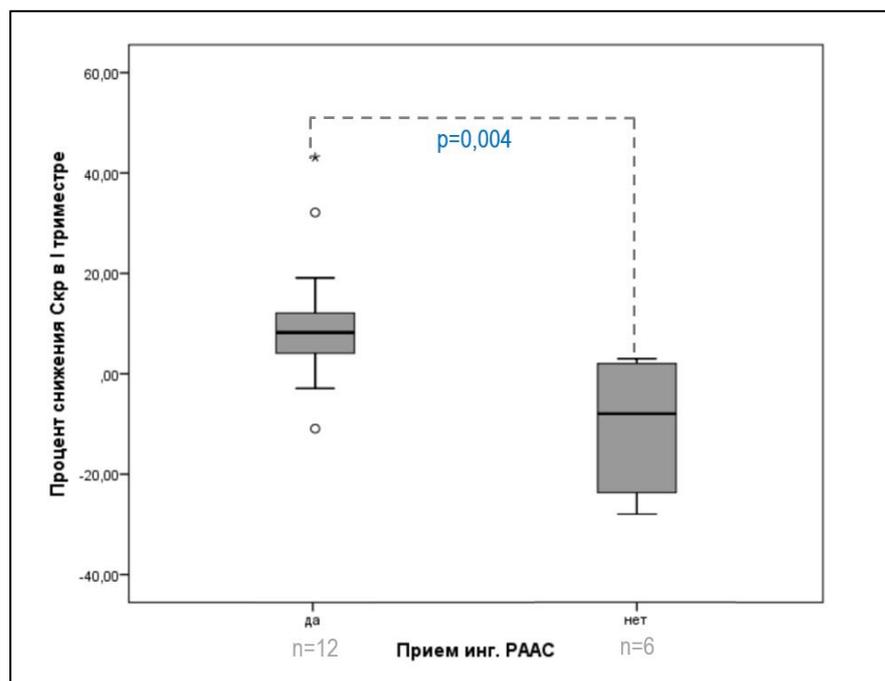


Рисунок 8 – Процент снижения креатинина сыворотки в I триместре у пациенток с ХБП, получавших и не получавших до зачатия нефропротективную терапию ингибиторами РААС

3.2. Характеристика пациенток общей популяции

«Общепопуляционную» группу составили 43 женщины без анамнеза АГ, СД и ХБП до беременности, развивших ПЭ. Отягощённый акушерский

анамнез в виде перенесённой ранее ПЭ имели 8 (18,6%) из 43 женщин, ввиду чего в данную беременность пациентки получали препараты АСК для профилактики повторной ПЭ.

У 10 (23,3%) женщин до беременности диагностировано ожирение, что имело тенденцию к более высокой частоте, чем в группе ХБП, в которой ожирение было лишь у двух пациенток (7,3%) ($p=0,087$). 9 из 10 пациенток из общей популяции, имевших ожирение, в процессе гестации развили ГАГ, причём последняя прямо коррелировала с наличием ожирения ($r=0,421$ $p=0,005$), (ОШ = 0,76; 95% ДИ 0,09 - 0,675; $p = 0,025$)

3.3. Характеристика сроков ПЭ и родов

В сравнении с пациентками общей популяции у пациенток с ХБП ПЭ развивалась на более раннем сроке: Ме 33 [31,4-36] нед. vs 36 [33-36,5] нед. ($p = 0,031$) (Таблица 5), а срок её манифестации обратно коррелировал со стадией ХБП ($r = - 0,483$; $p = 0,014$). Кроме того, у пациенток с ХБП ранняя ПЭ развивалась в полтора раза чаще: в 16 (59%) vs 15 (34%) случаев ($p = 0,046$), что нашло отражение в большей частоте досрочного родоразрешения (всего родов <37 недель): 18 (66,6%) vs 16 (37,1%) ($p = 0,016$) соответственно, из которых роды до 34 недели произошли у 11 (40,7%) пациенток с ХБП и у 6 (13,9%) пациенток общей популяции ($p = 0,013$). Частота проведения кесарева частота была статистически не различимой в обеих группах (Таблица 6).

Таблица 5 – Сроки манифестации ПЭ у обследованных пациенток

Показатель	ХБП n=27	Общая популяция n=43	p
Срок развития ПЭ, нед. (Ме [IQR])	33 [31,4 - 36]	36 [33-36,5]	0,031

Сроки ранней ПЭ (до 34 нед), нед. (Me [IQR])	32 [28,6 -33]	32,5 [31,2 – 33,1]	0,372
Сроки своевременной ПЭ (после 34 нед), нед (Me [IQR])	36 [35 - 37]	36,1 [36- 37]	0,647

Таблица 6 – Сроки и способ родоразрешения у обследованных пациенток

Показатель	ХБП n=27	Общая популяция n=43	p
Срок родоразрешения, нед (Me [IQR])	35, 2 [33-37,4]	37,1 [34,3 - 38]	0,037
Ранние преждевременные роды (р/р до 34 нед.), n (%)	11 (40,7)	6 (13,9)	0,013
Кесарево сечение, n (%)	22 (81,5)	29 (67,5)	0,199

Примечание: р/р - родоразрешение

Более ранняя манифестация ПЭ у пациенток ХБП была обусловлена, скорее всего, достаточно большим числом (всего 10) беременных женщин с продвинутыми её стадиями, у которых срок манифестации ПЭ в среднем был на 2,5 недели раньше, чем у пациенток с ранними стадиями ХБП: 33,6 [28-35] vs 36,2 [34,3-38] нед. соответственно с тенденцией к статистической значимости ($p=0,062$). При сравнении сроков манифестации ПЭ у пациенток с ХБП 1-2 стадий и группы общей популяции оказалось, что они были сопоставимыми: 35 нед. vs 36 нед. соответственно ($p = 0,388$).

У пациенток с ХБП, имевших сопутствующую ХАГ, отмечена тенденция к более раннему развитию ПЭ, чем её в отсутствии: Me 32,2 [28-

35] нед. у пациенток с ХАГ и 34 [33-36,2] нед. у пациенток без ХАГ ($p=0,100$). Наличие ХАГ имело обратную корреляцию со сроком родоразрешения ($r=-0,403$; $p=0,046$).

У пациенток общей популяции, имевших ГАГ, ПЭ манифестировала почти на 2 недели раньше, чем у пациенток без ГАГ, а Ме сроков развития ПЭ составила 34,2 [32,5-36,1] нед. vs 36 [34,5-37] нед. ($p = 0,050$) соответственно.

В группе ХБП преобладала тяжёлая ПЭ, диагностированная в 17 (63%) случаях против 10 (37%) случаев умеренной ПЭ. В общепопуляционной группе тяжёлая ПЭ развилась у 25 (58%) пациенток, умеренная – у 18 (42%).

Характеристика плода: Все роды закончились рождением живого ребёнка. Основные характеристики новорожденного в исследуемых группах не различались. У единственной пациентки (имевшей ХБП 4 ст. и получавшей протективный ГД), развившей раннюю тяжёлую ПЭ на сроке 27 недель и 4 дня, ребёнок умер в раннем неонатальном периоде (на 7 сутки после родов в связи с глубокой незрелостью плода) (Таблица 7).

Таблица 7 – Неонатальная характеристика младенцев у пациенток с ПЭ

Показатель	ХБП n=27	Общая популяция n=43	<i>p</i>
Масса плода при рождении, грамм (Ме [IQR])	2480 [1630-2800]	2520 [1925-3067]	0,257
Частота выявления ЗРП, n (%)	13 (48,1)	14 (32,5)	0,192
Частота пребывания в ОРИТ, n (%)	16 (59,2)	22 (51,1)	0,451
Смерть плода в ранний неонатальный период,	1 (3,7)	0 (0)	0,188

n (%)			
-------	--	--	--

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ЗРП – задержка роста плода

Анализ сроков родоразрешения, массы тела новорожденных и частоты их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациенток с ХБП показал, что женщины с продвинутыми стадиями ХБП чаще нуждались в проведении преждевременного родоразрешения, из-за чего, в связи с недоношенностью, дети, рождённые от матерей с поздними стадиями ХБП, чаще нуждались в пребывании в ОРИТ. При этом медиана массы тела новорожденных соответствовала центилям для соответствующего срока гестации (Таблица 8).

Таблица 8 – Неонатальная характеристика младенцев у пациенток с ХБП, развивших ПЭ

Показатель	ХБП (стадии 1-2) n = 17	ХБП (стадии 3А-5) n = 10	p
Срок родоразрешения, нед. (Me [IQR])	36,2 [31,4-38]	33,6 [28-35]	0,037
Масса плода при рождении, грамм (Me [IQR])	2670 [2230-3290]	1660 [852-2265]	0,008
Частота ранних преждевременных родов до 34 недели, n (%)	4 (23,5)	7 (70,0)	0,040
Частота выявления ЗРП, n (%)	6 (35,3)	7 (70,0)	0,240
Частота пребывания ребенка в ОРИТ, n (%)	7 (41,1)	9 (90,0)	0,040

Примечание: ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии;
ЗРП - задержка роста плода

3.4. Характеристика артериального давления

3.4.1. Характеристика АД у пациенток с ХБП

18 пациенткам с ХАГ и ГАГ (n=20) ПЭ потребовала усиления АГТ. У 4 пациенток АГ впервые была выявлена лишь в момент ПЭ, у них АГТ была назначена впервые. У трёх (11%) женщин ПЭ протекала атипично – на всем периоде наблюдения АД не превышало 140/90 мм.рт.ст. Эти пациентки имели ХБП 1 стадии: одна женщина с аномалией мочевыводящих путей (МВП) и две – с ХГН. Особенностью течения ПЭ во всех трёх случаях явилось раннее развитие ПЭ, диагноз которой был установлен на основании сочетания нарастающей ПУ и дисбаланса ангиогенного соотношения (sFlt1/PlGF, среднее значение составило $128 \pm 68,8$) и был подтверждён быстрой положительной динамикой клинико-лабораторных показателей после родов.

В качестве демонстрации приводим клиническое наблюдение течения ранней тяжёлой ПЭ, протекавшей без АГ, у пациентки с ХБП 1 стадии.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка 20 лет, без вредных привычек и отягощённого наследственного и акушерского анамнезов, со сроком беременности 31 неделя и 4 дня, госпитализирована в родильный дом в связи с выявленным на догоспитальном этапе нарушении маточно-плацентарного кровотока (НМПК) с развитием признаков ЗРП. В анамнезе у пациентки аномалия развития МВП (пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3 ст.,) потребовавшая в раннем детстве проведения оперативного вмешательства. Тем не менее в последствии развились гидронефроз левой почки и хронический пиелонефрит.

Догестационная функция почек соответствовала ХБП 1 стадии: Скр - 72 мкмоль/л (рСКФ СКД ЕРІ 104 мл/мин/1,73м²). До наступления

беременности и на всем протяжении беременности ПУ и АГ отсутствовали, однако не было и физиологического ответа почек на беременность.

Настоящая беременность – первая, самостоятельная. По данным I скрининга выявлен высокий риск развития ранней ПЭ, в связи с чем пациентка получала препараты АСК для профилактики последней. До 28 недели беременность протекала физиологично. На сроке 28 недель при плановом УЗ исследовании впервые выявлено НМПК 1 степени, при контрольном наблюдении – признаки ЗРП 1 степени, в связи с чем пациентка была направлена для обследования в роддом. При поступлении состояние средней тяжести, отёков нет. АД стойко нормальное: при клинических измерениях не более 120/80 мм.рт.ст., по данным СМАД среднесуточное АД составило 112/72 мм.рт.ст. Лабораторно в анализах мочи впервые выявлена ПУ 0,3 г/л., суточная ПУ составила 0,5 г/сут., явления гипопротеинемии отсутствовали (общий белок 69 г/л). В клиническом анализе крови обращала на себя внимание впервые выявленная тромбоцитопения до 110 тыс/мкл. Также обращало на себя внимание повышение уровня Скр до 92 мкмоль/л.

При динамическом наблюдении отмечено нарастание СПУ с 0,5 г/сут до 1,8 г/сут, усугубление тромбоцитопении до 94 тыс/мкл, ухудшение маточно-плацентарного кровотока до 2Б степени при сохраняющейся стойкой артериальной нормотензии. Исследование маркеров ПЭ показало снижение плацентарного фактора до PlGF – 76 пг/мл, с повышенными значениями антиангиогенного фактора sFlt-1 – 14077 пг/мл и формированием выраженного ангиогенного дисбаланса: соотношение sFlt-1/ PlGF составило 184,8. Таким образом, диагноз ранней тяжёлой ПЭ не вызывал сомнений даже при отсутствии АГ. Учитывая прогрессирующее клинико-лабораторное ухудшение, на сроке 33 недель пациентка была родоразрешена путём кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик массой 1588 грамм, ростом 44 см, Апгар 7-7. После родоразрешения отмечена быстрая положительная лабораторная динамика:

полный регресс ПУ, нормализация уровня Скр (при выписке 56 мкмоль/л) и тромбоцитов (201 тыс/мкл.) Таким образом, у пациентки имелась ранняя тяжелая ПЭ с развитием ОПП, НМПК 2Б ст, ЗРП, тромбоцитопении, хотя и протекавшая с нормальными значениями АД и невысокой ПУ.

У 3 женщин с продвинутыми стадиями ХБП – ХБП 3Б, ХБП 4 (ГД), ХБП5 (ГД) – ПЭ протекала с тяжелой АГ, которая сохранялась, несмотря на применение комбинированной АГТ. Во всех трех случаях ПЭ была ранней: 24 нед., 27 нед. и 27,4 нед. соответственно.

В качестве демонстрации ранней тяжелой ПЭ у пациентки с ХБП 4 стадии, получавшей во время беременности протективный ГД, представляем клиническое наблюдение:

Клиническое наблюдение 2

Пациентка 42 лет, без вредных привычек и отягощённого наследственного и акушерского анамнезов, со сроком беременности 26-27 недель, госпитализирована в родильный дом в связи с выявленной на догоспитальном этапе тяжелой АГ (повышение АД до 190/110 мм.рт.ст.) и жалобами на умеренные кровянистые выделения из половых путей.

Из анамнеза известно, что пациентка родилась недоношенной (7 месяцев, вес 2500 грамм), а в раннем детском возрасте диагностирована аномалия развития МВП: врождённая гипоплазия обеих почек. Нарушение азотовыделительной функции почек впервые выявлено в возрасте 10 лет (Скр 113-159 мкмоль/л). За год до наступления беременности ХБП соответствовала ХБП 4 стадии (Скр 268 мкмоль/л, рСКФ СКД EPI 17 мл/мин), имелась ПУ до 0,3 г/л и АГ 1 степени, которая контролировалась монокомпонентной АГТ. В 2023 году наступила первая незапланированная, но желанная беременность. Учитывая наличие абсолютных противопоказаний к пролонгированию беременности согласно приказу №736 МЗ РФ от 2007 года, пациентке предложено прерывание беременности, от которого она отказалась.

