

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТЕМИРБУЛАТОВ РИНАТ РАФАИЛЕВИЧ
**ПРЕДИКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

14.01.29 - «Нефрология»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Беженарь
доктор медицинских наук, профессор
А.В. Смирнов

Санкт-Петербург

2019

Оглавление

Оглавление	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРЕЭКЛАМПСИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРМЕННОСТИ. ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКТИВНОЙ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	27
1.1 Преэклампсия. Современные представления о патогенезе	27
1.2 Функция почек при нормально протекающей беременности. Морфофункциональные изменения в почках при преэклампсии	31
1.3. Хроническая болезнь почек и преэклампсия. Сложности дифференциальной диагностики	38
1.4 Маркёры-предикторы почечной дисфункции. Возможности прогнозирования преэклампсии	41
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	46
2.1 Клиническая характеристика пациенток с развитием преэклампсии во время беременности (основная группа).....	47
2.2 Клиническая характеристика пациенток с наличием хронической болезни почек (группа сравнения).....	56
2.3 Клиническая характеристика соматически здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа).....	59
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ	61
3.1. Роль концентрации ангиогенных факторов в дифференциальной диагностике хронической болезни почек и преэклампсии	62
3.2 Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров в первом триместре беременности	65

3.2.1 Прогностическое значение исследуемых биомаркеров в оценке риска развития преэклампсии в первом триместре беременности.....	69
3.3 Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров во втором триместре беременности	73
3.3.1 Прогностическое значение исследуемых биомаркеров в оценке риска развития преэклампсии во втором триместре беременности	78
3.4 Результаты логистического регрессионного анализа концентраций биомаркеров для прогнозирования развития преэклампсии	82
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
Выводы	100
Практические рекомендации.....	102
Список сокращений и условных обозначений.....	104
Список используемой литературы:	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Проблема преэклампсии как одной из основных причин материнской смертности, относится к одной из важнейших проблем акушерства, в связи с высокой распространенностью среди пациенток детородного возраста, частоты неблагоприятных перинатальных и материнских исходов и недостаточной ясности в вопросах патогенеза, а значит и терапии. Схожесть клинической симптоматики заставляет проводить аналогию между симптомами преэклампсии и хронической болезни почек. В обоих случаях отмечается высокая распространённость среди трудоспособной части населения, неблагоприятные отдалённые прогнозы, недостаточная изученность патогенетических механизмов [1, 2, 9, 10, 20].

Центральное значение в изучении патогенеза преэклампсии имеет расшифровка механизмов реализации процессов эндотелиальной дисфункции, генерализованного сосудистого спазма, системного воспаления и перекисного окисления как основных патогенетических механизмов, наиболее информативными клиническими признаками которых по-прежнему считаются артериальная гипертензия и протеинурия [2, 13, 15, 34, 93].

Согласно современным представлениям, важную роль в развитии преэклампсии отводят дисбалансу проангиогенных (васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF)) и антиангиогенных факторов (растворимая fms-подобная тирозин-киназа 1 типа (s-Flt), Эндоглин (s-Eng)), возникающему в результате неполноценной инвазии трофобласта в спиральные маточные артерии. Поскольку почки являются органом с высоким уровнем микроциркуляции, вызываемые преэклампсией сосудистые нарушения оказывают максимально негативное воздействие именно на них. Даже при умеренной преэклампсии в 67,3% случаев отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, а при среднетяжёлом и тяжёлом течении преэклампсии в 73,3% и 91,4% соответственно [16].

Мы предполагаем, что раннее выявление нарушения функции почек и своевременная терапия этого состояния способны улучшить текущие и отдалённые прогнозы. Выявление у пациентки факторов риска развития преэклампсии, описанных в литературе, позволяет акушерам-гинекологам лишь предположить развитие данной патологии на более поздних сроках гестации, а используемые в клинической практике рутинные лабораторные показатели, такие как уровень протеинурии, в т.ч. суточной, сывороточного креатинина и мочевины, не отображают минимальных (доклинических) изменений функции почек, которые необходимы для предиктивной диагностики и уверенного утверждения о риске развития преэклампсии. В течение последних 10-15 лет успехи в области молекулярной биологии, транскриптомики, метаболомики, протеомики, достижения в расшифровке генома человека, а также развития информационных технологий предоставили возможность анализировать сложные биологические системы при помощи специфических биомаркеров почечного повреждения [9]. Тенденция медицинской науки к активному исследованию специфических биомаркеров повреждения объясняется тем, что они обладают способностью к топической диагностике, несут информацию о характере и длительности повреждения, обладают высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике, имеют прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов, предоставляют возможность динамического контроля над эффективностью проводимой терапии [9, 43].

Использование данных лабораторных методов уже закрепилось в кардиологии, онкологии, а также в нефрологической практике. Учитывая высокую частоту нарушения функции почек во время беременности (как первичную, так и предшествующую патологию: нарушение функции почек при преэклампсии; хроническая болезнь почек у беременных), целесообразно внедрить использование биомаркеров повреждения почек в акушерскую практику. Мы предлагаем использование следующей панели маркеров: NGAL, KIM-1, подокаликсин, альфа -1 –микроглобулин и бета-2 микроглобулин – способны

выявлять повреждение почек на ранних этапах, до снижения их функции; креатинин, Цистатин-С - способны мониторировать функцию почек в динамике, например, при ХБП, необходимость перехода к заместительной почечной терапии. В связи с трудностью проведения дифференциального диагноза между преэклампсией и первичной почечной патологией у беременных на основании клинической картины, целесообразно исследовать биомаркеры ангиогенеза (sFlt-1, PLGF, S-эндоглин), изменения которых являются патогенетическим звеном развития преэклампсии.

Таким образом, изучение патологического изменения функции почек во время беременности при помощи биомаркеров раннего повреждения их функции, является актуальным направлением как для акушерства и гинекологии, так и для нефрологии – с целью понимания патофизиологических процессов в почках во время беременности при различных состояниях, а также ранней диагностики и своевременного начала терапии. Понимание патогенетических процессов и этапов почечного повреждения при беременности позволит в дальнейшем продолжить перспективные разработки в поиске эффективных и своевременных патогенетических подходов в терапии пациенток с преэклампсией. Так, например, в настоящий момент уже описаны первые успешные результаты использования рекомбинантного альфа-1-микроглобулина [47] и плацентарного фактора роста [101] при лечении преэклампсии у мышей.

Степень разработанности темы.

Изучение роли дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов в механизмах развития и прогрессирования преэклампсии, в настоящее время является предметом пристального внимания научных исследований [4, 40, 75, 76, 85]. Проводится поиск наиболее информативных «биомаркеров», определение которых позволит прогнозировать и мониторировать выраженность сосудистого повреждения, в т.ч. и структурно-функциональных нарушений в почке как одном из главных органов-мишеней. Существенный вклад в изучение данной проблемы внесли группы исследователей из США, Германии и Италии, [40, 76, 77, 110], которые показали, что на основании определения отношения про- и

антиангиогенных факторов в крови беременных из групп риска развития преэклампсии можно с высокой вероятностью прогнозировать её отсутствие во время текущей беременности. Продолжается поиск и других маркеров-предикторов преэклампсии. Эндотелиоз сосудов клубочков почек, повреждение канальцев нефрона за счёт протеинурии, повышенное внутрисосудистое свёртывание с развитием микроангиопатии расширили область научного поиска до определения уровня маркеров острого повреждения почек в качестве прогностических молекул развития преэклампсии. Jing Xiao с соавторами в 2013 г проведена оценка прогностической значимости мочевых форм ретинол-связывающего протеина (RBP), молекулы почечного повреждения (KIM-1), липокалина, ассоциированного с желатиназой (NGAL), известного также как «ренальный тропонин». Исследователями был показан высокий уровень специфичности и чувствительности метода определения маркеров ранней диагностики ОПП в качестве прогнозирования преэклампсии, особенно в комбинации нескольких маркеров. Топическая гетерогенность молекул-предикторов ПЭ и ОПП смещает область их применения в сторону дифференциально-диагностических биомаркеров преэклампсии и ХБП. В последнее время ряд авторов выделяет две клинические формы преэклампсии - раннюю и позднюю, которые развиваются до и после 34 недель беременности соответственно [15, 85]. Такое разделение обусловлено разностью клинической картины, характером течения и частотой неблагоприятных исходов. Ранняя форма считается более агрессивной, часто сопровождается нарушениями функции плаценты и требует не менее агрессивных методов терапии. В отличие от поздней формы преэклампсии, у пациенток с ранним вариантом клинической манифестации, как правило, отсутствуют конституциональные нарушения, предрасполагающая патология почек и другие экстрагенитальные заболевания [15, 37, 100].

Таким образом, актуальность настоящего исследования заключается в поиске биомаркеров-предикторов преэклампсии и прогнозирование сроков манифестации

заболевания на основании почечной дисфункции и ангиогенного дисбаланса, возникших ещё на доклиническом этапе.