В I триместре беременности значения Скр не превышали 302,9 мкмоль/л, мочевины – 14 ммоль/л, АД нормальное без АГТ. С 12-й недели беременности с целью профилактики ПЭ был назначен кардиомагнил. С прогрессированием гестации отмечалось постепенное нарастание СКр и мочевины, которые к 16 неделе беременности достигли значений 393 мкмоль/л и 20 ммоль/л соответственно. С целью снижения фетотоксического эффекта мочевины, пациентке инициирована заместительная почечная терапия (ЗПТ) проективным ГД через перманентный венозный катетер (ПВК). Со стартом ГД отмечено появление умеренной АГ, в связи с чем к терапии была добавлена метилдопа 750 мг/сут., что позволило добиться контроля АД. При дальнейшем наблюдении у пациентки развилась анемия средней степени, потребовавшая назначения препаратов железа и ЭПО, и умеренная тромбоцитопения до 118 тыс/мкл. Состояние пациентки оставалось стабильным. На 25-26 неделе при контрольном УЗ исследовании впервые выявлено маловодие, НМПК 1 степени и признаки ЗРП. На сроке 26-27 нед., во время сеанса ГД у пациентки появились кровянистые выделения из половых путей, тогда же зарегистрировано повышение АД до 190/110 мм.рт.ст., в связи с чем пациентку экстренно госпитализировали в родильный дом. При поступлении в роддом, несмотря на применение магниальной терапии и нифедипина, сохранялась тяжелая АГ. Лабораторное исследование показало усугубление анемии до тяжелой со снижением Hb до 62 г/л. в отсутствие признаков гемолиза (ЛДГ 336 ед/л) и усугубление тромбоцитопении до 66-57 тыс/мкл. Биохимический анализ крови показал нормальные значения печеночных трансаминаз (АЛТ 17,6 ед/л, АСТ 19 ед/л), белковых показателей крови (ОБ 59 г/л, альбумин 27 г/л), азотемию прежнего уровня: Скр 264-314 мкмоль/л, мочевина 10,9 ммоль/л. В ОАМ – ПУ 0,3 г/л без изменения мочевого осадка. Повторное УЗ исследование плода выявило усугубление НМПК до 2 степени с появлением дикротических изменений в правой маточной артерии (ПМА),

ЗРП 1 ст, сохраняющееся маловодие. Клинико-лабораторные проявления были расценены как проявление ранней тяжёлой ПЭ, в связи с чем, на сроке 27-28 недель было проведено экстренное родоразрешение путём кесарева сечения. Родился мальчик весом 680 грамм, 36 см, который умер на 7 сутки после рождения. В послеродовом периоде сохранялась потребность в проведении ГД (Скр во вне диализные дни до 397-444 мкмоль/л, мочевины 10,9 - 14 ммоль/л), диурез был сохранен. Терапия нифедипином 40 мг/сут. позволила достичь артериальной нормотензии. Пациентка была выписана на 7 сутки после родов с рекомендациями по формированию АВФ. В течение следующего года пациентка продолжала получать ЗПТ ГД, что позволяло поддерживать уровень Скр на уровне догестационных значений, диурез не снижался. Позднее была предпринята попытка отмены ГД, оказавшейся успешной, поскольку в последующем функция почек оставалась на значениях СКФ, соответствующей ХБП 4 стадии.

3.4.2. Характеристика АД у пациенток общей популяции

До наступления беременности у пациенток этой группы отсутствовали данные о наличии АГ. Во время беременности ГАГ была выявлена у 22 (51,2%) женщин. Развитие ПЭ потребовало усиления АГТ всем этим пациенткам. Отмечена обратная корреляция между наличием ГАГ и сроком манифестации ПЭ ($r = - 0,306$; $p = 0,049$). У 19 (44,2%) женщин АГ была выявлена впервые в момент манифестации ПЭ. У двух пациенток, развивших HELLP-синдром с ОПП, на всем протяжении заболевания АД не превышало 120/80 мм.рт.ст.

Таким образом, в нашем исследовании у 11 (33%) женщин с ХБП и 9 (26%) женщин общей популяции отмечено несоответствие выраженности АГ тяжести течения ПЭ.

В качестве демонстрации ранней тяжёлой ПЭ, протекавшей без АГ у пациентки без отягощённого соматического и акушерского анамнезов, представляем клиническое наблюдение:

Клиническое описание № 3.

Пациентка 34 лет, без вредных привычек со сроком беременности 34 недели, госпитализирована в родильный дом в связи с выявленными на догоспитальном этапе ПУ 0,4 г/л, повышением печёночных трансаминаз (АСТ и АЛТ до 160 ед/л) и Скр до 173 мкмоль/л, впервые выявленной тромбоцитопенией до 102 тыс. Настоящая беременность – первая, на ранних сроках протекала с средне-тяжелым токсикозом. На протяжении беременности анализы крови и мочи были без значимых отклонений, повышения АД не отмечалось. Ухудшение состояния впервые - на сроке 33 недели, когда появились и стали нарастать отеки конечностей, при лабораторном обследовании впервые выявлено повышение печёночных трансаминаз, Скр, белок в моче, в связи с чем пациентка была госпитализирована в родильный дом на сроке 34 нед.

АД нормальное – 110-120/70 мм.рт.ст. Лабораторно: АСТ 177 ед/л, АЛТ 195 ед/л, креатинин 153 мкмоль/л, выявлены признаки гемолиза (ЛДГ 651 ед/л) в отсутствие анемии (Hb 121 г/л), умеренная тромбоцитопения до 131 тыс/мкл, в ОАМ – ПУ 0,5 г/л. Учитывая цитоллиз с признаками гемолиза, тромбоцитопеию, ОПП, диагностирована тяжёлая ПЭ, HELLP-синдром с развитием ОПП. Экстренно выполнено кесарево сечение, родилась живая девочка 1900 г, 47 см. После родоразрешения у пациентки развилась олигурия, отмечено нарастание уровня Скр до 185 мкмоль/л при наметившейся тенденции к снижению печёночных трансаминаз и нарастании признаков гемолиза (ЛДГ до 772 ед/л, гаптоглобин 0 г/л), усугубление тромбоцитопении до 118 тыс/мкл, увеличение ПУ до 1,4 г/л. Учитывая нарастающие признаки микроангиопатического гемолиза, нарастание Скр и усугубление тромбоцитопении, проводились трансфузии

свежезамороженной плазмы (СЗП), что позволило купировать лабораторные признаки ТМА и восстановить диурез. В течение 9 дней функция почек восстановилась (Скр 153-189-134-88-75 мкмоль/л). Пациентка выписана из стационара на 10 сутки после родоразрешения в удовлетворительном состоянии и с полной нормализацией лабораторных показателей.

3.4.3. Значения АД у пациенток с ПЭ

При анализе клинического АД при поступлении цифры АД в группах ХБП и общей популяции значимо не различались как при умеренной, так и при тяжёлой ПЭ (Таблица 9). Лучший ответ на АГТ имели пациентки с ХБП и умеренной ПЭ.

Таблица 9 – Показатели клинического АД у пациенток с ПЭ

		ХБП n=27		Общая популяция n=43		p
При поступлении						
Умеренная ПЭ	САД мм.рт.ст. (Me [IQR])	n=10	143 [133-157]	n=18	148 [140-154]	0,534
	ДАД мм.рт.ст. (Me [IQR])		99 [89-102]		93 [89-100]	0,239
Тяжелая ПЭ	САД мм.рт.ст. (Me [IQR])	n=17	160 [143-178]	n=25	161 [146-176]	0,905
	ДАД мм.рт.ст. (Me [IQR])		100 [87-107,5]		96 [90-104]	0,681
При антигипертензивной терапии						

Умеренная ПЭ	САД мм.рт.ст. (Me [IQR])	n=10	124 [118-130]	n=18	131 [127-144]	0,073
	ДАД мм.рт.ст. (Me [IQR])		82 [77- 89]		89 [81-94]	0,093
Тяжелая ПЭ	САД мм.рт.ст. (Me [IQR])	n=17	143 [130-170]	n=25	135 [127-147]	0,107
	ДАД мм.рт.ст. (Me [IQR])		90 [82-100]		91 [78-104]	0,804

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление;

По данным суточного мониторинга АД, проведённом перед родоразрешением или в раннем послеродовом периоде, пациентки с умеренной ПЭ как в группе ХБП, так и в группе общей популяции, имели целевые значения АД, тогда как у женщин с тяжёлой ПЭ диастолическое значение АД соответствовало пограничной диастолической АГ у пациенток с ХБП и мягкой или умеренной АГ у пациенток общей популяции при мягкой ночной АГ у пациенток обеих групп и пограничных значениях дневного и среднесуточного АД. Систо-диастолическая артериальная гипертония 1 степени была выявлена у 2 женщин в общей популяции, которые имели тяжёлую ПЭ (Таблица 10). Следует отметить, что СМАД проводился пациенткам при средне-тяжелом состоянии. Женщины, у которых при поступлении регистрировалась тяжёлая АГ в сочетании с признаками повреждения органов-мишеней были родоразрешены в экстренном порядке и пребывали в ОРИТ, в связи с чем, данные за суточные значения АД у таких пациенток малодоступны (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели суточного мониторирования АД у пациенток с ПЭ (на фоне проводимой АГТ)

		ХБП n=15		Общая популяция n=23		p
Умеренная ПЭ	срСАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])	n=6	124 [115-135]	n=10	119 [116-130]	0,687
	срДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		79 [75-83]		73 [69 – 81]	0,158
	дсрСАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		126 [118-131]		122[119-131]	0,960
	дсрДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		81 [75-85]		77[71-85]	0,725
	нсрСАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		118 [105-128]		115 [105-120]	0,513
	нсрДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		73 [68-79]		67 [58-75]	0,301
Тяжелая ПЭ	срСАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])	n=9	127 [114-139]	n=13	135 [113-139]	0,310
	срДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		82 [75-94]		87 [80-96]	0,258
	дсрСАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		128 [118-140]		137 [124-142]	0,218
	дсрДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		82 [77-93]		89 [81-94]	0,151
	нсрСАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		124 [107-143]		127 [117-136]	0,338
	нсрДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])		82 [72-97]		82 [74-94]	0,681

Примечание: срСАД – среднесуточное систолическое артериальное давление; срДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление; дсрСАД – среднее дневное систолическое артериальное давление; дсрДАД – среднее дневное диастолическое артериальное давление;

нсрСАД – среднее ночное систолическое артериальное давление; нсрДАД – среднее ночное диастолическое артериальное давление;

Анализ значений центрального АД не выявил статистически значимой разницы между группами пациенток с ХБП и без ХБП (Таблица 11). Показатели центрального аортального давления закономерно коррелировали с показателями периферического АД и в подгруппах не различались (Таблица 12). Изолированного повышения ЦАД, без изменений значений периферического АД, выявлено не было.

Таблица 11 – Показатели центральной гемодинамики у пациенток с ПЭ

	ХБП n=17	Общая популяция n=32	p
САД, мм.рт.ст. (Me [IQR])	131 [113-144]	131 [125-148]	0,303
ДАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])	85 [83-97]	89 [81-99]	0,737
ПАД, мм.рт.ст. (Me [IQR])	34 [30-54]	43 [37-50]	0,318
САДао, мм.рт.ст. (Me [IQR])	122 [105-133]	124 [116-137]	0,303
ДАДао, мм.рт.ст. (Me [IQR])	91 [85-96]	91 [83-102]	0,690
ПАДао, мм.рт.ст. (Me [IQR])	26 [20-32]	32 [26-36]	0,101
Alx %, (Me [IQR])	- 36 [-53 - -21]	- 21 [-53 - 0]	0,189

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САДао – систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте; Alx – индекс аугментации;

Таблица 12 – Сила и значимость корреляции между периферическим и центральным артериальным давлениями в подгруппах.

	ХБП (n=17)	Общая популяция (n=32)
САД и САДао	r = 0,922; p = 0,000	r = 0,959; p = 0,000
ДАД и ДАДао	r = 0,967; p = 0,000	r = 0,985; p = 0,000
ПАД и ПАДао	r = 0,964; p = 0,000	r = 0,943; p = 0,000

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; САДао – систолическое артериальное давление в аорте; ДАД – диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте;

Антигипертензивная терапия при ПЭ: Монотерапию АГ получали 7 пациенток с ХБП (n = 6 – метилдопа; n = 1 – нифедипин), и 20 пациенток общей популяции (n = 18 – метилдопа, n = 2 – нифедипин). Многокомпонентную АГТ получали 16 пациенток с ХБП (n = 9 допегит+нифедипин; n = 6 – допегит+нифедипин+метопролол; n = 1 – бисопролол+нифедипин), и 22 пациентки общей популяции (n = 14 метилдопа+ нифедипин; n=3 – метилдопа+ нифедипин+метопролол/бисопролол; n=5 – нифедипин+метопролол/бисопролол) (Таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика АД и объем АГТ

	ХБП n=27	Общая популяция n=43	p
	n (%)	n (%)	
ПЭ без АГ (>140/90 мм.рт.ст)	3 (11)	2 (4,65)	0,389
АГ впервые при ПЭ	4 (15)	19 (44)	0,389
Получение АГТ к моменту ПЭ	20 (74)	22 (51)	0,011
Усиление АГТ	18 (67)	22 (51)	0,468
Монокомпонентная АГТ	7 (26)	20 (46)	0,146
Многокомпонентная АГТ	16 (59)	22 (51)	0,644

Примечание: АГ - артериальная гипертония; ПЭ - преэклампси; АГТ - антигипертензивная терапия;

3.4. Характеристика поражения почек

3.5.1. Характеристика ПУ у пациенток с ХБП

ПУ до беременности или на ранних сроках беременности имелась у 17 (63%) женщин. В I триместре беременности у 10 пациенток ПУ превышала ≥ 1 г/сут. По мере развития беременности наблюдалось постепенное нарастание имеющейся ПУ, которая резко увеличилась в момент манифестации ПЭ (Рисунок 9).

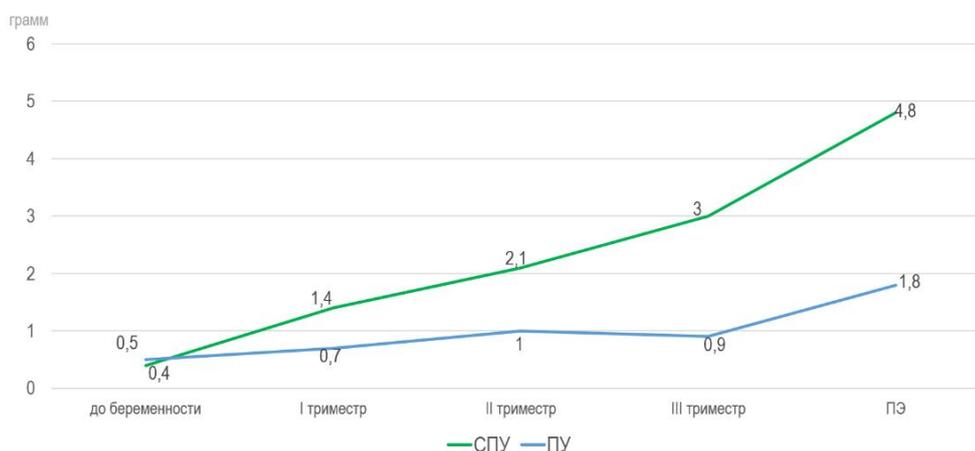


Рисунок 9 – Схема динамики средних значений ПУ во время беременности у пациенток с ХБП, имевших догестационную ПУ и/или ПУ в I триместре беременности (n=17)

У 10 (37%) женщин ПУ развилась *de novo* как проявление ПЭ. К моменту постановки диагноза ПЭ ПУ нефротического уровня (СПУ более 3 г/сут.) имелась у половины пациенток (n = 15, 56%), однако нефротический синдром (НС) сформировался лишь у 5 из них (Me [IQR]: альбумин 20 [17,8-23] г/л, общий белок 47 [40-59] г/л, ПУ 2,7 [2,1-3] г/л, СПУ 6,65 [2,7-13,8] г/сут.)