Цель исследования.

Оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек и ангиогенных факторов в развитии преэклампсии, а также определить их значение в патогенезе ранней и поздней формы заболевания для её дифференциальной диагностики с изолированной почечной дисфункцией.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Выявить частоту возникновения ранней и поздней формы преэклампсии в зависимости от наличия у беременных хронической болезни почек, с последующей оценкой перинатальных исходов.

2. Выявить особенности изменения в динамике концентрации ангиогенных факторов (PlGF, sFlt-1, s-Eng) и маркеров острого повреждения почек (цистатин-С, sNGAL, uKIM-1, подокаликсин, альфа-1- и бета-2-микроглобулин) у беременных с преэклампсией в первом и начале второго триместра беременности.

3. Изучить характер изменений ангиогенных факторов и маркеров острого повреждения почек у беременных с преэклампсией и наличием хронической болезни почек.

4. Определить зависимость между риском развития преэклампсии и концентрацией ангиогенных факторов и маркеров острого повреждения почек.

5. На основании концентрации ангиогенных факторов определить дифференциально-диагностические критерии хронической болезни почек и преэклампсии.

Научная новизна работы.

1. Впервые в клинических условиях у беременных пациенток была проведена комплексная оценка функции почек на основании изучения маркеров ОПП в совокупности с ангиогенным статусом, получены прямые достоверные корреляции этих показателей с развитием преэклампсии и сроком её манифестации.

2. Впервые в клинической практике в моче и сыворотке крови беременных с ХБП изучен широкий спектр маркеров почечного повреждения, доказана разность патогенетических механизмов почечной дисфункции при преэклампсии и ХБП на основании изменения ангиогенного статуса. Полученные результаты позволяют дифференцировать симптомы преэклампсии у пациенток с наличием ХБП.

3. Впервые на основании лабораторных данных показана гетерогенность ранней и поздней формы преэклампсии. Оценено значение дисбаланса ангиогенных факторов и их высокая прогностическая значимость в развитии ранней формы преэклампсии. Произведена оценка информативности маркеров ОПП в предиктивной диагностике поздней формы преэклампсии.

4. Подтверждена возможность использования панели биомаркеров, состоящей из ангиогенных факторов и маркеров ОПП, в качестве предиктивной диагностики как ранней формы преэклампсии. Показано, что снижение отношения $s\text{-Flt-1}/\text{PlGF} \geq 50$, в совокупности с повышением концентраций, $s\text{NGAL}$ и $u\text{KIM-1}$ повышает риск развития ранней формы преэклампсии в 3 раза по сравнению с пациентками без исходного нарушения функции почек.

Теоретическая и практическая значимость.

В клинических условиях было подтверждено значение определения ангиогенного статуса и маркеров ОПП у беременных на ранних сроках гестации в качестве предиктивной диагностики развития преэклампсии. В результате теоретически обоснованы и практически апробированы диагностические панели биомаркеров у пациенток в первом и начале второго триместра гестации с целью прогнозирования развития преэклампсии. Результаты этих тестов позволяют выделить среди пациенток группы риска по развитию преэклампсии, что требует более тщательного наблюдения, контроля цифр артериального давления, протеинурии и обоснованного назначения антикоагулянтов в профилактических дозировках. Выявленная в настоящем исследовании возможность дифференциальной диагностики прогрессирования предрасполагающей почечной дисфункции и преэклампсии является предпосылкой для пересмотра критериев досрочного родоразрешения при нарастании степени протеинурии.

Методология и методы исследования.

Настоящее исследование проведено в период с сентября 2015 по сентябрь 2018 гг. в акушерском отделении патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии (зав кафедрой д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь), Специальные методы исследования проведены в подразделениях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России: центральная межклиническая лаборатория, лаборатория гомеостаза НИИ нефрологии. (директор д.м.н., профессор А.В. Смирнов).

Научно-статистическая программа исследования включала в себя сбор клинических и анамнестических данных, разработку критериев включения, невключения и исключения пациенток из исследования, регистрацию данных медицинской документации, статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение полученных результатов. В соответствии с поставленными целью и задачами разработана программа исследований, предусматривающая клиничко-анамнестические и лабораторные методы диагностики (включая иммуноферментный анализ); методы исследования и статистическую обработку полученных данных.

В настоящее исследование, в общей сложности было включено 138 беременных женщин, из них – 62 больных хронической болезнью почек от первой до четвёртой стадии, и 40 пациенток составили контрольную группу (рис. 1).

В соответствии с поставленной целью и задачами, исследование было разделено на четыре этапа (рис. 1). В первый этап исследования было включено 138 беременных, из них у 62 пациенток имелась ХБП. У всех исследуемых был осуществлён скрининговый забор сыворотки крови и мочи при сроке беременности 10-14 и 16-24 недели, произведено банкирование полученного биоматериала, осуществлён анализ анамнестических данных, выявление факторов риска развития ПЭ.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Целью второго этапа исследования являлось выявление дифференциально-диагностического критерия ХБП и ПЭ. В данный этап исследования вошли 122 из 138 пациенток. У 36 пациенток был зафиксирован случай преэклампсии, определён средний срок манифестации и осуществлён забор и банкирование сыворотки крови. У 46 пациенток с наличием клинически значимой протеинурии ($>0,3$ г/24ч), выявленной до настоящей беременности, либо при первом посещении врача и постановке на учёт в женской консультации, а также в контрольной группе у 40 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности, при высчитанном ранее среднем сроке манифестации преэклампсии также был осуществлён забор и банкирование сыворотки крови, с последующим анализом концентраций sFlt-1, PlGF в группах, проведением логистического регрессионного анализа, построением ROC-кривой и определением пороговых значений (cutoff point). На основании изменений концентраций ангиогенных факторов был выявлен дифференциально-диагностический критерий преэклампсии и хронической почечной патологии. В связи с продолжающимся сбором материала, после получения результатов второго этапа исследования, в третий этап удалось включить ещё 16 беременных с наличием ХБП. На третьем этапе исследования было проведено проспективное когортное исследование, где на основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности, 138 пациенток были разделены на 3 группы:

I группа (основная) - 66 пациенток с развитием гипертензивных расстройств при беременности (из них: 1-я подгруппа – 30 пациенток с ХБП и 2-я подгруппа - 36 пациенток без ХБП);

II группа (сравнения) - 32 пациентки с ХБП без развития гипертензивных расстройств:

III группа (контрольная) - 40 пациенток с физиологическим течением данной беременности и неосложнённым репродуктивным анамнезом.

Задачами четвёртого этапа исследования являлись ретроспективный анализ уровней биомаркеров в исследуемой группе и оценка их прогностической значимости в развитии преэклампсии.

Все женщины соответствовали критериям включения. В доступной форме им были объяснены цель, задачи и этапы исследования, после чего было получено и подписано добровольное информированное согласие для участия.

Критерии включения, невключения и исключения представлены в Главе 2. Согласно клинической характеристике групп.

Лабораторные методы исследования.

В таблице 1. Представлены лабораторные методы и сроки исследования.

Таблица 1 - Лабораторные исследования и сроки забора материала

Срок исследования Данные	10-16, 16-24 недели беременности
Клинический анализ крови	+
Коагулограмма	+
Биохимический анализ крови	+
Определение уровня Цистатина-С в сыворотке крови и моче (количественный «сэндвич» метод ИФА)	+
Определение уровня подокаликсина (ИФА)	+
Определение уровня микроальбуминурии, α 1-микроглобулина и β 2-микроглобулина в моче (иммунохимический метод)	+
Определение уровня KIM – 1 в моче (латеральный иммуноанализ)	+
Определение уровня NGAL (количественный «сэндвич» метод ИФА)	+
Определение в крови уровня sFlt-1/PLGF, эндоглин-1 (метод ИФА)	+

В данной работе применялись современные методы исследования, с использованием реактивов и аппаратуры лидирующих фирм производителей лабораторного оборудования, таких как: Quantikine (R&D Systems, Великобритания), «R&D systems» (США), Quantikine Human TIM-1 Immunoassay (Великобритания), «Volusson 730 Expert» , «HewlettPackard» (США), Elecsys, Cobas e601 (Roche, Германия), Konelab 60i (Финляндия), «СтатФакс» (Россия), DiaSys (Германия) и др.

Главными принципами в ходе проводимых исследований были следующие:

1. Сопоставление клинических особенностей течения и исходов беременности, метода родоразрешения, оценка внутриутробного состояния плода и новорожденного.

2. Сроки проведения исследований основных физиологических и биохимических параметров были максимально приближены друг к другу, согласно дизайну исследования.

3. Анализ полученных результатов проводился при помощи методов статистической обработки, представленных далее по тексту

Общеклинические методы.

У всех пациенток, участвующих в исследовании, проводился анализ структуры экстрагенитальной патологии и акушерско-гинекологического анамнеза. При сборе анамнеза особое внимание уделялось наличию факторов риска развития ПЭ:

- ✓ перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний;
- ✓ максимальные цифры АД до беременности;
- ✓ наличие гипергомоцистеинемии (АФС);
- ✓ наличие сахарного диабета до беременности;
- ✓ ГБ, ОНМК, ИБС у родственников 1 степени родства;
- ✓ Какая беременность по счёту от партнера;
- ✓ преэклампсия при предыдущей беременности от другого партнера;

- ✓ преэклампсия у матери, либо у сестры;
- ✓ любые заболевания почек;
- ✓ индекс массы тела;
- ✓ курение в течение настоящей беременности;
- ✓ стаж курения;
- ✓ варикозная болезнь;
- ✓ прием антигипертензивных препаратов;
- ✓ перерыв после последних родов;
- ✓ САД;
- ✓ ДАД;
- ✓ отеки, выраженность;

Объективное обследование состояло из общего осмотра, в ходе которого оценивалось состояние нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

При акушерско-гинекологическом осмотре особое внимание уделялось соответствию размеров матки предполагаемому сроку гестации. Данные, полученные при определении высоты стояния дна матки и окружности живота сравнивали с их нормальными показателями.

Всем участвующим в исследовании беременным проводилось стандартное лабораторное обследование: определялась принадлежность группы крови и резус принадлежности крови, оценивались результаты клинического и биохимического анализа крови, коагулограмма, общий анализ мочи, анализ мазков на микробиоценоз и посевов из цервикального канала.

Определение артериального давления производилось стандартным методом Н.С. Короткова. Согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», критериями диагностики артериальной гипертензии являлось повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического ≥ 90 мм.рт.ст., определённое как среднее в

результате, как минимум, двух измерений, на одной руке через 15 минут [5]. При этом, критериями умеренной артериальной гипертензии являлись цифры систолического АД от 140 до 159 мм.рт.ст. и/или диастолического АД от 90 до 109 мм.рт.ст. Тяжёлая артериальная гипертензия диагностировалась при систолическом АД ≥ 160 мм.рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 110 мм.рт.ст. [5]

Биохимические методы.

Биохимические исследования включали определение количества общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы венозной плазмы, электролитов: ионов калия, натрия и хлора, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови, которые проводились на биохимическом анализаторе с применением компьютерных программ и специальных реактивов. Определялся уровень АЧТВ; протромбиновое время; МНО/ПТИ; общий белок крови; АЛТ; протеинурия; гемоглобин; гематокрит; тромбоциты; фибриноген.

Уровень креатинина изучался в плазме венозной крови по методу, который основан на реакции Яффе, с использованием диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум», уровень мочевой кислоты — на приборе Konelab 60i (Финляндия) кинетическим методом цветной реакции, а уровень мочевины — на анализаторе «СтатФакс» (Россия) с помощью диагностического набора «Диакон Н».

Цистатин-С определяли с помощью диагностического набора DiaSys (Германия) иммуно-турбидиметрическим тестом в сыворотке крови. Нормальные значения составляют 0,58–1,02 мг/мл. Для оценки фильтрационной функции почек по формуле Ноек et al. (2003) рассчитывали СКФ:

$$\text{СКФ [мл/мин/1,73 м}^2\text{]} = (80,35 / \text{цистатин-С [мг/мл]}) - 4,32.$$

Также СКФ рассчитывали с помощью стандартных формул Cockcroft–Gault и MDRD.

Определение уровня NGAL, альфа-1-микроглобулина, бета-2-микроглобулина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа

Метод количественного определения NGAL в сыворотке крови основан на «сэндвич» методе иммуноферментного анализа. В данном методе, BioVendors

Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых поликлональными антителами к липокалину-2 человека. Через 60 минут после инкубации и тщательной промывки, в лунки добавлялись биотинилированные поликлональные антитела к липокалину-2 человека, и инкубация проводилась еще один час.

После инкубации проводилась повторная тщательная промывка, затем в лунки добавлялся конъюгат стрептавидина-HRP и инкубирование в течении 30 минут. Далее, после одной промывки в лунки добавлялся субстрат тетраметилбензидин (ТМВ), с которым происходило взаимодействие связавшегося конъюгата. Реакция останавливалась добавлением раствора кислоты, а абсорбцию получившегося желтого раствора определяли спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция пропорциональна концентрации NGAL в исследуемом образце. Калибровочная кривая была построена с использованием значений полученных для стандартов маркеров, поставляемых с набором. Концентрацию биомаркера в исследуемых образцах определяли, используя построенную калибровочную кривую. Минимально определяемая концентрация составляла 0,02 нг/мл.

Содержание альфа-1-микроглобулина определялось иммуноферментными наборами Immundiagnostik, методом ELISA.

Метод определения в сыворотке крови бета-2-микроглобулина также основывается на количественном иммуноферментном анализе типа «сэндвич» при помощи тест-системы ELISA, Cusabio.

Определение уровня sFlt-1, PlGF и S-эндоглина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Определение уровня факторов sFlt-1, PlGF и S-эндоглина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного «сэндвич»-ИФА с использованием коммерческих наборов Elecsys, Cobas e601 (Roche, Германия). Анализ выполнялся в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Проведен анализ всех образцов сыворотки в дублетах, для статистической

обработки использовалось среднее арифметическое из двух полученных значений оптической плотности.

У пациенток осуществлялся забор 5,0 мл крови из локтевой вены натощак. Кровь центрифугировалась в течение 15 минут при 1500 оборотов в минуту. Сыворотка крови отбиралась в пробирки типа эппендорф объемом 1,5 мл и хранилась при температуре -20°C .

С помощью иммуноферментного анализа вышеуказанные соединения определяли в сыворотке крови. Содержание эндоглина определялось иммуноферментными наборами «R&D systems», USA.

Основным принципом данного метода является технология двухстадийного «сэндвич-анализа»: реакция протекает в лунках, в которые предварительно нанесены моноклональные антитела к определяемому аналиту. В тест-системах для определения указанных клеточных регуляторов и ферментов используются мышиные моноклональные антитела. На первом этапе в лунку вносят стандартные и исследуемые образцы проб, которые вступают в специфическую реакцию с антителами, нанесенными в лунку и вещество, определяемое из этих образцов, остается в лунке, связываясь с соответствующими антителами.

После тщательной предварительной промывки и удаления всех несвязавшихся веществ, на второй стадии в лунку вносят меченный специфический конъюгат моноклональных антител, который количественно связывается с соответствующим аналитом, перешедшим на поверхность лунки из исследуемой пробы. Фермент, присутствующий в его составе, вступает в цветную реакцию с субстратом, что позволяет количественно измерить уровень искомого аналита в соответствии с величиной оптической плотности в каждой лунке.

Аналитическая чувствительность метода – 0,007 нг/мл для эндоглина. О высокой воспроизводимости методов свидетельствовали следующие коэффициенты вариации: внутри серии – 3,3%, между сериями – соответственно 3,0% и 6,3%.

Определение уровня КИМ-1, подокаликсина в моче методом иммуноферментного анализа

Метод определения в моче КИМ-1 основывается на количественном твердофазном иммуноферментном анализе типа «сэндвич». В данной тест-системе, Quantikine Human TIM-1 Immunoassay, лунки микропланшета покрыты специфическими моноклональными антителами к КИМ-1. В процессе реакции в лунки планшета добавляют стандарты и образцы, и КИМ-1, который присутствует в образцах, связывается и иммобилизованными антителами.

После промывки удаляются все несвязавшиеся компоненты, а в лунки добавляется конъюгат моноклональных антител к КИМ-1 с ферментом. После второй промывки и удаления несвязавшегося конъюгата фермент-антитела, добавляют субстратный раствор, взаимодействующий с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность развития окраски прямо пропорциональна концентрации КИМ-1, который связался на первом этапе. Цветную реакцию останавливают стоп-реагентом и интенсивность окраски измеряют на планшетном фотометре. Минимально измеряемая концентрация КИМ-1 составляет в среднем 0,009 нг/мл, в диапазоне 0,003-0,046 нг/мл.

Метод определения в моче подокаликсина также основывается на количественном иммуноферментном анализе типа «сэндвич» при помощи тест-системы ELISA, Cloud-Clone Corp.

Функциональные методы исследования.

Ультразвуковое исследование

Все пациентки, включенные в наше исследование проходили ультразвуковое исследование плода, с использованием ультразвуковых аппаратов «Volusson 730 Expert». Данная позволяет получить результат обследования в реальном времени. Полученные в ходе УЗИ результаты размеров плода оценивались с европейскими нормативными значениями (1995). Определялась предполагаемая масса плода и его длина. Уровень степени зрелости плаценты определяли по критериям P.A. Grannum (1983), которые выделяют 4 ее степени: 0, I, II, III.