3.5.2. Характеристика ПУ у пациенток общей популяции

ПУ как проявление ПЭ была выявлена у 39 (91%) пациенток, у 11 (26%) из которых достигала нефротического уровня, хотя НС развился только у 2 их них (альбумин 21 и 25 г/л, общий белок 45 и 56 г/л). У 4 женщин ПУ отсутствовала, несмотря на развитие тяжёлой ПЭ, диагноз которой у 2-х пациенток был установлен на основании трудно контролируемой тяжёлой АГ в сочетании с нарушением НМПК и ЗРП, у других двух на основании развития HELLP-синдрома с ОПП. В последних случаях, помимо отсутствия ПУ, обращало на себя внимание несоответствие тяжести АГ течению ПЭ: у одной пациентки АГ отсутствовала, у другой – была умеренной и контролировалась приёмом низкой дозы допегита 750 мг/сут.

3.5.3. Значения ПУ у пациенток с ПЭ

В момент ПЭ у пациенток с ХБП отмечалась более выраженная ПУ и достоверно чаще развивалась ПУ нефротического уровня, чем у пациенток общей популяции ($p = 0,012$). У пациенток с ХБП величина СПУ при умеренной ПЭ значимо различалась, а при тяжёлой ПЭ – статистически незначимо превосходила таковую у пациенток общей популяции, приводя к формированию НС в 18,5% случаях против 4,7% в последней (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика ПУ у пациенток с ПЭ

		ХБП n=27	Общая популяция n=43	p
Умеренная ПЭ	ПУ г/л (Me [IQR])	1,0 [0,7 – 2,5]	0,3 [0,2 – 1]	0,104
	СПУ г/сут (Me [IQR])	2,6 [0,7 - 2,9]	0,7 [0,3 – 1,46]	0,023
Тяжелая ПЭ	ПУ г/л (Me [IQR])	2,1 [1,08 – 3,4]	1,9 [0,3 - 3]	0,750

	СПУ г/сут (Me [IQR])	3,1 [2,16 – 5,25]	1,5 [0,47 – 4,4]	0,187
ПУ > 3 г/сут	n (%)	15 (55,6)	11 (25,5)	0,012
Нефротический синдром	n (%)	5 (18,5)	2 (4,7)	0,060

3.5.4. Острое повреждение почек

Острое нарушение азотовыделительной функции почек (без признаков ТМА и HELLP-синдрома) наблюдалось с сопоставимой частотой в обеих группах (в группе ХБП у 8 (30%) пациенток, в группе общей популяции – у 6 (14%), ($p=0,138$). У пациенток общей популяции повышение Скр было незначимо большим при ОПП в рамках микроангиопатических осложнений ПЭ (при развитии HELLP-синдрома и синдрома ТМА), чем вне них: $M \pm SD$: 120 ± 36 мкмоль/л и 97 ± 7 мкмоль/л ($p = 0,443$) соответственно.

Анализ динамики средних показателей Скр во время беременности у пациенток с ХБП (без включения пациенток, получающих терапию ГД) установил, что у всех женщин с ХБП 3А и 3Б стадий имелось ухудшение функции почек (Рисунок 12, Рисунок 13), тогда как у пациенток с ранними стадиями ХБП средний показатель Скр оставался в пределах допустимых для беременности значений (Рисунок 10, Рисунок 11). ОПП развилось у 4 из 8 женщин с ХБП продвинутых стадий (без включения женщин, получающих ГД) и у 4 из 13 пациенток с ХБП 1 ст., которые на момент постановки диагноза ПЭ имели Скр > 90 мкмоль/л, что, в соответствии с критериями, было интерпретировано как ОПП у пациентки с ХБП и ранее сохранной азотвыделительной функцией почек.

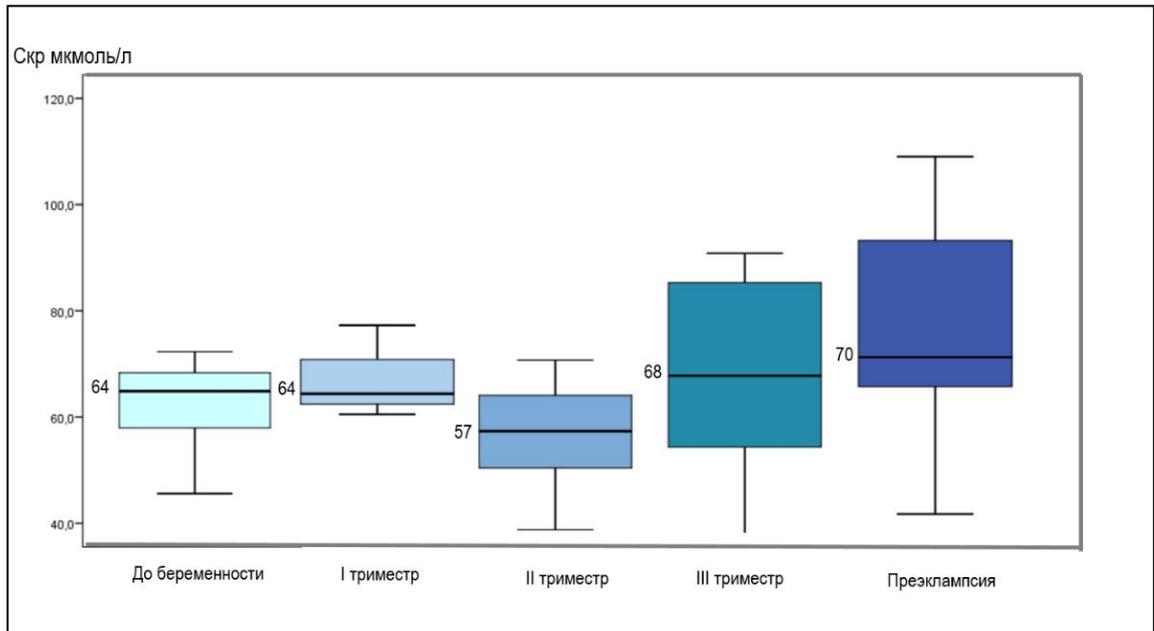


Рисунок 10 – Динамика Скр во время беременности у пациенток с ХБП 1 стадии

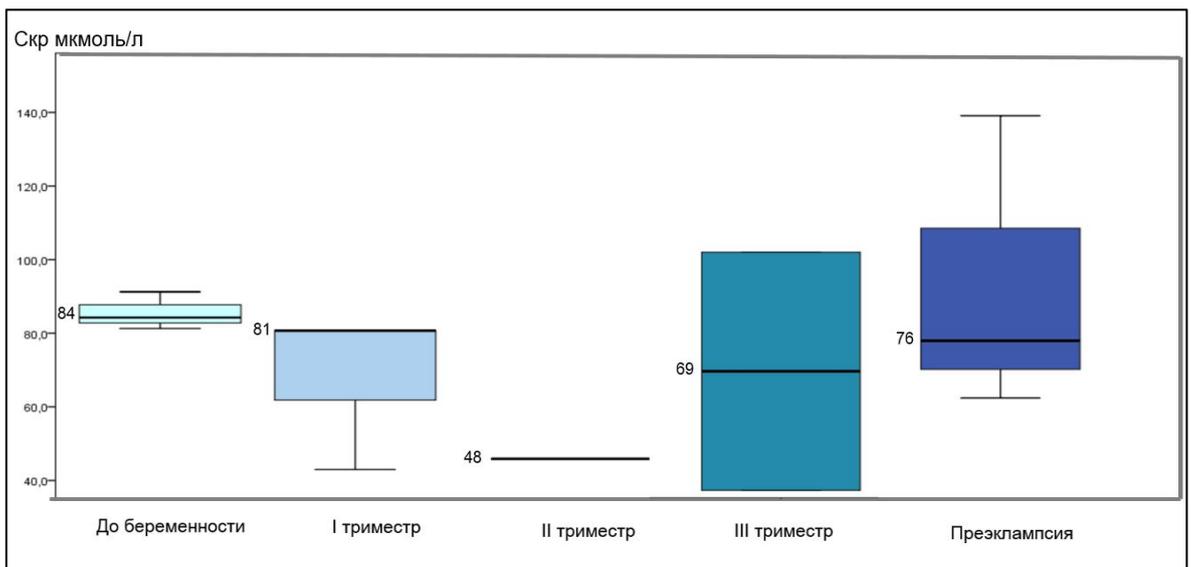


Рисунок 11 – Динамика Скр во время беременности у пациенток с ХБП 2 стадии

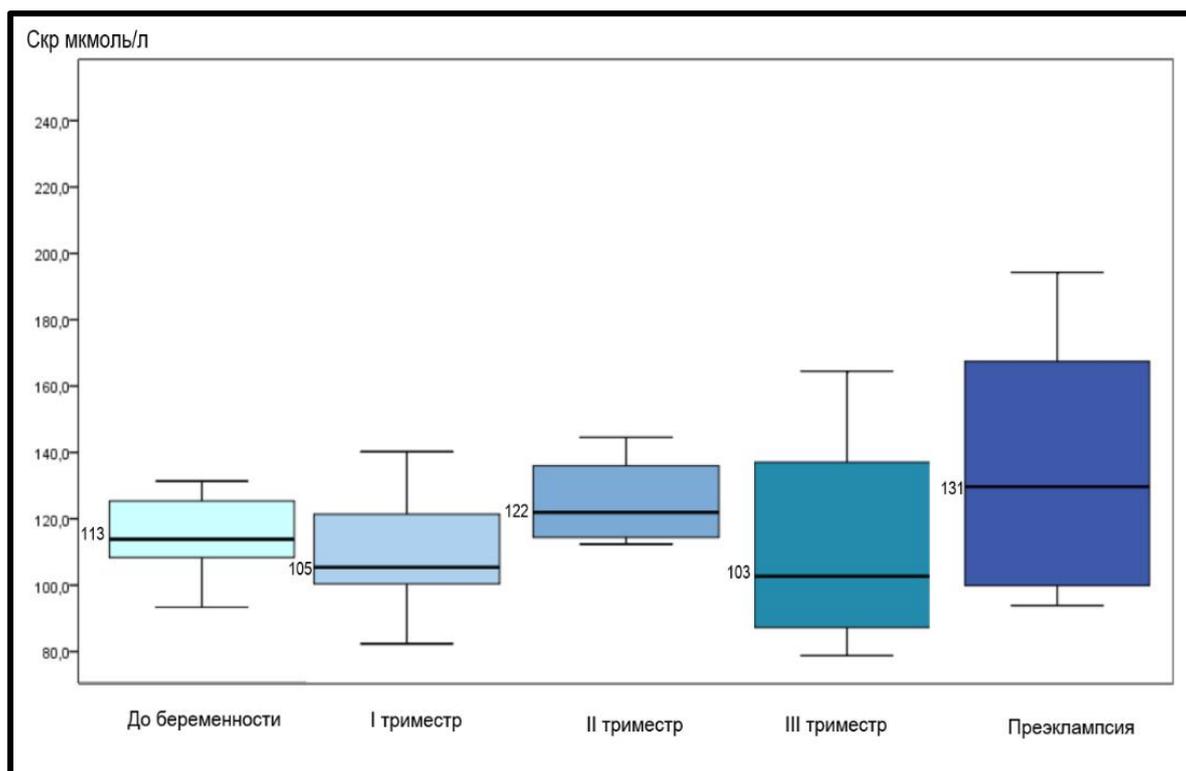


Рисунок 12 – Динамика Скр во время беременности у пациенток с ХБП 3А стадии

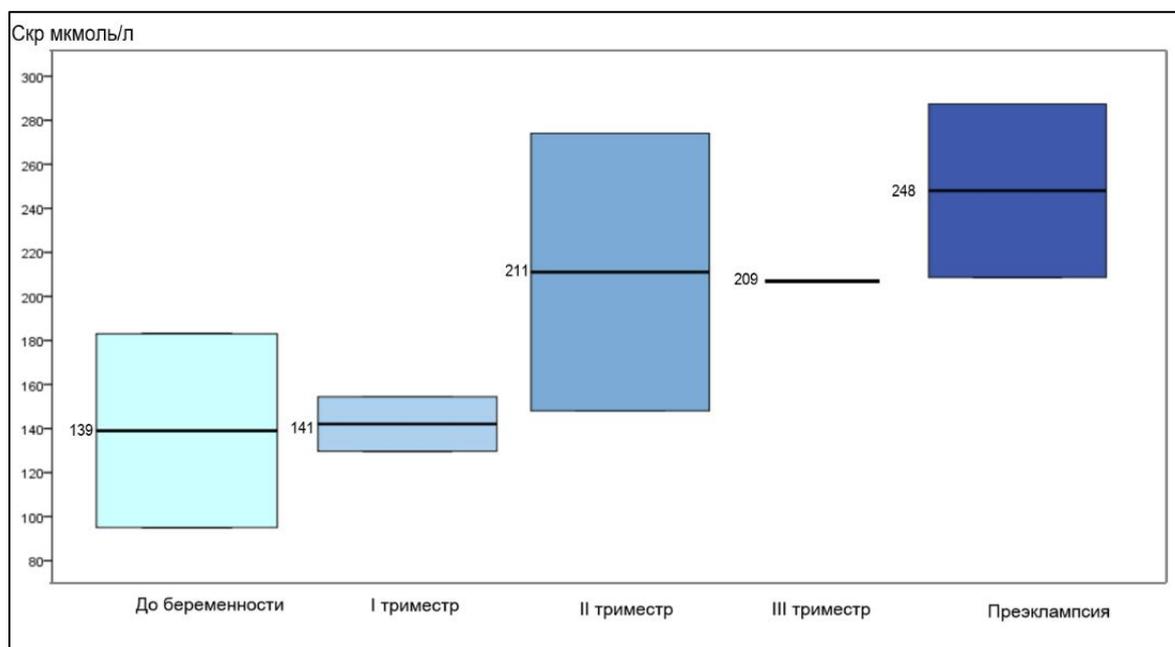


Рисунок 13– Динамика Скр во время беременности у пациенток с ХБП 3Б стадии

3.6. Микроангиопатические осложнения преэклампсии

Развитие ТМА-подобной ПЭ отмечено у 11 пациенток: у одной – из группы пациенток с ХБП и у 10 – из группы общей популяции. Клинико-лабораторные данные этих женщин представлены в Таблице 15.

Развитие микроангиопатических проявлений ПЭ у 10 пациенток из группы общей популяции было представлено: HELLP-синдромом у восьми женщин и у двух - изолированными гематологическими признаками ТМА. Четверым из этих пациенток в послеродовом периоде проводились сеансы плазмообмена, десятерым – трансфузии СЗП. В группе ХБП отмечен единственный случай HELLP-синдрома у пациентки с ХГН и ХБП 1 стадии.

У 2 (18%) женщин ПЭ была ранней, а у большей части $n = 9$ (82%) – своевременной.

Анализ паритета пациенток с микроангиопатическими осложнениями (включая пациенток обеих групп) показал, что у 6 (55%) из них данная беременность была первой.

У 3 женщин имелась ГАГ, у 6 женщин АГ стало первым проявлением ПЭ, у 2 женщин АГ отсутствовала на протяжении всего периода наблюдения. Ме АД при поступлении соответствовала умеренной АГ: САД 158 [140-164] мм.рт.ст. и ДАД 93 [85-101] мм.рт.ст., хотя у 5 пациенток имелась тяжёлая АГ.

ОПП развилось у 10 из 11 женщин: Ме Скр у пациенток с ОПП составила 105 [96-131] мкмоль/л, потребности в ЗПТ не было ни у одной пациентки (Таблица 15).

У двух женщин общей популяции, развивших ТМА, ПЭ осложнилась в одном случае – эклампсией, в другом – преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Подобные осложнения ПЭ у пациенток с ХБП отсутствовали.

	возраст	Срок ПЭ	АД мм.рт.ст.	Характер АГ	ПУ г/л	АЛ г/л	Скр мкмоль/л	АСТ ед/л	АЛТ ед/л	ЛДГ ед/л	Гептоглобин г/л	Нв г/л	PLT п*10х9	Примечание	Лечение
1	29	36,4	140/95	de novo	0	36	98	695	766	1190	0,1	112	42	HELLP	СЗП, ПО
2	29	37	158/90	de novo	3,5	30	93,9	367	739	1759	0,4	106	54	HELLP	СЗП, ПО
3	21	32,5	156/92	ГАГ без АГТ	3,84	32	100	82	86	516	0,1	91	52	Эклампсия, ТМА	СЗП, ПО
4	26	36,2	165/101	de novo	2,34	26,7	174	138	325	1741	0,1	65	26	HELLP	СЗП, ПО
5	35	33,1	164/93	ГАГ	0,3	24	115	1315	1096	559	0	71	165	Отслойка плаценты HELLP	СЗП
6	33	40,2	143/85	de novo	5,34	21	110	99	136	522	0,3	86	86	HELLP, HC	СЗП
7	39	37	182/105	ГАГ без АГТ	2,4	25	105	36	34	1032	-	96	101	ТМА, HC	СЗП
8	34	34	110/70	без АГ	1,43	28,5	153	155	144	772	0	86	107	HELLP	СЗП
9	32	37	105/62	без АГ	0	35	98	410	348	638	-	123	62	HELLP	-
10	25	36	160/97	de novo	3,0	35	64	232	240	618	,0	91	73	HELLP	СЗП
11 (ХБП)	25	37	160/100	de novo	3,2	23,3	93,3	228	240	540	-	110	130	HELLP HC	СЗП

Таблица 15 – Клинико-лабораторная характеристика пациенток с ПЭ, осложненной микроангиопатическими проявлениями

Примечание: ПЭ – преэклампсия, АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ПУ – протеинурия; АЛ – альбумин; Скр – сывороточный креатинин; Нв – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СЗП – свежезамороженная плазма; ПО – плазмообмен; НС – нефротический синдром; ГАГ – гестационная артериальная гипертензия; АГТ – антигипертензивная терапия

3.7. Другие системные проявления ПЭ

В группе ХБП чаще выявлялись изолированное повышение печеночных трансаминаз и изолированная тромбоцитопения. Признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) незначимо чаще выявлялись у пациенток с ХБП в 12 (44,5%) случаях vs 13 (30%) у пациенток общей популяции ($p=0,295$) (Рисунок 14).

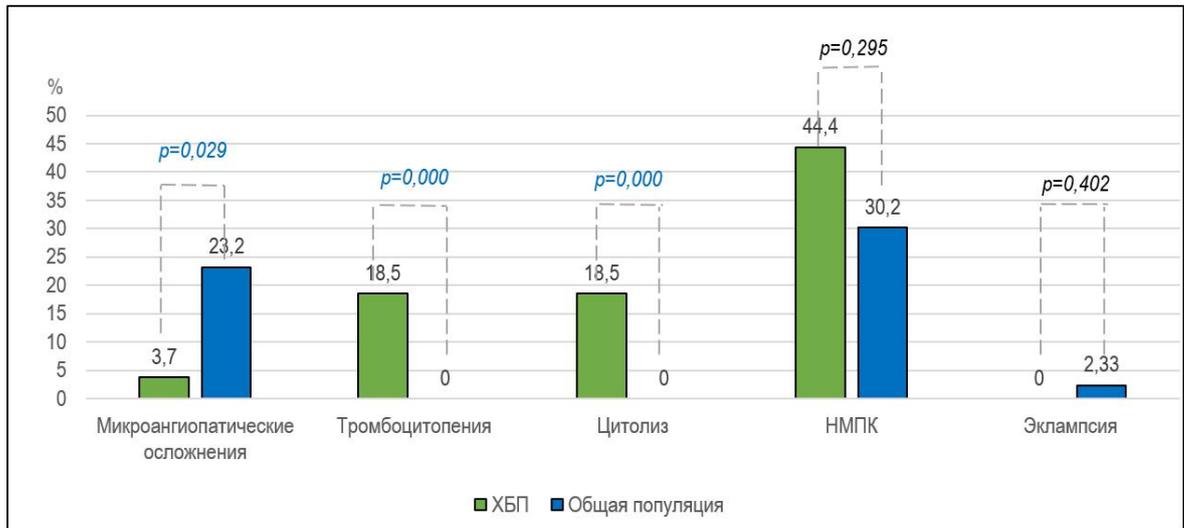


Рисунок 14 – Другие системные проявления ПЭ

3.8. Специальные методы исследования

3.8.1. Исследование маркеров ПЭ (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/ PlGF)

у пациенток с ХБП

Ангиогенное соотношение исследовано у 12 пациенток с ранней ПЭ: у 7 с ХБП 1-2 стадий и у 5 пациенток с ХБП 3-5 стадий (Таблица 16). Анализ ангиогенного соотношения (sFlt-1/ PlGF) показал, что у пациенток с ранними стадиями ХБП ангиогенный коэффициент был повышен в сравнении с референсными показателями для данных сроков беременности и в среднем составил 199 ± 58 . У пациенток с ХБП поздних стадий, при не вызывающем сомнений диагнозе ПЭ, ангиогенное соотношение определялось в референсных значениях, в среднем составляя 14 ± 6 .

Таблица 16 – Показатели sFlt1, PlGF, sFlt1/PlGF у пациенток с ХБП, развивших раннюю ПЭ

	n	sFlt1 пг/мл, (M ± SD)	PlGF пг/мл, (M ± SD)	sFlt1/PlGF (M ± SD)
Ранняя ПЭ+ХБП 1-2	7	11329±1886	105±30	199±58
Ранняя ПЭ + ХБП 3А-5	5	3885±926	428±223	14±6

3.8.2. Исследование уровня мембрано-атакующего комплекса

Уровень МАК оценён у 44 пациенток с ПЭ: у 17 пациенток с ХБП и у 27 женщин из общей популяции.

У пациенток обеих групп, вне зависимости от срока развития (Таблица 17), тяжести течения и наличия или отсутствия соматической патологии, уровень МАК был выше референсных показателей (норма: <2000). Значения МАК при любых вариантах ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции были сопоставимо повышенными и составили при умеренной ПЭ 3933 [2467-6537] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл ($p=0,692$), при тяжёлой 4139 [3874-4458] мкЕд/мл vs 4805 [3280-9594]

мкЕд/мл ($p=0,378$) соответственно (Рисунок 15). Повышенные значения МАК имели все женщины общепопуляционной группы, тогда как у двух женщин с ХБП 1 стадии (причиной которой явились аномалия мочевыводящих путей и поликистозная болезнь почек) с умеренной ПЭ значения МАК оставались в референсных пределах, приближаясь к их верхней границе.

Таблица 17 – Уровни мембрано-атакующего комплекса комплемента сыворотки крови у пациенток в группах с ранней и своевременной ПЭ

	ХБП (n=17)	Общая популяция (n=27)	p
Ранняя ПЭ, мкЕд/мл (Me [IQR])	4111 [3431-4854]	4805 [3521- 6927]	0,299
Своевременная ПЭ, мкЕд/мл, (Me [IQR])	3947 [2790-4314]	3212 [2813 -5345]	0,694

У пациенток с ХБП уровни МАК в подгруппах умеренной и тяжёлой ПЭ значимо не различались, составляя 3933 [2467-6537] мкЕд/мл при умеренном и 4139 [3874-4458] мкЕд/мл при тяжелом течении ($p=0,527$). В группе общей популяции отмечена тенденция к более высоким значениям МАК у пациенток с тяжёлой ПЭ: 4805 [3280-9594] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл, ($p=0,054$), что обусловлено, по-видимому, более частым развитием микроангиопатических осложнений ПЭ в этой группе (изолированная ТМА без признаков поражения печени ($n=1$) и HELLP-синдром ($n=5$)).

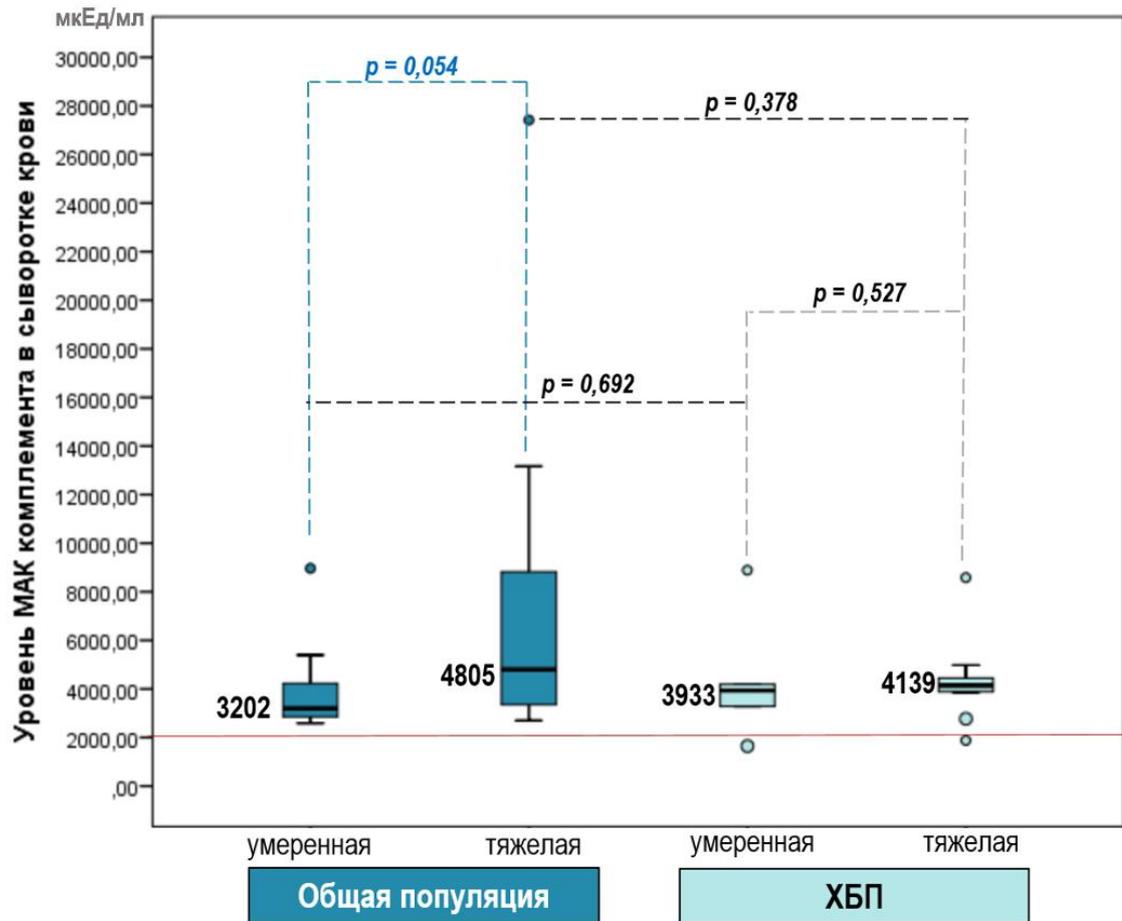


Рисунок 15 – Уровни мембрано-атакующего комплекса комплемента в сыворотке крови у пациенток в обеих группах с умеренной и тяжёлой ПЭ

Дополнительный анализ значений МАК у всех пациенток с ПЭ и признаками ТМА (n=7) и у пациенток без признаков ТМА (n=37) показал, что у пациенток с тяжёлой ПЭ, имеющих клинико-лабораторные проявления ТМА, уровень МАК был значимо большим, превосходя таковой у пациенток без признаков ТМА. Значения МАК составили 5345 [3487-13169] мкЕд/мл и 3933 [3057-4747] мкЕд/мл соответственно (p=0,048) (Рисунок 16). Отмечена тенденция к значимости корреляции между уровнями МАК и ЛДГ [$r = 0,299$, $p = 0,064$] и значимая корреляция между уровнями МАК и Скр [$r = 0,380$, $p = 0,011$] в момент ПЭ.

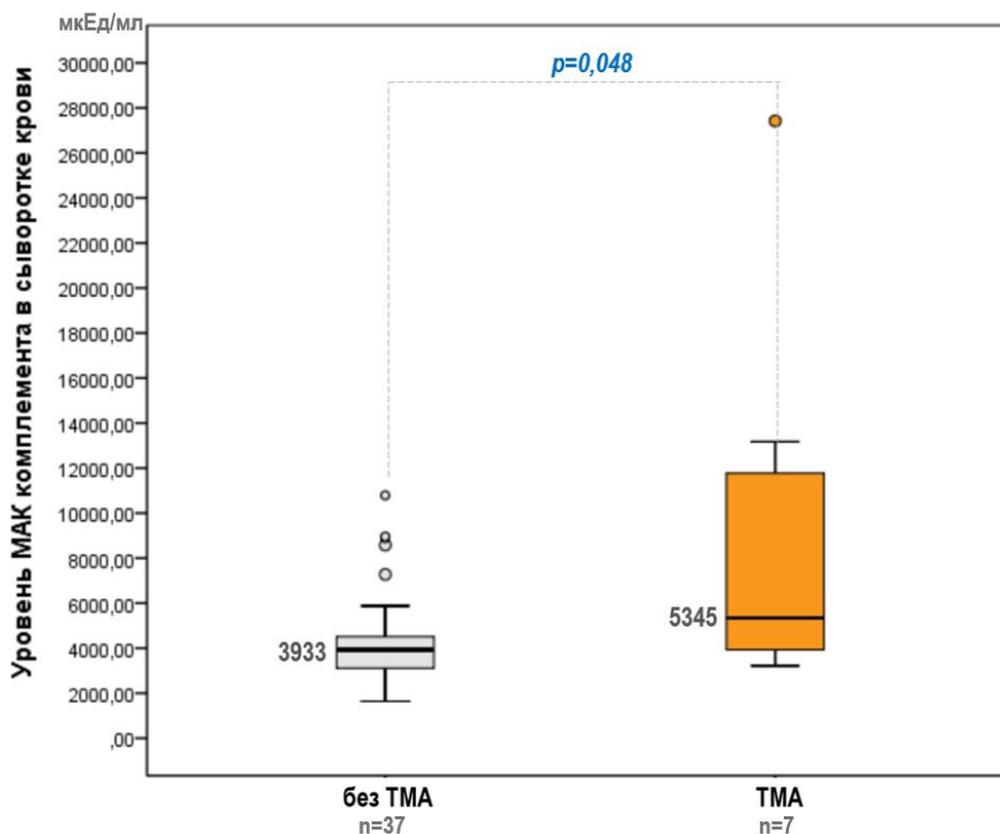


Рисунок 16 – Значения мембрано-атакующего комплекса у пациенток с тяжелой преэклампсией, имевших и не имевших клинико-лабораторные проявления ТМА

В качестве иллюстрации ТМА-подобной ПЭ приводим клиническое наблюдение пациентки с ранней ПЭ и уровнем МАК 13 169 мкЕд/мл.