При наличии хронической почечной патологии проводилось ультразвуковое исследование (размеры, структура, расположение, состояние чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов)

Допплерометрическое исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод»

Допплерометрия параметров кровотока в маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудах проводилась на ультразвуковом оборудовании сканеров «Voluson 730 Expert» после 30 недель гестации в режиме непрерывной пульсовой доплеровской волны с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц

При сканировании кровотоков в артерии пуповины определялся в максимальной близости от пупочного кольца плода. В маточных артериях при различных плоскостях сканирования матки, в основном в зоне нижнего маточного сегмента, на границе средней трети и наружной зоны миометрия определялась кривая скоростей кровотока (КСК).

В средней мозговой артерии плода определение кровотока проводилось при горизонтальном сканировании головки плода на уровне перекреста зрительных путей и ножек мозга. При оценке КСК высчитывалось систоло-диастолическое соотношение (С/Д), определяемое при отношении максимальной систолической скорости кровотока. При фиксации случаев нулевых и отрицательных значений кровотока высчитывался индекс резистентности (ИР). Для синхронного анализа изменений кровотока в маточно-плодовом и плодово-плацентарном звеньях вычисляется плацентарный коэффициент (ПК).

Для оценки полученных показателей КСК в пуповинной и маточной артериях нами были использованы нормативные показатели А.Н. Стрижакова и соавт. (1996). Превышение для соответствующего срока гестации норм СДО для артерии пуповины и маточной артерии более чем на два стандартных отклонения, расценивались как патологическое изменение и отклонение от

нормальных значений. Превышения параметра СДО более 4,4 в средней мозговой артерии у плода расценивались как нормальные показатели.

Аntenатальная кардиотокография

Начиная с 32 недель для оценки состояния плода в III триместре беременности проводилась кардиотокография с применением неинвазивного ультразвукового измерения, работающего по принципу, основанном на эффекте Допплера, при проведении абдоминального расположения датчика. Данное исследование проводится при помощи аппаратов 8030А «HewlettPackard» (США). Запись осуществлялась длительностью не менее 40 минут в положении пациентки на боку. Скорость движения бумаги составляла 1 см/мин. В ходе анализа кардиотокограммы определялся характер variability базального ритма сердечных сокращений, наличие акцелераций, их количество и амплитуда, а также амплитуда, характер и количество децелераций.

Оценка состояния новорожденных (перинатальные исходы)

Одним из основных методов исследования перинатальных исходов являлся анализ оценки состояния плода при рождении по шкале Апгар. Проанализированные антропометрические данные позволили провести ретроспективную оценку таких осложнений преэклампсии как синдром задержки внутриутробного роста плода – косвенного показателя степени выраженности плацентарной недостаточности. Анализ раннего неонатального периода было проведен у 138 новорожденных. Сразу после рождения все младенцы были осмотрены неонатологом. В течение 5 мин была определена оценка состояния новорождённого по шкале Апгар, масса, рост, окружность грудной клетки и головки. Сравнение проводилось с популяционными нормативами. В соответствии со стандартными критериями, нормативные показатели данной оценки находились в интервале от 10 до 90 перцентилей, менее 10 или более 90 были приняты за отклонение от нормы. Для постановки диагноза СЗВРП оценивалось наличие таких признаков как снижение массы тела ниже 10 перцентилей для рассчитанного срока гестации.

При оценке перинатальных исходов нами наряду с абсолютными значениями, использовались специальные оценочные индексы массо-ростовых соотношений. В ходе последующих суток после рождения оценивалась динамика изменения массы новорожденных, течение раннего адаптационного периода, необходимость искусственной вентиляции лёгких. При необходимости реанимационных мероприятий новорождённого, после стабилизации состояния, осуществлялся перевод в специализированные реанимационные отделения городских стационаров на второй этап выхаживания.

Статистические методы.

Все данные, полученные в результате сбора анамнеза, объективного, лабораторного, инструментального и специального биохимического обследования вносились в электронную карту, созданную в приложении MicrosoftExcel 2016.

Статистическая обработка выполнялась на персональном компьютере с применением специальной статистического программного обеспечения «SPSS Statistics22.0» для операционных систем Windows. На первом этапе для всех полученных данных определялся их формат, а именно номинальный, порядковый или интервальный. Для оценки и сравнения средних величин в ходе работы были выбраны следующие непараметрические тесты:

Ранговый коэффициент корреляции по Спирману - использовался для выявления связи (корреляции) между различными переменными. Полученные результаты были проверены на корреляцию с такими параметрами как, беременность по счету, максимальные цифры АД до беременности, гипергомоцистеинемия (АФС), сахарный диабет до беременности и т.д.

Для большинства показателей при оценке достоверности между средними значениями выборок, а также для определения степени корреляции рассчитывалась вероятность ошибки p . Значение данного показателя находится в интервале от 0 до 1. Интервал данного показателя менее 0,05 на основании принятых нормативах, считается значимыми; утверждения с вероятностью ошибки $p \leq 0,01$ – очень значимыми, а показатель в интервале менее 0,001 –

максимально значимыми. Различия с p более 0,0 статистически не являются достоверными.

Подготовка данных для проведения дальнейшего анализа выполнялась с помощью SNP_tools версии 1.61 – свободно-распространяемого расширения для MS Excel. Также статистическая обработка определенных данных проводилась в свободно распространяемом программном продукте WINPEPI версии 10.8.

Для определения статистической значимости различий применялся критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей.

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – способ оценки полезной информации того или иного типа тестирования, она может быть использована для сравнения двух разных тестов и выбора оптимального значения, граничного значения для конкретного теста. Рисуя ROC-кривую для данного теста, мы рассматриваем все точки отсечения, которые дают уникальную пару значений чувствительности и специфичности, и график взаимосвязи чувствительности с величиной «единица минус специфичность» (тем самым сопоставляя вероятность положительного результата тестирования у пациенток с наступлением беременности и тех, у кого беременность не наступила). ROC-кривая для теста, который имеет некоторое полезное применение, будет расположена слева от диагонали. В зависимости от весомости последствий ложноположительных и ложноотрицательных результатов тестирования и распространенности состояния, мы можем выбрать оптимальную точку разделения для теста из этого графика. Понижение значения точки разделения повышает чувствительность, а повышения значения точки разделения повышает специфичность модели. Чем ближе ROC-кривая к верхнему левому углу диаграммы, тем лучше прогнозная возможность полученной модели. Чем больше площадь под ROC-кривой (верхний предел равен 1), тем лучше модель, объясняющая различия между сравниваемыми группами зависимой переменной [8].

Положения, выносимые на защиту

1. Количественное определение в моче и сыворотке беременных ангиогенных факторов и маркеров ОПП является не только методом предиктивной диагностики преэклампсии, но и способом прогнозирования риска развития ранней формы данного заболевания, а также вариантом мониторинга активности/прогрессирования почечной дисфункции - прогностически неблагоприятными факторами являются повышение отношения s-Flt-1/PlGF и повышение уровня NGAL, KIM-1, B2M мочи в первом и начале второго триместра беременности, что косвенно отражает нарушение инвазии трофобласта, либо доклинические признаки повреждения клубочков и проксимальный отделов почечных канальцев.

2. Повышение концентрации маркеров почечного повреждения (NGAL, KIM-1, A1M, B2M, цистатина-С и подокаликсина) у беременных женщин с протеинурией, при неизменном ангиогенном статусе может являться лабораторным критерием в дифференциальной диагностике изолированной почечной дисфункции и преэклампсии.

3. Использование панели биомаркеров, состоящей из про- и антиангиогенных факторов в совокупности с маркерами острого повреждения почки обладает большей прогностической значимостью в отношении ранней диагностики преэклампсии в отличие от исследования в отдельности данных лабораторных показателей.

4. Преобладание изменений в первом и начале второго триместра беременности в концентрации маркеров острого повреждения почек над отклонениями в ангиогенном статусе у пациенток с развившейся поздней формой преэклампсии отражает патогенетическую гетерогенность двух клинических форм данного заболевания. Ключевым патогенетическим звеном развития ранней преэклампсии является совокупность дисбаланса ангиогенных факторов, вызванный недостаточностью проангиогенного компонента и избыточной продукцией антиангиогенных субстанций плацентой, подвергшейся недостаточной инвазии в спиральные маточные артерии, а также наличие

предсуществующей почечной дисфункции, отражением которой является изменения в концентрациях маркеров острого повреждения почек.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследований и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: «Актуальные проблемы перинатального акушерства», к 120-летию профессора Яковлева И.И. (Санкт-Петербург, 2017); телемост ПСПбГМУ им. И.П. Павлова - Первый МГМУ им. И.М.Сеченова "Медицинский английский" (Санкт-Петербург, 2017); пре-конгресс курс «Актуальные проблемы современного акушерства (Санкт-Петербург, 2017); 1-й международный научный конгресс "Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии" (Санкт-Петербург 2017); международный конгресс "Большие акушерские и неонатальные синдромы - патофизиология и клиническая практика" (Санкт-Петербург, 2017); V Форум университетской науки "Научно-медицинское прогнозирование, его молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза и различные ятрогенные влияния" (Москва, 2018); европейский конгресс перинатальной медицины (Санкт-Петербург, 2018); XIX Всероссийский Научно-образовательный форум "Мать и Дитя" и VI съезд акушеров-гинекологов России (Москва, 2018); XIII Научно-практическая конференция" амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости" (Санкт-Петербург, 2018).

Обсуждение диссертации состоялось на совместной научной конференции сотрудников кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии, акушерства, гинекологии и репродуктологии, кафедры нефрологии и диализа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад И.П. Павлова Минздрава РФ 07 ноября 2018 года, протокол №8.

Автором лично проведены клиническое и инструментальное обследование пациенток, курация беременности, назначение терапии, определение тактики ведения и сроков родоразрешения, оперативное родоразрешение, организация реабилитационных мероприятий и терапия в послеродовом периоде; определены показания для досрочного родоразрешения и пролонгирования беременности;

выполнены обработка первичной медицинской документации, систематизация, статистическая обработка полученных данных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 - в журналах, рекомендуемых ВАК.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРЕЭКЛАМПСИИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКТИВНОЙ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Преэклампсия. Современные представления о патогенезе

Широко известно, что преэклампсия – осложнение беременности, являющееся одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, с частотой встречаемости 12-21%, не имеющее тенденции к снижению [10, 21, 27, 106]. В Российской Федерации преэклампсия занимает второе место в структуре причин материнской летальности и встречается у 5-30% беременных [1, 10, 11, 12]. Для организма матери развитие преэклампсии во время беременности грозит такими осложнениями как острое повреждение почек с последующим развитием почечной и печёночной недостаточности, отёк лёгких, отслойка сетчатки, отёк зрительного нерва, острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу, преждевременная отслойка плаценты, геморрагический шок, HELLP-синдром [2, 4, 13, 14, 18, 108]. Для плода и новорождённого преэклампсия может послужить причиной задержки внутриутробного роста, недоношенности, поражения центральной нервной системы, синдрома дыхательных расстройств, а также – антенатальной гибели и мертворождения [3, 7, 16, 108, 112]. На данный момент единственным радикальным методом лечения преэклампсии является родоразрешение, что является причиной 6% случаев преждевременных родов из общего числа, 19% из которых ассоциированы с патологией плода в виде различных метаболических, гормональных и сердечно-сосудистых заболеваний [28, 107]. Обращает на себя внимание, что в отдалённом прогнозе у женщин, перенёсших преэклампсию, отмечается повышенная частота развития ожирения, хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета,

ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения [116].

Согласно клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» от 07.06.2016 г. под термином преэклампсия понимают мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся сочетанием артериальной гипертензии с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [5].

Несмотря на большой интерес научной общественности, активное изучение вопроса этиологии и патогенеза преэклампсии, однозначного понимания чёткой последовательности происходящих в организме беременной изменений при данной патологии в настоящее время нет. Возможно, причиной сложности поиска первичного звена является сочетание сразу нескольких патогенетических факторов, а также мультисистемность поражения. Тем не менее в настоящее время принято считать, что основными патогенетическими звеньями в развитии преэклампсии являются системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, дисбаланс проангиогенных и антиангиогенных факторов, метаболические нарушения [41, 76, 97], пусковым механизмом которых служит неполноценная инвазия трофобласта, вызывающая снижение ремоделирования и обструктивные повреждения спиральных артерий в зоне соединения или в миометрии [32].

Ряд авторов выделяет от двух до четырёх стадий в развитии преэклампсии [15, 91, 93]. Двухстадийная модель на первой стадии подразумевает продуцирование плацентой субстанций, взаимодействующих с предрасполагающими материнскими факторами, в результате чего наступает вторая стадия - клинические проявления преэклампсии [91]. Принимая во внимание иммунные механизмы, зарубежные авторы добавили к существующим стадиям - прекоцепционную (выработка иммунной системы матери

толерантности к отцовским антигенам семенной жидкости и спермы), а также стадию недостаточной иммунной адаптации материнского организма к плоду, приводящей к нарушению плацентации [15]. Однако известно, что при патологии плаценты возможно развитие хронической плацентарной недостаточности без преэклампсии. Это в свою очередь свидетельствует о том, что ранние стадии преэклампсии не всегда являются обязательным предвестником её клинических проявлений [93].

Гетерогенность клинической картины преэклампсии позволила выделить в настоящий момент два основных патогенетических варианта: раннюю и позднюю формы [15, 85]. Ранняя форма преэклампсии характеризуется манифестацией до 34 недель беременности, сочетанием с задержкой роста плода, более высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода, обусловленных повреждением плаценты. Частота встречаемости данного фенотипа составляет 5-20% всех случаев преэклампсии. Развитие этого варианта заболевания связывают с дезадаптацией иммунной системы и нарушением плацентации, что проявляется ранней активацией симпатoadреналовой системы, повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, недостаточной инвазией трофобласта и незавершенной трансформацией спиральных маточных артерий [15]. По данным ультразвуковой фетометрии отмечается задержка роста плода, доплерометрическое исследование маточного кровотока позволяет выявить аномальную форму кривой с наличием дикротической выемки и повышенным пульсационным индексом [46].

Более 80% всех случаев преэклампсии приходится на позднюю форму [15], которая чаще ассоциирована с метаболическим синдромом, хронической артериальной гипертензией, хронической болезнью почек. В отличие от ранней преэклампсии, при данном варианте развития заболевания реже встречается задержка внутриутробного роста плода, масса и площадь поверхности плаценты увеличены, а при доплерометрическом исследовании маточных артерий чаще всего не отмечается изменений [100]. В пользу конституциональных причин поздней преэклампсии свидетельствуют работы, указывающие на то, что

висцеральное ожирение определяет провоспалительное состояние с эндотелиальной дисфункцией, что усиливает провоспалительные стимулы из плаценты в поздние сроки беременности. Так частота поздней преэклампсии увеличивалась в 11-15 раз при повышении общей прибавки массы тела при исходно высоком индексе массы тела [37].

1.2 Функция почек при нормально протекающей беременности. Морфофункциональные изменения в почках при преэклампсии

Беременность – «стресс-тест» для материнских гломерул и в особенности для гломерулярных эндотелиальных клеток и подоцитов. Понимание этих изменений имеет большое значение не только для оценки нормальных показателей, но также позволяет оценивать изменения функции почек при многих нарушениях, которые могут возникнуть вовремя гестации.

Из-за изменений в сосудистом и интерстициальном пространстве, почки обычно увеличиваются в размере до 30%, с увеличением длины на 1-1,5 см. Гидронефроз также является причиной увеличения размеров почек, в основном носит вторичный характер и связан с механической обструкцией мочеточников. Правый мочеточник чаще подвергается воздействию в связи с пересечением подвздошных и яичниковых сосудов при входе в таз [36].

Функция почек меняется не только во время беременности, но уже и на преконцепционном этапе в ответ на гормональные изменения во время менструального цикла. По сравнению с фолликулярной фазой, артериальное давление и сосудистое сопротивление в лютеиновой фазе снижается, что приводит к увеличению сердечного выброса, почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [33]. Эти изменения продолжаются на протяжении большей части беременности. Увеличение СКФ на 20% и 45% отмечалось на 4 и 9 неделе беременности соответственно. При доношенном сроке, скорость клубочковой фильтрации на 40% выше по сравнению с небеременными женщинами, а затем отмечается её снижение до нормы и достижение исходного уровня через 1 месяц после родоразрешения [68].

В вышеизложенных изменениях принимают участие несколько гормональных механизмов. Во время лютеиновой фазы прогестерон играет основную роль в увеличении почечного кровотока и СКФ, продолжая своё

влияние и во время беременности. Причиной повышенного уровня ренина являются экстраренальные источники, а именно яичники и децидуальная ткань. Продуцирование ангиотензиногена печенью увеличивается под влиянием эстрогена, а уровень альдостерона повышается во время беременности [33]. Несмотря на повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), во время беременности наблюдается вазодилатация. Прогестерон и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) являются связующим звеном с простаглицлинами, увеличивающими рефрактерность к ангиотензину II. Кроме того, рецепторы ангиотензина II типа I (AT1) менее чувствительны при нормальной беременности, поскольку они находятся в мономерном состоянии [99].