Клиническое наблюдение №4

Пациентка 22 лет, без отягощённого соматического и акушерского анамнезов, со сроком беременности 32-33 недели поступила в экстренном порядке в родильный дом в связи с развитием серии судорожных приступов. Настоящая беременность – первая, самостоятельная, протекала без особенностей до 24 недели, когда впервые отмечено повышение АД до 130-140/90 мм.рт.ст. Рекомендованную врачом АГТ не принимала, АД в дальнейшем не контролировала. В начале 32 недели беременности – появление симметричных отёков нижних и верхних конечностей, которые пациентка связывала с длительным пребыванием на ногах, за медицинской

помощью не обращалась. На сроке 32 недели и 5 дней возникла серия тонических, затем клонических судорог, потеря сознания, зарегистрировано повышение АД до 180/110 мм рт ст. Диагностирована эклампсия, госпитализирована в роддом, где экстренно оперативно родоразрешена. Родился живой недоношенный мальчик (рост 42 см, вес 1570 грамм, Апгар 7-8). При обследовании выявлены признаки гемолитической анемии (гемоглобин 109 г/л, ЛДГ 516 ед/л (н: 0-247 ед/л), гаптоглобин 0,1 г/л (н: 0,4-2,4 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 52 тыс. по Фонио), признаки повреждения почек (Скр 100 мкмоль/л, в ОАМ: ПУ 3,84 г/л без изменения мочевого осадка), незначительный цитолиз (АЛТ 58 ед/л, АСТ 62 ед/л.) При КТ головного мозга данных за наличие органической патологии не получено. В связи с выявленными признаками ТМА проводилась плазмотерапия, выполнен сеанс плазообмена с замещением 2090 мл плазмы. В результате проводимого лечения отмечена быстрая значимая положительная динамика в виде нормализации числа тромбоцитов (тромбоциты 416 тыс), купирования признаков микроангиопатического гемолиза (гемоглобин 111 г/л, ЛДГ 201,5 МЕ/л), нормализации почечных показателей (Скр 61,6 мкмоль/л., в анализах мочи белок отсутствует). На фоне комбинированной АГТ достигнута нормотония (АД 120/80 мм.рт.ст). Пациентка выписана на 14 сутки в удовлетворительном состоянии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведённое нами исследование представляет собой первую попытку выявить и охарактеризовать особенности клинических проявлений ПЭ у пациенток с ХБП в сравнении с течением ПЭ у «общепопуляционных» пациенток.

Наше исследование подтверждает отмеченную в последнее время тенденцию к увеличению возраста первой беременности, что, естественно, приводит к «постарению» популяции беременных женщин в целом. Средний возраст матерей как с ХБП, так и без неё достигает 32 лет, а первородящих – 28 лет. Увеличение возраста матерей связано с ростом распространённости сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на течение и исходы беременности, что наблюдается и в нашем исследовании: несмотря на молодой возраст женщин, в основной группе треть пациенток уже имели продвинутую стадию ХБП (в ряде случаев с потребностью в ЗПТ), и в половине случаев – сопутствующую АГ, требующую медикаментозной коррекции. Кроме того, наше исследование отражает известную структуру этиологии ХБП среди молодых пациентов, наиболее частая причина которой – ХГН. Очевидно, гломерулонефрит будет преобладать и среди беременных, что и подтвердили результаты нашей работы: ранее диагностированный ХГН стал причиной ХБП у 11 (40,7%) из 27 наших пациенток.

Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота ожирения, составившая 23,3% среди беременных женщин из общей популяции. Интересно, что у 9 из 10 этих пациенток во время гестации развилась ГАГ, которая в исходе беременности оказалась связанной с более ранней манифестацией ПЭ в этой группе, подтвердив, таким образом данные других исследований о неблагоприятном влиянии ожирения на течение беременности [22, 129].

Современная политика государства по решению демографической проблемы в стране диктует необходимость повышения рождаемости, что должно достигаться, в том числе, максимальным сохранением беременностей, включая беременности высокого риска акушерских осложнений. Таким образом, можно ожидать увеличение количества женщин с ХБП, АГ, ожирением, которые вступят в беременность, что неизбежно приведёт к нарастанию частоты «наложенной» ПЭ.

Несмотря на актуальность проблемы по изучению «наложенной» ПЭ, её критерии и подходы к диагностике у пациенток с ХБП не разработаны, а описания клинических проявлений «наложенной» ПЭ у этой когорты пациенток отсутствуют.

В нашем исследовании отразился факт, выявленный в исследовании Roberts M et al. еще в 1996г, что у 75% пациенток с ХБП общепризнанные критерии не могут быть применены [120]. В первую очередь, это связано со сходством клинических проявлений ПЭ и прогрессирования ХБП или обострения гломерулярных болезней почек, являющихся самой частой причиной этого осложнения у молодых женщин. Так, в нашей работе 21 из 27 пациенток (78%) до беременности или на ранних сроках гестации имели один или более критериальных признаков, что, безусловно, влияло на сложность постановки диагноза ПЭ.

Частота ПЭ у пациенток с ХБП в нашем исследовании составила 65% (27 из 41 взятых под наблюдение пациенток с ХБП), что, в целом, согласуется с данными литературы [102, 107, 156, 157]. Результаты проведённого исследования свидетельствуют, что у пациенток с ХБП значительно чаще развивалась ранняя ПЭ ($p = 0,046$), опережающая по срокам манифестации ПЭ у пациенток общей популяции в среднем на 3 недели ($p = 0,031$). При этом более раннее развитие ПЭ в большей степени было обусловлено в основном пациентками с «продвинутой» ХБП, тогда как сроки манифестации ПЭ у женщин с ХБП 1-2 стадий были сопоставимы со сроками ПЭ в «общепопуляционной» группе ($p = 0,388$).

Кроме того, выявленная значимая обратная связь между сроком развития ПЭ и стадией ХБП ($r = - 0,483$; $p = 0,014$) подтверждает результаты предшествующих исследований, установивших, что у пациенток с поздними стадиями ХБП ПЭ развивается на более ранних сроках [27]. Это подтверждается и более высокой частотой преждевременных родов у пациенток с продвинутыми стадиями ХБП в сравнении с пациентками с ХБП ранних стадий.

Результаты нашего исследования, продемонстрировавшего роль АГ как отягощающего фактора для развития осложнений беременности как у пациенток с ХБП, так и в общей популяции, сопоставимы с результатами других работ, изучающих влияние ХБП и повышенного АД на исходы беременности [85, 154, 155]. Так, у пациенток с ГАГ в группе общей популяции сроки манифестации ПЭ были несколько более ранними, чем у пациенток без ГАГ ($p=0,050$). А анализ сроков развития ПЭ у пациенток с ХБП показал, что при наличии сопутствующей АГ ПЭ проявляется в среднем на две недели раньше, чем у пациенток с ХБП без АГ: 32,2 нед. vs 34 нед. ($p = 0,100$), хотя причина более ранней манифестации ПЭ у пациенток с ХБП остаётся по-прежнему неясной. В нашем исследовании АГ чаще встречалась у пациенток с более поздними стадиями ХБП (90% у пациенток с ХБП 3-5 vs 35% у пациенток с ХБП 1-2, $p = 0,014$). Возможно, у пациенток с сочетанием поздних стадий ХБП и АГ имеется более выраженное повреждение эндотелия, чем у пациенток с ранними стадиями ХБП и отсутствием АГ, что может приводить к более раннему развитию ПЭ. Однако это предположение нуждается в уточнении.

Проведённые исследования показали, что даже ранняя стадия ХБП является фактором риска осложнений беременности, включая ПЭ [8, 27, 36]. Полученные нами результаты подтверждают это: из 27 пациенток с ХБП и ПЭ у 17 была диагностирована ХБП 1-2 стадии, причём большинство из них имели первую стадию. Отметим, что у 7 из 9 (77,8%) пациенток с указанными стадиями ХБП и известными догестационными значениями

Скр физиологического ответа почек на беременность не отмечено, что могло способствовать развитию ПЭ у этих женщин. Кроме того, ранее было показано, что физиологический ответ не только возможен даже у пациенток с поздними стадиями ХБП (3-5 стадии), но и является фактором, снижающим риск преждевременных родов в этой группе беременных женщин [155]. В нашем исследовании выявлена корреляция между степенью физиологического ответа почек на беременность и сроком развития ПЭ ($r = 0,534$; $p = 0,018$). Можно предположить, что физиологический ответ отражает наличие функционального резерва почек, а его отсутствие, вероятно, является признаком снижения этого резерва даже на ранних стадиях ХБП. Косвенно это отражается в том, что у пациенток, получавших до беременности нефропротективную терапию блокаторами РААС, отмечено более выраженное снижение Скр в I триместре беременности, чем у пациенток, не получавших её ($p=0,004$). Это подтверждает важность проведения нефропротективной терапии у пациенток с ХБП даже в отсутствие АГ.

Анализ динамики Скр во время беременности у пациенток с ХБП показал, что у беременных с ранними стадиями ХБП функция почек в большинстве случаев оставалась стабильной на протяжении всего процесса гестации: в момент развития ПЭ средние значения СКФ практически не изменились по сравнению с таковыми в начале беременности. Однако у 4 из 13 женщин с ХБП 1 стадии Скр при развитии ПЭ превысил 90 мкмоль/л, что было расценено нами как ОПП. Интересно, что у этих пациенток отмечено также нарастание ПУ в динамике, хотя АД было повышено относительно умеренно: тяжёлой АГ не было ни у одной из этих пациенток. Эти данные позволяют предположить, что у пациенток со стадиями ХБП 1 и 2 значения Скр, превышающие, пусть и незначительно, допустимый для беременности уровень 90 мкмоль/л, могут указывать на развитие ПЭ даже при относительно невысоких показателях почечной дисфункции и неяркой выраженности АГ.

В свою очередь, у пациенток со стадиями ХБП 3А стадии наблюдалось постепенное повышение уровня Скр в течение беременности. Максимальные значения были зафиксированы во II триместре беременности, после чего уровень Скр в среднем оставался стабильным до момента присоединения ПЭ. У пациенток с ХБП 3Б стадии Скр неуклонно повышался в течение всей беременности и достиг максимальных значений в момент постановки диагноза ПЭ. Кроме того, у 4 из 8 женщин с ХБП упомянутых стадий, в момент ПЭ наблюдался феномен «ОПП на ХБП» – Скр скачкообразно повысился более чем на 26,5 мкмоль/л по сравнению с его недавними значениями. ОПП сопровождалось потерей контроля над АГ с развитием тяжёлой АГ у 3 из них и нарастанием ПУ до нефротического уровня у всех пациенток. Таким образом, особенностью ПЭ у пациенток с продвинутыми стадиями ХБП в нашем исследовании можно считать развёрнутую клиническую картину тяжёлой гломерулярной патологии с ПУ нефротического уровня, неуклонным нарастанием азотемии с развитием «ОПП на ХБП» в ряде случаев и тяжёлой АГ, резистентной к АГТ даже при попытке её усиления.

Все чаще отмечается, что частой особенностью современной ПЭ является несоответствие её клинических проявлений (в первую очередь основных критериев – АД и ПУ) тяжести этого осложнения. Это наблюдают как отечественные, так и зарубежные авторы [12, 14, 18, 131]. В нашем исследовании несоответствие выраженности АГ тяжести ПЭ отмечено у трети пациенток с ХБП и четверти – у пациенток общей популяции: в 33 % случаев при наличии ХБП и в 26% – в общей популяции тяжёлая ПЭ протекала с умеренной АГ и даже в её отсутствие (у 3-х пациенток с ХБП и у 2-х в группе общей популяции). По-видимому, это отражает общие закономерности развития ПЭ независимо от того, развивается ли осложнение у женщин с предсуществующей соматической патологией или в её отсутствие. Причина такой трансформации проявлений ПЭ неясна и нуждается в уточнении. Несомненно, АГ остаётся основным

критериальным симптомом ПЭ. Однако результаты нашего исследования свидетельствуют о целесообразности применения более широкого определения ПЭ, поскольку это помогает более точной её диагностике, в том числе у пациенток с ХБП. Подобная точка зрения согласуется с суждениями других авторов [86]. Однако до настоящего времени на практике акушеры-клиницисты в диагностике ПЭ ориентируются главным образом на показатели АД, не всегда обращая внимание на другие признаки этого грозного осложнения. Результаты проведённого нами исследования подчёркивают возможность эффективно контролировать АГ даже у пациенток с ПЭ, что может создавать впечатление мнимого благополучия и, таким образом, отсрочить своевременную постановку диагноза ПЭ, что чревато развитием тяжёлых осложнений. Именно поэтому крайне важно учитывать любые другие возможные признаки ПЭ как клинические, так и лабораторные, даже в отсутствии АГ и при хорошем контроле АГ. Так, международное сообщество по изучению артериальной гипертонии во время беременности (ISSHP) в рекомендациях по диагностике ПЭ указывают [29] на важность учитывать повышение АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст. у пациенток с АГ «*de novo*», а у пациенток с ранее имеющейся АГ, при нормальных значениях АД опираться на выявление других признаков повреждения органов-мишеней. Хотя потеря контроля над ранее существовавшей АГ, безусловно, является одним из наиболее ярких проявлений ПЭ. Так, в нашем исследовании, усиление АГ потребовалось большей части пациенток с ХБП (18 из 20) и всем пациенткам общей популяции с ГАГ (20 из 20). Поэтому, когда прежний объем АГТ не позволяет поддерживать АД на нормальных значениях, наравне с усилением АГТ, следует выполнить обследование пациентки на выявление признаков органного поражения (поражения органов-мишеней).

Изучение центрального аортального давления (ЦАД) было направлено на возможное выявление изолированного повышения АД в аорте при нормальном периферическом АД как новый возможный маркер

ПЭ. Некоторые авторы описывали феномен изолированного повышения ЦАД у молодых пациентов как раннего предиктора сердечно-сосудистых катастроф [148]. Однако в нашем исследовании ЦАД закономерно коррелировала со значениями периферического АД, что описано в литературе в группах беременных женщин. Ожидаемой разницы между группами ХБП и общей популяции не получено. Изолированного повышения ЦАД у пациенток с ПЭ в нашем исследовании также выявлено не было.