Релаксин, вырабатываемый желтым телом, децидуальной тканью и плацентой, увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, что опосредовано усилением NO-зависимой вазодилатации. Однако, в исследовании, в котором сравнивались уровни релаксина между пациентками с преэклампсией и нормальной беременностью, не было обнаружено различий в уровнях релаксина между двумя группами, и отсутствовала четкая корреляция между уровнями релаксина и СКФ, средним артериальным давлением, почечным кровотоком или почечным сосудистым сопротивлением на поздних сроках беременности [71].

Сохранение натрия и увеличение объёма циркулирующей крови (ОЦК) частично опосредовано увеличением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Причиной активации может быть системная вазодилатация, которая приводит к относительному снижению ОЦК и давления, вследствие чего происходит задержка около 900-1000 мэкв натрия и около 6-8 л. воды, из которых 4-6 л находится во внеклеточном пространстве [64].

При патологически протекающей беременности, функция почек может быть нарушена. В развитых странах тяжёлая преэклампсия составляет около 40% острой почечной недостаточности во время беременности. Так, микроангиопатия,

в той или иной степени, присутствующая при преэклампсии, в разной степени влияет на мозг, печень, почки и плаценту, являясь одним из основных патогенетических механизмов развития преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома. При таких условиях возможно развитие значительного снижения почечной функции, однако у пациентов при этом азотемия встречается редко [70].

В почках гистологическая картина преэклампсии представлена отёком эндотелиоцитов клубочков и их отслойкой с накоплением субэндотелиальных фибриноидных отложений, что приводит к окклюзии клубочковых капилляров, уменьшению плотности и размера эндотелиального просвета и утолщению базальной мембраны клубочка [71]. Эти изменения, характерные для эндотелиоза, сочетаются с признаками тромботической микроангиопатии, проявляющейся тромбозом капилляров. В совокупности эти патологические процессы ухудшают гломерулярную проницаемость капилляров и уменьшают площадь поверхности фильтрации, что приводит к уменьшению СКФ. Несмотря на гипертензию и повышение сосудистого сопротивления почек, не было обнаружено различий в скорости почечного кровотока между пациентками с преэклампсией и женщинами с нормально протекающей беременностью [71].

В некоторых исследованиях отмечается, что при преэклампсии наблюдается увеличение сердечного выброса вместе с ростом периферического сосудистого сопротивления (ПСС) по сравнению с этими показателями при нормально протекающей беременности, что и приводит к повышению артериального давления. Обращает на себя внимание, что при гестационной артериальной гипертензии, причиной повышения артериального давления остаётся только увеличенный сердечный выброс, а ПСС сохраняется таким же низким как и при нормотензивной беременности [39].

Понимание того, как развивается преэклампсия, продолжает развиваться. Наиболее распространено представление о дефекте плацентации, с неспособностью вторжения цитотрофобласта в глубокие мышечные слои матки. Спиральные артерии не могут трансформироваться из сосудов высокого сопротивления в обычные сосуды большой ёмкости, наблюдаемые во время

беременности [1, 5, 10]. В результате, возникшая гипоперфузия вызывает высвобождение ангиогенных факторов, изменяющих функцию эндотелия у матери, что приводит к развитию преэклампсии [45, 46]. Другие факторы, влияющие на развитие преэклампсии, включают участие РААС, иммунных механизмов [102] и высвобождение продуктов окислительного стресса в плаценте [90].

Большое количество исследований посвящено выяснению роли РААС в развитии преэклампсии. Было установлено наличие РААС в плодовой части плаценты, но её роль не была хорошо изучена. Однако РААС материнской части плаценты была вовлечена в развитие преэклампсии [82].

Ишемия плаценты может способствовать увеличению местного производства ренина, что схоже с активацией РААС при реноваскулярных заболеваниях. В отличие от обычной беременности, отмечается повышение чувствительности к ангиотензину II типа и норадреналину, что в свою очередь приводит к вазоконстрикции, задержке жидкости, повышению артериального давления, эндотелиозу и протеинурии [61]. Все эти процессы происходят, несмотря на парадоксально более низкие уровни активности ренина и альдостерона в плазме женщин с преэклампсией. Повышенная чувствительность к ангиотензину II возникает из-за гетеродимеризации AT1-рецепторов к рецепторам брадикинина B2 [19] и наличия агонистических антител к рецепторам AT1 [114].

Патогенез преэклампсии связан с дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами. Повышенные уровни растворимой Fms-подобной тирозинкиназы первого типа (sFlt-1, растворимая форма рецептора VEGF 1) и растворимого эндоглина (sEng), секретируемых плацентой, уменьшают уровни свободного VEGF, плацентарного фактора роста (PlGF) и других факторов, что способствует развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции, снижению вазодилатации, формированию гломерулярного эндотелиоза и появлению протеинурии [94]. В настоящий момент достигнуты определённые успехи в использовании определения уровня ангиогенных факторов для прогнозирования развития преэклампсии и ее тяжести, а также в

дифференциальной диагностике с другими формами гипертензии, в том числе и при хронической болезни почек. Разработка автоматизированных методов измерения этих маркеров, и стандартизация для использования в клинической практике выходит на уровень рутинного применения [89].

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1 или sVEGFR-1) представляет собой белок тирозинкиназы с антиангиогенными свойствами. Неассоциированный с мембраной, фрагмент VEGF-рецептора-1 (Flt-1) связывает ангиогенные факторы: VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и PlGF (плацентарный фактор роста), что уменьшает рост кровеносных сосудов за счет уменьшения концентрации свободного VEGF и PlGF [66]. У людей sFlt-1 играет важную роль в регуляции образования кровеносных сосудов в различных тканях, включая почки, роговицу и матку [26, 74].

Поскольку в sFlt-1 отсутствует трансмембранный домен, который обычно встраивает рецепторы тирозинкиназы в клеточную мембрану, sFlt-1 свободно перемещается в кровообращении и, таким образом, может мигрировать из ткани, в которой он первоначально секретировался, в другие органы и системы [78]. Поскольку sFlt-1 содержит тот же внеклеточный домен, что и Flt-1, он конкурирует с Flt-1 за связывание VEGF и PlGF, эффективно снижая сывороточные концентрации этих двух факторов ангиогенеза [77]. Хотя sFlt-1 может эффективно димеризоваться, отсутствие его киназного домена означает, что при связывании лиганда, фосфорилирование тирозина не происходит [104]. В результате sFlt-1 эффективно изолирует агонисты Flt-1 и участвует в качестве регулятора этого рецептора в почках, печени и мозге [75].

Неполноценная инвазия трофобласта приводит к тому, что цитотрофобласты не подавляют экспрессию молекул адгезии, характерных для эпителиальных клеток, и не повышают экспрессию молекул адгезии, характерных для эндотелиальных клеток, таким образом, не наблюдается процесс, известный как псевдоваскулогенез [121, 122]. Считается, что баланс про- и антиангиогенных факторов опосредует этот процесс [78]. sFlt-1, продуцируемый в плаценте, как полагают, циркулирует в материнском кровотоке, воздействуя на отдаленные

ткани, объясняя мультисистемную эндотелиальную дисфункцию, наблюдаемую у женщин с преэклампсией [78]. Кроме того, было показано, что аденовирусный перенос гена sFlt-1 беременным крысам вызывает синдром, сходный с преэклампсией [78].

Несмотря на то, что sFlt-1 продуцируется в небольших количествах эндотелиальными клетками и моноцитами, считается, что плацента является основным источником sFlt-1 во время беременности [77]. Концентрация sFlt-1 в сыворотке значительно снижается у пациентов после отделения плаценты [53, 69].

Женщины, у которых в анамнезе была преэклампсия, продолжают демонстрировать повышенные уровни sFlt-1 в сыворотке до 18 месяцев после родов, что указывает на генетическую основу экспрессии sFlt-1, независимо от ассоциированных с беременностью факторов [117].

Плацентарный фактор роста (PlGF) является протеином из подгруппы VEGF - ключевой молекулы в ангиогенезе и васкулогенезе, в частности во время эмбриогенеза. Основным источником PlGF во время беременности является трофобласт [66].

Плацентарный фактор роста (PlGF) представляет собой белок-кодирующий ген, который играет роль в росте и дифференцировке трофобласта. Клетки трофобласта, особенно экстравазальные, ответственны за инвазию в спиральные маточные артерии. Правильное развитие кровеносных сосудов в плаценте имеет решающее значение для правильного эмбрионального развития. При нормальных физиологических условиях, PlGF также экспрессируется в незначительных количествах в других органах, включая сердце, легкие, щитовидную железу и скелетные мышцы [66].

Растворимый эндоглин (s-Eng) является изоформой корцептора трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета), последний известен как проангиогенный фактор. Так как растворимая изоформа эндоглина содержит TGF-бета-связывающий домен, он может связывать циркулирующий TGF-бета, соответственно, уменьшать его уровень в плазме крови. При высоком уровне s-Eng, который обладает антиангиогенным эффектом, TGF-бета утрачивает свои

свойства и инактивируется. Следовательно, s-Eng играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе преэклампсии [63].

Таким образом, нормально протекающая беременность связана с рядом параллельных согласованных изменений в организме женщины, которые влияют на почечные структуры и гемодинамику в целом. Наше понимание этих изменений остаётся всё ещё неполным, что требует продолжения постоянных исследований в этой области. Многие патологические состояния могут приводить к почечной дисфункции во время беременности, что в результате может повлиять на исходы для матери и плода. Лучшее понимание данных расстройств, включая исследование их маркеров и предикторов, так же как и разработка лучших вариантов их коррекции, возможно, вскоре смогут положительно отобразиться на результатах практической деятельности.

1.3. Хроническая болезнь почек и преэклампсия. Сложности дифференциальной диагностики

Интерес к сложной патогенетической взаимосвязи между почками и плацентой появился с самого начала развития современной медицины. Важность дифференциального диагноза между существующей патологией почек, усугубляющейся во время гестации и беременностью, осложненной протеинурией и гипертензией, была подчеркнута более века назад [115]. Оба заболевания часто встречаются, и их частота увеличивается. Преэклампсия осложняет 12-21% всех беременностей [10, 20], тогда как хроническая болезнь почек поражает 2-3% женщин детородного возраста [115, 81, 111].

Дифференциальная диагностика между преэклампсией и ХБП по-прежнему остаётся актуальной проблемой. Определения обоих этих заболеваний были недавно пересмотрены. И в одном, и в другом направлениях ведутся активные исследования в поисках путей ранней диагностики [81, 111]. Гломерулонефрит, также как и другие системные воспалительные заболевания, может дебютировать, рецидивировать и прогрессировать во время беременности. Поражения клубочков, такие как IgA-нефропатия, могут вызывать протеинурию или гипертензию в т.ч. во время беременности [49, 80]. Отличие преэклампсии от ХБП имеет важное клиническое значение. Так как для клинической картины преэклампсии характерно более агрессивное и бурное течение, то при тяжёлых формах рационально досрочное родоразрешение, в то время как в случае хронической болезни почек целесообразна тактика выжидания и наблюдения [20].

Недавние исследования подчеркнули связь между преэклампсией и развитием терминальной стадии хронической болезни почек в отдалённом периоде [111, 80]. В частности, в одном из проведённых когортных исследованиях более чем одного миллиона женщин, с наличием от одной до трёх беременностей, сообщается, что преэклампсию можно считать клиническим маркером увеличения риска последующего развития терминальной стадии хронической

болезни почек. Этот риск особенно высокий, если последствием преэклампсии стало рождение ребёнка с задержкой внутриутробного роста или преждевременные роды, либо если преэклампсия встречалась более чем в одной беременности [111]. В основе связи преэклампсии с высоким риском развития терминальной почечной недостаточности, по-видимому, лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция, возникшая при преэклампсии и персистирующая в дальнейшем на протяжении всей жизни.

Несмотря на большой интерес к этому сложному вопросу, на данный момент отсутствуют достоверные клинические критерии или биомаркеры, необходимые для проведения дифференциального диагноза между ХБП и преэклампсией.

Вопросы этиопатогенеза преэклампсии до сих пор остаются дискуссионными. Существуют доказательства, указывающие на то, что гипертензия, протеинурия и генерализованная эндотелиальная дисфункция непосредственно вызваны дисбалансом в синтезе плацентарных про- и антиангиогенных молекул. В частности sFlt-1 и PlGF, как полагают, имеют решающее значение в патогенезе развития преэклампсии [38, 56]. При нормальном развитии плаценты, ключевую роль в регуляции роста и дифференциации трофобласта, ангиогенезе ворсин хориона и ремоделировании материнских спиральных артерий играют васкулоэндотелиальный фактор роста и PlGF [38, 56]. При преэклампсии, недостаточная инвазия трофобласта приводит к нарушению перфузии, гипоксии/ишемии и окислительному стрессу [55]. Такое состояние вызывает гиперактивацию гипоксия-индуцируемого фактора 1 α , который является основным фактором клеточного ответа на гипоксию [96]. Гипоксия-индуцируемый фактор 1 α активирует гены, способствующие повышенной экспрессии проангиогенного васкулоэндотелиального фактора роста и антиангиогенного sFlt-1 [73]. Аномально повышенные концентрации плацентарного и циркулирующего sFlt-1, индуцированного гипоксией и окислительным стрессом, ингибируют свободный васкулоэндотелиальный фактор роста и PlGF, внося свой вклад в патологический плацентарный ангиогенез и генерализованную эндотелиальную дисфункцию [73]. В последнее время

отмечается, что васкулоэндотелиальный фактор роста специфически продуцируемый подоцитами, необходим для поддержания целостности клубочкового фильтрационного барьера [45].

Выявление дисбаланса sFlt-1/PlGF в качестве ключевого звена патогенеза преэклампсии привело к появлению новых диагностических и терапевтических перспектив. Оба фактора можно обнаружить в материнском кровотоке как минимум за пять недель до начала клинической картины преэклампсии [40, 72, 110]. При нормально протекающей беременности, уровень sFlt-1 в сыворотке матери непрерывно увеличивается на протяжении всей беременности, тогда как уровень PlGF увеличивается до середины третьего триместра, а затем уменьшается к концу беременности [110]. С патофизиологической точки зрения можно предположить, что серологическая картина при ХБП будет отличаться от таковой при преэклампсии, в связи с тем, что у пациенток с ХБП отсутствует патологический вариант инвазии трофобласта. Согласно этой гипотезе отношение sFlt-1/PlGF должно быть нормальным у беременных с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию, что позволит дифференцировать эти состояния.

1.4 Маркёры-предикторы почечной дисфункции. Возможности прогнозирования преэклампсии

Преэклампсия - распространенное мультисистемное заболевание беременной, являющееся одной из основных причин материнской смертности [113]. Увеличение экскреции белка с мочой при преэклампсии приводит к нарушению функции проксимальных канальцев почки [48]. Исходя из этого, мы предполагаем, что маркеры повреждения почечных канальцев могут нести диагностическую ценность для прогнозирования повреждения почек при преэклампсии. В нефрологической практике такие биомаркеры как цистатин-С, NGAL, и KIM-1 являются более точными для диагностики повреждения почек по сравнению с традиционным сывороточным креатинином [62].

Оценка функции почек с использованием определения СКФ на основе креатинина - рутинная часть клинической практики. Согласно современным данным, цистатин-С является более объективным методом определения СКФ у пациентов с ХБП, оказывающий помощь в своевременном выявлении осложнения ренальной патологии [87, 98]. Повышение концентрации цистатина-С в сыворотке происходит быстрее по сравнению с сывороточным креатинином [21]. Он не находится в зависимости от пола, мышечной массы, наличия злокачественных образований. Скорость продукции этого биомаркера обычно стабильна, поэтому его концентрация в плазме зависит только от СКФ [35].

NGAL - липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Впервые выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, при острых патологических состояниях синтезируется в разных органах и выходит в кровотоки.

Функциями NGAL является стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, а также противодействие бактериальным инфекциям, т.к. он обладает бактериостатическим эффектом. В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных

эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровень NGAL в сыворотке крови возрастает и коррелирует с тяжестью паренхиматозной патологии [88].

При развитии острого повреждения почек (ОПП), отмечается повышение синтеза NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах, других клетках иммунной системы и сыворотке крови (sNGAL). NGAL свободно фильтруется в клубочках и далее реабсорбируется в проксимальных канальцах. Функция повышенного sNGAL при остром повреждении почек заключается в ограничении и/или уменьшении тяжести повреждений в проксимальных канальцах. Функциями мочевого формы NGAL (uNGAL), синтезируемого в почках при их остром повреждении являются стимулирование пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающихся апоптозу при ОПП, а также бактериостатическое действие на дистальный урогенитальный тракт [88]. sNGAL и uNGAL - ранние маркеры развития ОПП любой этиологии. При повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня sNGAL в 7-15 раз, uNGAL в 25-1000 раз. Комплексное измерение sNGAL и uNGAL дает ценную, специфичную и своевременную прогностическую информацию о развитии ОПП [88].

Повышение уровня NGAL выявляет тубулярные повреждения, которые в течение нескольких дней предшествуют падению функции почек, в то время как повышение уровня креатинина свидетельствует об уже наступившем снижении выделительной функции. При отсутствии повышения уровня сывороточного креатинина, NGAL выявляет пациентов с вероятным субклиническим ОПП, у которых повышен риск неблагоприятных исходов [50]. Исходя из этого, возможно предположить, что при преэклампсии, как одного из вариантов ОПП, происходит увеличение как сывороточной формы NGAL, так и мочевого NGAL, в последнем случае, благодаря активации синтетической функции клеток проксимальных канальцев за счёт реабсорбции белка при протеинурии. Таким образом, теоретически можно полагать, что оценка уровней NGAL в крови и в моче будет иметь диагностическое значение в отношении преэклампсии.