Некоторые исследователи предполагают, что течение ПЭ без АГ наиболее характерно для HELLP-синдрома и эклампсии [130, 134, 161]. Некоторые литературные источники указывают, что у пациенток с HELLP-синдромом АГ может отсутствовать в 15% случаев [134]. Это подтверждается и данными нашего исследования: 2 (22%) из 9 пациенток с HELLP-синдромом не имели АГ, а у третьей пациентки с этим же осложнением наблюдалась умеренная АГ, которая хорошо поддавалась терапии низкими дозами метилдопы.

Постепенное увеличение ПУ по мере прогрессирования беременности у пациенток с ХБП независимо от её стадии и причины, вероятно, отражает нарастающую ишемию почек из-за усугубляющегося эндотелиоза, вызванного сочетанием ХБП и развивающейся ПЭ. В нашем исследовании пациентки с ХБП в момент ПЭ имели более выраженную ПУ, чем пациентки общей популяции, у них более чем вдвое чаще отмечалась ПУ нефротического уровня (55,6% vs 25,5%, $p = 0,012$) и почти в 4 раза чаще развивался НС (18,5% vs 4,7%, $p = 0,060$). Высокая частота НС подтверждает принадлежность ПЭ к разряду гломерулярной патологии почек и даёт основание рассматривать это осложнение беременности как серьёзную причину НС. Нарастающая частота НС во время беременности, зафиксированная в настоящее время, может быть связана не только с гестационным обострением гломерулонефрита, как полагали раньше, но и в первую очередь, с тяжелой ПЭ [2, 3]. Таким образом, развитие НС,

особенно у пациенток с ХБП, после 20-й недели беременности, должно насторожить врачей в отношении возможного развития ПЭ.

Кроме того, важной частью диагностики ПЭ у пациенток с ХБП является выявление оценка кровообращения в системе мать-плод, нарушение которого является одним из критериальных аспектов ПЭ. Так, в нашем исследовании НМПК обнаружено у 44,4% пациенток с ХБП и 30,2% у пациенток общей популяции. Важно, что, в ряде случаев, НМПК являлось одним из первых признаков присоединения ПЭ у пациенток с ХБП.

В настоящем исследовании мы определяли маркеры ПЭ у части пациенток с ХБП. Предполагалось, что они могут стать инструментом, подтверждающим диагноз ПЭ у данной категории беременных, аналогично тому, как это имеет место в общей популяции. Действительно, у пациенток с ранними стадиями ХБП, развивших раннюю ПЭ (до 34 недели гестации) соотношение sFlt1/PlGF составило 199 ± 58 . Этот результат у женщин с ранними стадиями ХБП даёт основания подтвердить важность определения маркеров, поскольку полученные значения практически не отличаются от таковых у женщин в общей популяции и предсказывают развитие ПЭ.

Однако на продвинутых стадиях ХБП этот показатель оставался в соответствии с референсными показателями. Такое несоответствие объясняется, во-первых, малой выборкой (всего 5 пациенток), из которых одна получала терапию гемодиализом, что само по себе снижает достоверность маркеров ПЭ. Во-вторых, наличием массивной протеинурии (более 3 г/сут.) и развитием НС у других трёх других пациенток. Поскольку sFlt-1 и PlGF являются белковыми структурами, возможно их выведение с ПУ, однако литературные данные по этому вопросу отсутствуют. Возможно, для пациенток, получающих гемодиализ и имеющих НС, необходимы альтернативные подходы к интерпретации маркеров ПЭ. Тем не менее, оценка тяжести ПЭ у таких пациенток по-прежнему должна основываться на клинических проявлениях последней, включающих

выявление поражения органов-мишеней, оценки маточно-плацентарного кровотока и состояния плода.

Обращает на себя внимание, что частота микроангиопатический осложнений ПЭ (HELLP-синдрома и синдрома ТМА), а также присоединение эклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, была выше у пациенток общей популяции, чем у пациенток с ХБП, несмотря на то, что развитие этих осложнений было более ожидаемо у последних. Вероятно, это связано с более тщательным нефрологическим наблюдением за пациентками с ХБП. Они получали своевременную профилактику ПЭ препаратами АСК, регулярно контролировали АД (как самостоятельно, так и с помощью медицинского персонала), лабораторные анализы крови и мочи. Это позволяло своевременно реагировать на неблагоприятные изменения. В настоящее время для профилактики ранней ПЭ у пациенток с высоким риском её развития, начиная с 12-й недели беременности, назначаются препараты АСК. Их эффективность в профилактике ранней ПЭ подтверждена крупными рандомизированными исследованиями. Важно отметить, что, хотя 79% пациенток с ХБП получали профилактику препаратами АСК, это не предотвратило раннее развитие ПЭ, которое имело место в 59% случаев. Эти результаты, в целом, согласуются с исследованием [149], в котором препараты АСК не показали профилактической эффективности в отношении ранней ПЭ, но снижали тяжесть её течения у пациенток с ХБП. Назначение препаратов АСК, безусловно, остаётся крайне целесообразным и требует дальнейшего изучения эффективности их приёма у групп пациенток с ХБП и ХАГ.

Одной из задач нашего исследования было изучить уровень МАК у пациенток с ПЭ, сравнив его у пациенток с ХБП с таковым в общей популяции. Ожидалось, что уровень МАК крови у пациенток с ХБП должен был бы превышать уровень МАК у пациенток общей популяции. Однако оказалось, что у всех пациенток, вне зависимости от

наличия/отсутствия ХБП и тяжести течения ПЭ имеется сопоставимо повышенные значения уровня МАК в крови: при умеренном течении – 3933 [2467-6537] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл ($p=0,692$), при тяжёлом течении – 4139 [3874-4458] мкЕд/мл vs 4805 [3280-9594] мкЕд/мл ($p=0,378$) у пациенток с ХБП и в общей популяции соответственно. Лишь у двух пациенток с ХБП 1 стадии и умеренной ПЭ значения МАК не превышали верхнюю границу референсного показателя, но приближались к нему. Выявленное повышение МАК у пациенток с ПЭ вне зависимости от срока развития, тяжести течения и наличия или отсутствия соматической патологии, по-видимому, отражает активацию системы комплемента при этом осложнении, которое максимально выражено у пациенток с микроангиопатическими осложнениями преэклампсии. Максимально высокие значения МАК у пациенток с ПЭ, осложнившейся присоединением симптомов ТМА, согласуются с данными литературы, указывающими, что наиболее выраженная и длительная активация системы комплемента отмечена у пациенток с тяжёлой ПЭ и HELLP-синдромом [101]. Мы проанализировали у пациентки с изолированными признаками ТМА значение МАК, который оказался сопоставимо повышенными по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом и составил 13 169 мкЕд/мл, что 6,5 раз превышало верхнюю границу референсного значения. Представляется, что выделение особого фенотипа – ТМА-подобной ПЭ, предложенной финскими коллегами [81], оправдано, так как подобный подход будет способствовать своевременной и более точной дифференциальной диагностике и разработке новых подходов к лечению.

МАК представляет собой ключевой медиатор повреждения клеток при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, который сегодня рассматривают как прототипический вариант комплемент-опосредованной ТМА. Известно, что применение комплемент-блокирующей терапии показало свою неоспоримую эффективность в лечении данного заболевания. Фенотипическая общность между аГУС и HELLP-

синдромом/ТМА-подобной ПЭ позволяет, хотя и с осторожностью, предполагать, что для данных пациенток комплемент-блокирующая терапия может оказаться эффективным методом терапии. В литературе имеется описание успешного применения Экулизумаба в лечении ранней (на сроке 26 недель) тяжелой ПЭ с HELLP-синдромом, которое позволило пролонгировать беременность на 17 дней и снизить перинатальные риски [32]. Известно, что перинатальные риски закономерно сопровождают ПЭ. А развитие ранней тяжелой ПЭ (до 34 недели гестации) сопряжено с необходимостью экстренного раннего досрочного оперативного родоразрешения, которое в нашем исследовании составило у женщин с ХБП 40,7%, а в общей популяции – 13,9%, что в совокупности эти риски значительно повышает. В обеих группах наблюдения потребовалось наблюдение и лечение в ОРИТ у половины новорожденных. В группе пациенток с ХБП был зафиксирован один случай летального исхода ребёнка. Именно поэтому так важны попытки поиска медикаментозных подходов к пролонгированию беременности у пациенток с ПЭ, позволяющих снизить риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности независимо от наличия или отсутствия соматической патологии. Хотя и имеются данные о безопасном применении Экулизумаба у беременных, вопрос о его использовании для лечения ПЭ остается открытым. Попытки разработки медикаментозных методов лечения ПЭ невозможны без изучения роли комплемента в этом осложнении.

ВЫВОДЫ

1. У 78% пациенток с ХБП, развивших ПЭ, отсутствует физиологический ответ почек на беременность. Степень снижения креатинина сыворотки в I триместре прямо коррелирует со сроком манифестации ПЭ [$r = 0,534$; $p = 0,018$]. У пациенток, получавших нефропротективную терапию препаратами ингибиторами РААС, имелось более выраженное снижение Скр в I триместре, чем у пациенток, не получавших её ($p=0,004$).

2. Приём препаратов АСК с 12 недели беременности у пациенток с ХБП не предотвращает развитие ранней ПЭ, однако снижает риски её жизнеугрожающих осложнений в условиях амбулаторного наблюдения и своевременной коррекции терапии.

3. У беременных пациенток с ХБП в 1,5 раза чаще развивается ранняя ПЭ (59% vs 34%, $p=0,046$), которая манифестирует, в среднем, на 3 недели раньше, чем у пациенток общей популяции (Me 33 нед. vs 36 нед., $p=0,031$). Срок манифестации обратно коррелирует со стадией ХБП ($r = - 0,483$; $p = 0,014$). Особенностью ПЭ у пациенток с ХБП является повышение Скр в момент развития осложнения. При ранних стадиях ХБП ПЭ может манифестировать лишь небольшим повышением Скр без выраженной АГ и/или ПУ. При поздних стадиях уровень Скр постепенно нарастает по мере прогрессирования беременности, но особенно бурно, начиная со II триместра, и достигает максимальных значений в момент развития ПЭ.

4. У пациенток с ХБП в 33%, в общей популяции – в 26% случаев отмечено несоответствие выраженности АГ тяжести ПЭ. Отсутствие АГ зарегистрировано у 11% пациенток из группы ХБП и у 5% – из общей популяции. Показатели центрального аортального давления прямо коррелируют с периферическим АД и в группах значимо не различаются. У пациенток с ХБП ПЭ протекает с более высокими значениями СПУ, чем у

пациенток общей популяции ($p = 0,023$). У женщин с ХБП вдвое чаще наблюдается протеинурия нефротического уровня (55,6% против 25,5%, $p = 0,012$) и вчетверо чаще – нефротический синдром (18,5% против 4,6%, $p = 0,060$) по сравнению с женщинами из общей популяции.

5. У пациенток с ПЭ, вне зависимости от срока развития, тяжести течения ПЭ, наличия или отсутствия соматической патологии, отмечено повышение уровня МАК в крови, что отражает активацию системы комплемента при этом осложнении. Наибольшие значения МАК крови демонстрируют пациентки с клинико-лабораторными признаками ТМА: 5345 [3487-13169] мкЕд/мл vs 3933 [3057-4747] мкЕд/мл ($p=0,048$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с ХБП необходимо оценивать физиологический ответ почек на беременность в I триместре гестации, отсутствие которого может служить дополнительным фактором риска ранней манифестации ПЭ.

2. Пациенткам с ХБП независимо от её стадии, в том числе в отсутствие ПУ и АГ, показано назначение препаратов АСК с 12-16 недели беременности для снижения риска развития тяжёлых осложнений ПЭ.

3. У пациенток с ранее установленным диагнозом заболевания почек ПУ нефротического уровня и/или НС, развившиеся после 20-й недели беременности, требуют исключения ПЭ. В этих случаях пациенткам с ранними стадиями ХБП показано обязательное исследование маркеров преэклампсии.

4. В случае выявления у пациенток с ПЭ клинико-лабораторных признаков ТМА (микроангиопатическая анемия, тромбоцитопения), свидетельствующих о развитии тяжелой ПЭ, следует обсудить с акушерами необходимость экстренного оперативного родоразрешения.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю – д. м. н., профессору Наталье Львовне Козловской за неоценимую поддержку, наставничество и помощь на протяжении всей работы над диссертацией, а также врачам-нефрологам Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. А.К. Ерамишанцева.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACOG – American Congress of Obstetricians and gynecology – Американской коллегии акушеров-гинекологов

АНА – American Heart Association – Американская кардиологическая ассоциация

DAF – decay acceleating factor – фактор ускорения распада комплемента

ISSHP – The International society for the Study of Hypertension in Pregnancy – Международное сообщество по изучению гипертензивных расстройств беременности

MBL – mannan-binding lectin – маннан-связывающий лектин

MCP – membrane cofactor protein – мембранный кофакторный протеин

THBD – thrombomodulin – тромбомодулин

PlGF – placental growth factor – плацентарный фактор роста

sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1 – растворимая fms- подобная тирозинкиназа -1

VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

АГ – артериальная гипертония

АГТ – антигипертензивная терапия

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

АД – артериальное давление

АПК – альтернативный путь комплемента

АСК – ацетилсалициловая кислота

АФС – антифосфолипидный синдром

ВРТ – вспомогательный репродуктивные технологии

ГАГ – гестационная артериальная гипертония

ГД – гемодиализ

ГРБ – гипертензивные расстройство беременности

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте

ДН – диабетическая нефропатия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

КПК – классический путь комплемента

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПК – лектиновый путь комплемента

МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

МАК – мембрано-атакующий комплекс комплемента

МВП – мочевыводящие пути

МКБ – мочекаменная болезнь

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока

НС – нефротический синдром

ОПП – острое повреждение почек

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПБП – поликистозная болезнь почек

ПВК – перманентный венозный катетер

ПУ – протеинурия

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

САДао – систолическое артериальное давление в аорте

Скр – сывороточный креатинин

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СПУ – суточная протеинурия

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ХАГ – хроническая артериальная гипертония

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХТИН – хронический тубуло-интерстициальный нефрит

ЦАД – центральное аортальное давление

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демьянова, К. А. Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек / К. А. Демьянова, Н. Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93 – №6 – С. 685-692.
2. Козловская, Н. Л. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» ПЭ. Взгляд нефролога. / Н. Л. Козловская, Л. И. Меркушева, Т. В. Кирсанова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1– №1 – С.13-21.
3. Меркушева, Л. И. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога. Обзор литературы. /Л. И. Меркушева, Н. Л. Козловская // Нефрология.– 2018. – Т. 22 – №2 – С.30-38.
4. Муркамилов, И. Т. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление / И. Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, И.С. Сабилов [и др.] // Системные гипертензии. – 2017 – Т. 14 – №1 – С. 58-60.
5. Мысяков, В. Б. Развитие атипичного гемолитико-уремического синдрома на фоне HELLP-синдрома / В.Б. Мысяков, Г.А. Волкова, М.В. Беляев [и др.] // Акушерство и Гинеология. – 2019. – Т. 12. – С. 198-201
6. Никольская, И. Г. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности/ И. Г. Никольская, Е.И.Прокопенко, С.В. Новикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37 – С. 52-69.
7. Никольская И. Г. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы / Е.И. Прокопенко, И. Г. Никольская, А.В. Ватазин, С. В. Новикова, А. В. Микаелян, [и др.]

- // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2013. – Т.13 – №3 – С. 60-70.
8. Прокопенко Е. И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью / Е.И. Прокопенко, И. Г. Никольская, А.В. Ватазин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15 – №2 – С. 124-134.
 9. Прокопенко Е. И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью / Е.И. Прокопенко, И. Г. Никольская, А.В. Ватазин // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15 – №2 – С. 124-134.
 10. Российское общество акушеров-гинекологов, Федеральные клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» / З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков // 2021-2022-2023.
 11. Российское общество акушеров-гинекологов, Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. // 2024 год.
 12. Савельева, Г. М. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А. Г. Конопляников, М.А. Симухина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.4 – №22 – С. 25-30.
 13. Сидорова И. С. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии / И. С. Сидорова, Г. А. Никитина, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №2 – С. 46-58.
 14. Симухина М. А. Тяжелые формы преэклампсии. Клиническое течение в современных условиях : дисс. канд. мед.наук : 14.01.01 / Симухина Мария Алексеевна; [Место защиты: Росс. нац. исслед. мед. уни-т. им. Н. И. Пирогова]. – Москва, 2019. 138 с .
 15. Соколов, Д. И. Влияние факторов, секретируемых плацентой, на формирование сосудоподобных структур эндотелиальными клетками

- в присутствии клеток трофобласта / Д. И. Соколов, К.Л. Белякова, В.А. Михайлова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19 – № 3 – С. 285-292.
16. Стрюк Р. И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018 / Р. И. Стрюк, Ю.А. Бунин, В.М. Гурьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3 (155) – С. 91-134.
17. Чулков, В. С. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын, В. Ф. Долгушина // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 86 – № 12 – С.15-19.
18. Шалина, Р. И. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р.И. Шалина, Л. М. Михалева, М. А. Симухина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16 – №6 – С. 16-23.
19. Banadakoppa, M. Common variants of fetal and maternal complement genes in preeclampsia: pregnancy specific complotype / M. Banadakoppa, M. Balakrishnan, C. Yallampalli // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10 – № 1 – P. 4811.
20. Bar, J. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease / J. Bar, Z. Ben-Rafael, A. Padoa, et al. // Clinical nephrology. – 2000. – Vol. 53 – №6 – P. 437-444.
21. Barrett, P. M. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study / P. M. Barrett, F. P. McCarthy, M. Evans, et al. // Public Library of Science medicine. 2020. – Vol. 17 – №8 – P. e1003255.
22. Barton, J. R. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia / J. R. Barton, B. M. Sibai // Obstetrics and gynecology. – 2008. – Vol. 112 – №2 pt 1 – P. 359-372.

23. Baulmann, J. A. New oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods / J. Baulmann, U. Schillings, S. Rickert, et al. // *Journal of hypertension*. – 2008. – Vol. 26 – № 3 – P. 523-528.
24. Bayer, G. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies / G. Bayer, F. von Tokarski, B. Thoreau, A. Bauvois, et al. // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 14 – №4 – P. 557-566.
25. Beers, K. Kidney Physiology in Pregnancy / K. Beers, N. Patel // *Advances in chronic kidney disease*. – 2020. – Vol. 27 – № 6 – P. 449-454.
26. Bello, A. K. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey / A. K. Bello, A. Levin, M. Lunney, et al. // *British medical journal*. 2019. – Vol. 367 – P. 15873.
27. Bharti, J. Pregnancy with chronic kidney disease: maternal and fetal outcome / J. Bharti, R. Vatsa, S. Singhal, et al. // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2016. – Vol. 204 – P. 83-87.
28. Bramham, K. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease / K. Bramham, P.T. Seed, L. Lightstone, et al. // *Kidney International*. – 2016. – Vol. 89 – № 4 – P. 874-885.
29. Brown, M. A. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice / M.A. Brown, L.A. Magee, L.C. Kenny, et al. // *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol. 13 – P. 291-310.
30. Brownfoot, F. C. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction / F. C. Brownfoot, R. Hastie, N. J. Hannan, et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 214 – № 3 – P. 356.e1-356.e15.

31. Burwick, R. M. Complement Activation and Regulation in Preeclampsia and HELLP Syndrome / R. M. Burwick, B. B. Feinberg // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226 – № 2S – P. S1059-S1070.
32. Burwick, R. M. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome / R. M. Burwick, B.B. Feinberg // Placenta. – 2013. – Vol. 34 – №2 – P. 201-203.
33. Burwick, R. M. Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia /R. M. Burwick, B. M. Togioka, R. J. Speranza, J. E. Gaffney, V.H. J. Roberts, et al. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 221 – №3 – P. 269.e1-269.e8
34. Burwick, R. M. Terminal complement activation in preeclampsia / R. M. Burwick, J. A. Velásquez, C. M. Valencia, et al. // Obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 132 – № 6 – P. 1477-1485.
35. Burwick, R. M. Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy / R. M. Burwick, R. N. Fichorova, H. Y. Dawood, H. S. Yamamoto, B. B. Feinberg // Hypertension. – 2013. – Vol. 62 № 6 – P. 1040-1045.
36. Cabiddu, G. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy / G. Cabiddu, S. Castellino, G. Gernone, et al. // Journal of nephrology. – 2016. – Vol. 29 – № 3 – P. 277-303.
37. Chaiworapongsa, T. Plasma soluble endoglin concentration in preeclampsia is associated with an increased impedance to flow in the maternal and fetal circulations / T. Chaiworapongsa, R. Romero, J. P. Kusanovic, et al. // Ultrasound in obstetrics and gynecology. – 2010. – Vol. 35 – № 2 – P. 155-162.
38. Chappell, L. C. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study / L. C.

- Chappell, S. Duckworth, P. T. Seed, et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 – № 19 – P. 2121-2131.
39. Chesley, L. C. Plasma and red cell volumes during pregnancy / L. C. Chesley // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1972. – Vol. 112 – № 3 – P. 440-450.
40. Clapp, J.F. 3rd. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies / J.F. Clapp 3rd, E. Capeless // *Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. The American journal of cardiology*. – 1997. – Vol. 80 – № 11 – P.1469-1473.
41. Cormick, G. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / G. Cormick, A. P. Betran, A. Ciapponi, et al. // *Reproductive health*. – 2016. – Vol. 13 – № 1 – P. 83.
42. Coutinho, T. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions / V. Giorgione, O. Lamai, K. Nerenberg // *Current treatment options in cardiovascular medicine*. – 2018. – Vol. 20 – №7 – P. 56.
43. Davenport, M. H. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis / M. H. Davenport, S-M. Ruchat, V. J. Poitras, et al. // *British journal of sports medicine*. – 2018. – Vol. 52 – № 21 – P. 1367-1375.
44. Davison, J. Renal disease / J. Davison, C. Baylis // *Medical disorders in obstetric practice*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science 1995. P. 226-305.
45. De Castro, I. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications / I. De Castro, T. R. Easterling, N. Bansal, J. A. Jefferson // *Kidney international*. – 2017. – Vol. 91 – №6 – P. 1464-1472.
46. Derzsy, Z. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia / Z. Derzsy, Z. Prohászka. J. Jr. Rigó, et al. // *Molecular immunology*. – 2010. – Vol. 47 – № 7-8 – P. 1500-1506.

47. Duley, L. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, S. Meher, K. E. Hunter, et al. // The Cochrane database of systematic reviews. – 2019. – Vol. 10 – P. CD004659
48. Dwarkanath, P. Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy / P. Dwarkanath, A. Muhihi, C. R. Sudfeld, et al. // The New England journal of medicine. – 2024. – Vol. 390 – № 2 – P. 143-153.
49. Elvington, M. Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space / M. Elvington, M. K. Liszewski, J. P. Atkinson // Immunological Reviews. – 2016. – Vol. 274 – № 1 – P. 9-15.
50. Fakhouri, F. Glomerular diseases in pregnancy: pragmatic recommendations for clinical management / F. Fakhouri, N. Schwotzer, G. Cabiddu, et al. // Kidney international. – 2023. – Vol. 103 – №2 – P. 264-281.
51. Fakhouri, F. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group / F. Fakhouri, M. Scully, F. Provot et al // Blood. – 2020. – Vol. 136 – № 19 – P. 2103-2117.
52. Fitzpatrick, A. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby / A. Fitzpatrick, F. Mohammadi, S. Jesudason // International journal of women's health. – 2016. – Vol. 8 – P. 273-285.
53. Fujime, M. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy / M. Fujime, T. Tomimatsu, Y. Okaue, et al. // Hypertension Research. – 2012. – Vol. 35 – № 6 – P. 633-638.
54. Giorgione, V. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / V. Giorgione, A. Ridder, E. Kalafat, et al. // British journal of obstetrics and gynaecology. – 2021. – Vol. 128 – P. 495-503.

55. Girardi, G. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction / G. Girardi, D. Yarilin, J. M. Thurman, et al. // *The Journal of experimental medicine*. – 2006. – Vol. 203 – № 9 – P. 2165-2175.
56. Gomathy, E. Early onset and late onset preeclampsia-maternal and perinatal outcomes in a Rural tertiary health center / E. Gomathy, L. Akurati, K. Radhika // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 7 – №6 – P. 2266-2269.
57. Gupta, M. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis / M. Gupta, B. B. Feinberg, R. M. Burwick // *Pregnancy Hypertension*. – 2018. – Vol. 12 – P. 29-34.
58. Harmon, Q. E. Risk of fetal death with preeclampsia / Q. E. Harmon, L. Huang, D. M. Umbach, et al. // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 125 – № 3 – P. 628-635.
59. Hausvater, A. The association between preeclampsia and arterial stiffness / A. Hausvater, T. Giannone, Y-H G. Sandoval, et al. // *Journal of hypertension*. – 2012. – Vol. 30 – №1 – P.17-33.
60. Herbert, A. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. / A. Herbert, J. K. Cruickshank, S. Laurent, P. Boutouyrie, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35 – № 44 – P. 3122-3133
61. Hernández-Mora, F. J. Comparison of Central Aortic Pressure between Women with Preeclampsia and Normotensive Postpartum Women from an Urban Region of Western Mexico / F. J. Hernández-Mora, C.K. Cerda-Guerrero, L.García-Benavides, et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59 – № 7 – P. 1343.
62. Hladunewich, M. A. Course of preeclamptic glomerular injury after delivery / M. A. Hladunewich, B. D. Myers, G. C. Derby, et al. // *American*

- Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2008. – Vol. 294 – № 3 – P. 614-620.
63. Holme, A. M. In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies / A. M. Holme, M.C. Roland, T. Henriksen, T.M. Michelsen // American journal of obstetrics and gynecology. – 2016. – Vol. 215 – № 6 – P. 782.e1-782.e9.
64. Holmes, C. H. Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55) / C. H. Holmes, K. L. Simpson, H. Okada, et al. // European journal of immunology. – 1992. – Vol. 22 – № 6 – P. 1579-1585.
65. Homer, C. S. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension / C.S. Homer, M.A. Brown, G. Mangos, G.K. Davis // Journal of hypertension. – 2008. – Vol. 26 – № 2 – P. 295-302.
66. Hou, S. H. Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency / S. H. Hou, S. D. Grossman, N. E. Madias // The American journal of medicine. – 1985. – Vol. 78 – № 2 – P. 185-194.
67. Hui, D. Chronic Kidney Disease and Pregnancy / D. Hui, M. Hladunewich // Obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 133 – № 6 – P. 1182-1194.
68. Ikizler, T. A. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update / T. A. Ikizler, J. D. Burrowes, L. D. Byham-Gray, et al. // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. – 2020. – Vol. 76 – № 3 suppl 1 – P. S1-S107.
69. Imbasciati, E. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes / E. Imbasciati, G. Gregorini, G. Cabiddu, et al. // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. – 2007. – Vol. 49 – № 6 – P. 753-762.

70. Jena, M. K. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta / M. K. Jena, N. R. Sharma, M. Petitt, et al. // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10 – № 6 – P. 953
71. Jones, D. C. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency / D. C. Jones, J. P. Hayslett // *The New England journal of medicine*. – 1996. – Vol. 335 – № 4 – P. 226-232.
72. Jungers, P. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis / P. Jungers, P. Houillier, D. Forget, et al. // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346 – № 8983 – P. 1122-1124
73. Karumanchi, S. A. Preeclampsia: A renal perspective / S.A. Karumanchi, S.E. Maynard, I. E. Stillman, et al. // *Kidney International*. – 2003. – Vol. 67 – №6 – P. 2101-2113.
74. Kassebaum, N. J. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N. J. Kassebaum, R. M. Barber, Z. A. Bhutta, et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388 – №10053 – P. 1775-1812.
75. Khalil, A. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy / A. Khalil, E. Jauniaux, K. Harrington // *Obstetrics and gynecology*. – 2009. – Vol. 113 – № 3 – P. 646-654.
76. Khashan, A. S. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study / A. S. Khashan, M. Evans, M. Kublickas, et al // *Public Library of Science medicine*. – 2019. – Vol. 16 – №7 – P. e1002875.
77. Kumasawa, K. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model / K. Kumasawa, M. Ikawa, H. Kidoya, et al // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011. – Vol. 108 – № 4 – P. 1451-1455.

78. Levine, R. J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R. J. Levine, S. E. Maynard, et al // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 350 – № 7 – P. 672-683.
79. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease / S. Lisonkova, K. S. Joseph // American journal of obstetrics and gynecology. – 2013. – Vol. 209 – № 6 – P. 544.e1-544.e12.
80. Lokki, A. I. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta / A. I. Lokki, J. Heikkinen-Eloranta, H. Jarva, et al // Frontiers in immunology. – 2014. – Vol. 5 – P. 312
81. Lokki, A. I. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation / A. L. Lokki, J. Heikkinen-Eloranta // Human Immunology. – 2021. – Vol. 82 – №5 – P. 371-378.
82. Lynch, A. M. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia / A. M. Lynch, J. R. Murphy, R. S. Gibbs, et al // British journal of obstetrics and gynaecology. – 2010. – Vol. 117 – № 4 – P. 456-462.
83. Macdonald-Wallis, C. Relationships of Risk Factors for Pre-Eclampsia with Patterns of Occurrence of Isolated Gestational Proteinuria during Normal Term Pregnancy / C. Macdonald-Wallis, D. A. Lawlor, J. Heron, et al // Public Library of Science one. – Vol. 6 – №7 – P. e22115.
84. Magee, L. A. Preeclampsia / L. A. Laura, K.H. Nicolaides, P. von Dadelszen // The New England journal of medicine. – 2022. – Vol. 386 – №19 – P. 1817-1832.
85. Magee, L. A. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? / L. A. Magee, P. von Dadelszen, J. Singer, et al // Hypertension. – 2016. – Vol. 68 – № 5 – P. 1153-1159.

86. Magee, L. A. The impact of pre-eclampsia definitions on the identification of adverse outcome risk in hypertensive pregnancy – analyses from the CHIPS trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) / L. A. Magee, J. Singer, T. Lee, E. Rey, et CHIPS Study Group // *British journal of obstetrics and gynaecology*. – 2021. – Vol. 128 – № 8 – P. 1373-1382.
87. Mahendru, A. A. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period / A. A. Mahendru, T. R. Everett, I. B. Wilkinson, et al // *Journal of hypertension*. – 2014. – Vol. 32 – №4 – P. 849-856
88. Masini, G. Preeclampsia has 2 phenotypes that require different treatment strategies / G. Masini, F. F. Lin, T. Jasmine, et al. // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2022. – Vol. 226 – № 2S – P. S1006-S1018.
89. Mayhew, T. M. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies / T. M. Mayhew // *Journal of anatomy*. – 2009. – Vol. 215 – № 1 – P.77- 90.
90. Maynard, S. E. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia / S. E. Maynard, J. Y. Min, J. Merchan, et al. // *The Journal of clinical investigation*. – 2003. – Vol. 111 – №5 – P. 649-658.
91. McLaughlin, K. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia / K. McLaughlin, D. Baczyk, A. Potts, et al. // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69 – № 1 – P. 180-188.
92. Meah, V. L. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of metaanalyses / L. V. Meah, J.R. Cockcroft, K. Backx, et al // *Heart*. – 2016. – Vol. 102 – № 7 – P. 518-526
93. Melchiorre, K. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment / K. Melchiorre, G. R. Sutherland, M. Liberati, B. Thilaganathan // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58 – № 4 – P. 709-715.

94. Mifsud, W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction / W. Mifsud, N. J. Sebire // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2014. – Vol. 36 – №2 – P. 117-128.
95. Moore, A. G. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia / A. G. Moore, H. Young, J.M. Keller, et al. // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. – 2012. – Vol. 25 – №12 – P. 2651-2657.
96. Moghaddas, S. H. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction / S. H. Moghaddas, V.S. Zununi, M. Ardalan // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 109 – P. 408-416.
97. Munkhaugen, J. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a populationbasedpopulationbased study from HUNT II, Norway / J. Munkhaugen, S. Lydersen, P. R. Romundstad, et al. // *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. – 2009. – Vol. 24 – №12 – P. 3744-3750.
98. Myatt, L. Preeclampsia: syndrome or disease? / L. Myatt, J. M. Roberts // *Current hypertension reports*. – 2015. – Vol. 17 – № 11 – P. 83
99. Odutayo, A. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy / A. Odutayo, M. Hladunewich // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2012. – Vol. 7 – № 12 – P. 2073- 2080.
100. Padberg, J.S. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease / J. S. Padberg, A. Wiesinger, G. S. di Marco, et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 234 – № 2 – P. 335-343.
101. Palomo, M. Complement activation and thrombotic microangiopathies / M. Palomo, M. Blasco, P. Molina, M. Lozano, M. Praga, et al // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2019. – Vol. 14 – № 12 – P. 1719-1732.

102. Park, S. Midterm eGFR and Adverse Pregnancy Outcomes: The Clinical Significance of Gestational Hyperfiltration / S. Park, S.M. Lee, J. S. Park, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 12 – № 7 – P. 1048-1056.
103. Phipps, E. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines / E. Phipps, P. Devika, B. Wunnie, J. Belinda // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016 – Vol. 11 – № 6 – P. 1102-1113.
104. Phyllis, A. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis / URL: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis> (дата обращения 20. 10. 2024). – Режим доступа: Электронно – библиотечная система «Uptodate» ; для зарегистрир. Пользователей Uptodate. – Текст: электронный.
105. Piccoli, G. B. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases / G.B. Piccoli, E. Zakharova, R. Attini, et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7 – №11 – P. 415.
106. Piccoli, G. B. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? / G. B. Piccoli, F. Fassio, R. Attini, et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Vol. 27 – № 3 – P. iii111-iii118.
107. Piccoli, G. B. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD / G. B. Piccoli, G. Cabiddu, R. Attini, et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol. 26 – №8 – P. 2011-2022.
108. Piccoli, G. B. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages / G. B. Piccoli, R. Attini, E. Vasario, et al // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5 – № 5 – P. 844-855.
109. Possomato-Vieira, J. S. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia / J.S. Possomato-Vieira, R.A. Khalil // *Advances in pharmacology*. – 2016. – Vol. 77 – P. 361-431.

110. Prakash, J. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years / J. Prakash, P. Pant, S. Prakash, M. Sivasankar, R. Vohra, et al. // Indian journal of nephrology. – 2016. – Vol. 26 – № 4 – P. 262 – 267.
111. Rana, S. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features / S. Rana, S. Salahuddin, A. Mueller, et al. // Pregnancy hypertension. – 2018. – Vol. 13 – P. 100-106.
112. Rana, S. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile / S. Rana, W.T. Schnettler, C. Powe, et al. // Hypertension in pregnancy. – 2013. – Vol. 32 – №2 – P. 189-201.
113. Rana, S. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives / S. Rana, E. Lemoine, J. Granger, S. A. Karumanchi // Circulation Research. – 2019. – Vol. 124 – №7 – P. 1094-1112.
114. Rana, S. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia / S. Rana, M. R. Hacker, A. M. Modest, et al // Hypertension – 2012. – Vol. 60 – № 2 – P. 451-458.
115. Redman, C. W. IFPA senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – Two placental causes of preeclampsia? / C. W. Redman, I. L. Sargent, A. C. Staff // Placenta. – 2014. – Vol. 28 – P. S20-S25.
116. Redman, E. K. Clinical Course, Associated Factors, and Blood Pressure Profile of Delayed-Onset Postpartum Preeclampsia / E. K. Redman, A. Hauspurg, C. A. Hubel, J. M. Roberts, A. Jeyabalan // Obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 134 – №5 – P. 995-1001.
117. Robb, A. O. Influence of themenstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness / A. O. Robb, N. L. Mills, J. N. Din, et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – №6 – P. 952-958.
118. Roberge, S. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis / S. Roberge, E. Bujold, K. H.

- Nicolaides // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 218 – №3 – P. 287-293.e1.
119. Roberts, J. M. Preeclampsia More Than 1 Disease: Or Is It? / J. M. Roberts, J. M. Catov // Hypertension. – 2008. – Vol. 51 № 4 – P. 989-990.
120. Roberts, M. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy / M. Roberts, M. D. Lindheimer, J. M. Davison // The American journal of physiology. – 1996. – Vol. 270 – №2 – P. F338-F343.
121. Rodger, M. A. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications / M.A. Rodger, M. Carrier, G. Le Gal, I. Martinelli, A. Perna, et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123 – № 6 – P. 822-828.
122. Rolfo, A. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers / A. Rolfo, R. Attini, A. M. Nuzzo, et al. // Kidney international. – 2013. – Vol. 83 – №1 – P. 177-181.
123. Rolfo, A. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study / A. Rolfo, R. Attini, E. Tavassoli, et al. // Disease markers. – 2015. – Vol. 2015 – P. 127083.
124. Rolnik, D. L. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Y. Poon, A. Syngelaki, N. O'Gorman, et al. // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 50 – №4 – P. 492-495.
125. Rolnik, D. L. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon, et al. // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377 – № 7 – P. 613-622.
126. Roman, M. J. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study / M. J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54 – № 18 – P. 1730-1734.

127. Schena, F. P. Pre-eclampsia before 20-week gestation: diagnosis, investigation and management / F.P. Schena, W. Thomas, M. Griffiths, C. Nelson-Piercy, K. Sinnamon // *Clinical Kidney Journal*. – 2012. – Vol. 5 – №6 – P. 597-599.
128. Shinar, S. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria / S. Shinar, J. Asher-Landsberg, A. Schwartz, et al. // *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. – 2016. – Vol. 36 – №1 – P.25-29.
129. Shiozaki, A. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies / A. Shiozaki, Y. Matsuda, S. Satoh, S. Saito // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2013. – Vol. 39 – №2 – P.492-499.
130. Sibai, B. M. Diagnosis and Management of Atypical Preeclampsia-Eclampsia / B. M. Sibai, C.L. Stella // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2010. – Vol. 30 – №1 – P. 12-13.
131. Sisti, G. New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg / G. Sisti, I. Colombi // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol. 240 – P. 322-324.
132. Soto, E. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion / E. Soto, R. Romero, J. P. Kusanovic, et al. // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25 № 5 – P. 498-507.
133. Spasojevic, M. Peripheral arterial pulse wave analysis in women with pre-eclampsia and gestational hypertension / M. Spasojevic, S. A. Smith, J. M. Morris, E. D. M. Gallery // *British journal of obstetrics and gynaecology: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2005. – Vol. 112 – №11 – P. 1475-1478.

134. Stella, C. L. HELLP syndrome: an atypical presentation / C. L. Stella, K. M. Malik, B. M. Sibai // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 198 – №5 – P. e6-e8.
135. Sukainah, Al. S. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S. Al. Khalaf, E. Bodunde, G. M. Maher, et al. // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 226 - №5 – P. 656-670.
136. Suzuki, T. Nephrotic syndrome due to preeclampsia before 20 weeks of gestation: a case report / T. Suzuki, D. Ichikawa, M. Nakata, S. Watanabe, W. Han, et al // BioMed Central nephrology. – 2020. – Vol. 21 – №1– P. 240.
137. Thompson, G. L. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy / G. L. Thompson, D. Kavanagh // International journal of laboratory hematology. – 2022. – Vol. 44 – №1 – P. 101-113.
138. Tincani, A. Complement activation and pregnancy failure / A. Tincani, I. Cavazzana, T. Ziglioli, et al. // Clinical reviews in allergy and immunology. – 2010. – Vol. 39 – № 3 – P. 153-159.
139. Tita, A. T. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy / A. T. Tita, J. M. Szychowski, K. Boggess, et al. // The New England journal of medicine. – 2022. – Vol. 386 – №19 – P.1781-1792.
140. Tomimatsu, T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction / T. Tomimatsu, K. Mimura, M. Endo, et al.// Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2017. – Vol. 40 – №4 – P. 305-310.
141. Tong, S. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia / S. Tong , J. T. Kaitu'u-Lino, R. Hastie, et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Vol. 226 – № 2S – P. S1157-S1170.

142. Tooher, J. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease / J. Tooher, C. Thornton, A. Makris, et al. // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70 – P. 798-803.
143. Torrado, J. Preeclampsia Is Associated with Increased Central Aortic Pressure, Elastic Arteries Stiffness and Wave Reflections, and Resting and Recrutable Endothelial Dysfunction / J. Torrado, I. Farro, Y. Zócalo, et al. // *International journal of hypertension*. – 2015. – Vol. 2015 – P. 720683.
144. Vaisbuch, E. Preeclampsia, portliness, and perturbation of adipose tissue function-are we beginning to connect the Dots? / E. Vaisbuch, S. Mazaki-Tovi // *American journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 30 – № 6 – P. 559-560.
145. Venkatesha, S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam, et al. // *Nature medicine*. – 2006. – Vol. 12 – № 6 – P. 642-649.
146. Vigneau, C. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce ‘pre-eclampsia-like syndrome’: a RARe study / C. Vigneau, N. Lorcy, T. Dolley-Hitze, et al. // *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. – 2014. – Vol. 29 – № 2 – P. 325-332.
147. Vikse, B. E. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease / B.E.Vikse, L.M. Irgens, T. Leivestad, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359 – №8 – P. 800-809.
148. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke, et al. // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31 – № 15 – P. 1865-1871.
149. Wang, M. Low-dose aspirin for the prevention of severe preeclampsia in patients with chronic kidney disease: a retrospective study / M. Wang, S. Chen, Y. He, et al. // *Journal of Nephrology*. – 2021. – Vol. 24 – №4 – P. 1631-1639.

150. Wang, W. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study / W.Wang, X. Xie, T. Yuan, et al. // *BioMed Central pregnancy and childbirth*. – 2021. – Vol.21 - №1 – P. 364.
151. Webster, P. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation / P. Webster, L. Lightstone, D. B. McKay, M.A. Josephson // *Kidney International*. – 2017. – Vol. 91 – № 5 – P. 1047-1056.
152. Whelton, P.K. ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W.S. Aronow, D.E. Casey Jr, K. J. Collins, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71 – № 19 – P. e127- e248.
153. Wiles, K. Diagnostic Indicators of Superimposed Preeclampsia in Women With CKD / K. Wiles, K. Bramham, P. T. Seed, et al. // *Kidney international reports*. – 2019. – Vol. 4 – №6 – P. 842-853.
154. Wiles, K. Severe hypertension in pregnancy / K. Wiles, M. Damodaram, C. Frise // *Clinical medicine : journal of the Royal College of Physicians of London*. – 2021. – Vol. 21 – № 5 – P. e451-e456.
155. Wiles, K. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes / K. Wiles, P. Webster, P. T. Seed, K. Bennett-Richards, K. Bramham, et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – Vol. 36 – № 11 – P. 2008-2017.
156. Wiles, K. Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD / K. Wiles, L.C. Chappell, L.Lightstone, K. Bramham // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 15 – № 9 – P. 1371-1380.
157. Williams, D. Chronic kidney disease in pregnancy / D. Williams, J. Davison // *British medical journal*. – 2008. – Vol. 336 – № 7637 – P. 211-215.

158. Wójtowicz, A. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria / A. Wójtowicz, M. Zembala-Szczerba, D. Babczyk, et al. // International Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 2019 – № 4108271 – p. 1-9.
159. Woo Kinshella, M-L. Calcium for preeclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care / M-L. Woo Kinshella, C. Sarr, A. Sandhu, J. N. Bone, M. Vidle, et al. // British journal of obstetrics and gynaecology. – 2022. – Vol. 129 – № 11 – P. 1833-1843.
160. Yonekura Collier, A.R. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia / A.R. Yonekura Collier, Z. Zsengeller, E. Pernicone, et al. // Hypertension in pregnancy. – 2019. – Vol. 38 – № 3 – P. 193-199.
161. Zeeman, G. G. Neurologic Complications of Pre-eclampsia / G. G. Zeeman // Seminars in Perinatology. – 2009. Vol. 33 – №3 – P. 166-172.
162. Zeisler, H. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine, M. Vatish, A. C. Staff, et al. // The New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374 – № 1 – P. 13-22.
163. Zeisler, H. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting / H. Zeisler, E. Llurba, F. J. Chantraine, et al. // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 324 – № 1 – P. 13-22.
164. Zhang, J. J. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy / J. J. Zhang, X. X. Ma, L. Hao, et al. // Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Vol. 10 – № 11 – P. 1964-1978.
165. Zheng, L. Low-molecular-weight heparin in addition to low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: A systematic review and

meta-analysis // L. Zheng, B. Xia, Y. Yuan, Y. Wang, Y. Wang // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9 – P. 1073148.