В клинической практике в последние годы появился новый биомаркер повреждения проксимального отдела почечных канальцев – KIM-1 [120].

KIM-1 является трансмембранным гликопротеином, концентрацию которого возможно определить в моче [57, 30]. Предполагается, что физиологическая роль данной молекулы – участие в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. Экспериментально была продемонстрирована роль KIM-1 в качестве рецептора, через который опосредуется фагоцитоз поврежденных клеток проксимальных канальцев [31]. Доказано, что в физиологических условиях он практически не определяется в почечной ткани, однако при воздействии различных повреждающих факторов на почку в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии KIM-1 [58]. Определение мочевой экскреции KIM-1 в качестве биомаркера ОПП было впервые предложено в 2002 году, когда в нефробиоптатах при остром тубулярном некрозе была обнаружена его повышенная экспрессия [51]. В ряде экспериментальных работ была продемонстрирована роль KIM-1 в качестве чувствительного и специфичного маркера ОПП, индуцированного введением нефротоксичных агентов [59]. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП. Вместе с тем, большинство клинических исследований в настоящее время являются одноцентровыми и не столь многочисленными, что не позволяет установить пороговые значения мочевой экскреции KIM-1, необходимые для ранней диагностики ОПП.

Альфа-1-микроглобулин (А1М), впервые был описан в 1975 году [44], относится к семейству липокалиновых белков, группе структурных белков с аналогичной однодоменной складкой, которые обнаружены у бактерий, растений и животных [44]. Было доказано, что А1М представляет собой редуктазу, связывающую группы гема и небольшие органические радикалы [22]. Сегодня А1М известен как физиологический антиоксидант с мощным цитопротективным действием [23]. А1М циркулирует в сыворотке крови на протяжении всей жизни. Однако его уровни зависят от функции почек и печени, и повышаются при

нарушенной почечной функции, а уменьшаются при снижении функции печени. Связь с функцией почек позволяет определять уровни А1М, информативные при оценке выраженности ХБП [60]. Более того, обратная зависимость между уровнями А1М и функцией почек может объяснить тенденцию к увеличению уровня А1М с возрастом [46]. Существуют лишь единичные работы, в которых было обнаружено повышение концентрации А1М при преэклампсии – как в плазме, так и цереброспинальной жидкости [84, 109], что создаёт теоретические предпосылки к дальнейшему изучению этой проблемы.

Бета-2-микроглобулин (бета2-МГ) - компонент лёгкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I), представленный на всех ядродержащих клетках организма кроме эритроцитов [105]. У взрослых людей скорость продукции этого белка поддерживается на одном уровне, элиминация осуществляется почками, где он подвергается фильтрации, а затем практически полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах почек. В моче в норме этот протеин выявляется в следовых количествах. Повышение экскреции бета2-МГ использовалось в качестве раннего маркера канальцевого повреждения при различных состояниях, в том числе при воздействии нефротоксических агентов, после трансплантации почки и кардиохирургических операций, поскольку предшествовало за 4-5 дней нарастанию креатинина сыворотки крови [52]. Однако применение бета2-МГ в клинической практике ограничено по причине его физико-химической нестабильности в моче, в частности из-за быстрого разрушения при комнатной температуре и рН мочи менее 6,0. Бета2-МГ может быть использован в качестве раннего маркера ОПП, однако чаще он является предиктором тяжелого почечного повреждения, требующего проведение заместительной почечной терапии [52].

Подокаликсин - трансмембранный гликопротеин, относящийся к сиаломуцинам. Впервые был обнаружен Kerjashki и соавторами в 1984 году в подоцитах клубочков почки крысы [65]. Подокаликсин обладает отрицательным зарядом, который ему придают сульфатные группы и остатки сиаловой кислоты. Кроме подоцитов подокаликсин экспрессируется в тромбоцитах, мегакариоцитах,

стволовых клетках костного мозга. Также Подокаликсин обнаружен в эндотелии сосудов, в том числе капилляров [54]. В подоцитах подокаликсин локализуется на апикальной поверхности, обращённой в пространство капсулы Шумлянско-Боумана [95]. В экспериментах показано, что в отсутствие подокаликсина наблюдается усиленная адгезия подоцитов к гломерулярной базальной мембране, что связано с изменением свойств именно базальной поверхности подоцитов [42]. Механизм этого феномена пока не установлен. Подокаликсин также ингибирует адгезию между малыми ножками подоцитов и тем самым обеспечивает существование фильтрационных щелей между ними [103]. Причинами протеинурии, как при нефротическом синдроме, так и при преэклампсии может быть повреждение щелевой диафрагмы, либо снижение отрицательного заряда компонентов гломерулярного фильтра. Щелевая диафрагма представляет собой поры, диаметр которых несколько меньше диаметра молекулы альбумина, что и обеспечивает селективность протеинурии по размеру молекулы белка. Повреждение щелевой диафрагмы связывают с наследственными дефектами её компонентов, в т.ч. и подокаликсина. При электронной микроскопии клубочков можно обнаружить, что малые ножки подоцитов отсутствуют, а стенки капилляров со стороны мочевого пространства покрыты сплошным слоем цитоплазмы подоцитов [103].

Свойство биомаркеров отражать повреждение различных локусов нефрона, возможность характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, когда его этиология по клинико-лабораторным данным остается не вполне ясной, предопределило появление исследований, оценивающих диагностическую значимость измерения концентрации в крови и моче не одного, а сразу нескольких молекул.

Таким образом, использование комбинации биомаркеров мочи и сыворотки крови, в совокупности с клиническими и анамнестическими данными должно повысить эффективность предиктивной диагностики преэклампсии, что поможет начать своевременную терапию и улучшить исходы беременности.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В данной главе представлены результаты клинико-статистического анализа 138 беременных пациенток, из них у 66 пациенток за время беременности отмечено развитие преэклампсии, включая 30 пациенток с наличием хронической болезни почек. В группу сравнения вошли 32 пациентки с наличием ХБП и отсутствием данных за преэклампсию во время настоящей беременности. 40 соматически здоровых пациенток с физиологическим течением данной беременности вошли в контрольную группу. Был проведён анализ первичной клинической характеристики, особенностей акушерского анамнеза, течения беременности, а также исходов для матери, плода и новорожденного.

2.1 Клиническая характеристика пациенток с развитием преэклампсии во время беременности (основная группа)

В процессе проспективного наблюдения за беременностью с 10 недель гестации, а также по факту родоразрешения, после ретроспективной оценки, в данную группу были включены 66 пациенток.

Критериями включения в исследование для основной группы являлись:

- Наличие гипертензивных расстройств, впервые выявленных, либо прогрессирующих при настоящей беременности после 20 недель гестации, подтвержденное данными клинико-лабораторных исследований (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., определенное как среднее в результате, как минимум, 2-х измерений, проведенных на одной руке через 15 минут).
- Одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, осложненная развитием клинически значимой протеинурии ($\geq 0,3$ г/24 ч, либо $\geq 0,3$ г/л в разовой порции мочи, взятой с интервалом 6 часов.).
- Ретроспективно: превышение порогового значения sFlt-1/PlGF ≥ 150

Получив результаты второго этапа исследования, при помощи дифференциально-диагностического критерия, в группе сравнения (пациентки с преэклампсией на фоне основной ренальной патологии (ПГ-1), при этом, соответствующие критериям включения в основную группу), удалось выделить подгруппу пациенток с преэклампсией на фоне основной ренальной патологии (ПГ-1).

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика исследуемых групп.

Таблица 2 - Результаты сравнительной характеристики групп

	ОГ (n=66)		ГС (n=32)	КГ (n=40)	(p-value)
	ПГ-1 (ПЭ+ХБП) (n=30)	ПГ-2 (n=36)			
Возраст на момент начала беременности	32,5±4,46	34,5±4,88	29,5±5,87	31,5±5,37	p=H3 p ¹ =0.03 p ² =H3 p ³ =0.03 p ⁴ =H3 p ⁵ =H3
Первобеременные (%)	72,7%	78,4%	52,2%	57,9%	p=H3 p ¹ =H3 p ² =H3 p ³ =H3 p ⁴ =H3 p ⁵ =H3
Суточная протеинурия г/24ч (95% ДИ)	4,6 (0.45–20.16)	2,1 (0.3–15.36)	0,8 (0.3–7.83)	-	p<0,0001 p ¹ <0,0001 p ² =0,0002
Частота ранней формы ПЭ (<34 недель), %	19 (63,4%)	8 (22,2%)	-	-	p<0,0001
Частота тяжёлой преэклампсии, %	21 (70%)	10 (27,8%)	-	-	p<0,0001
Кесарево сечение	24 (80%)	11 (30,5%)	3 (9,4%)	1(2,6%)	p<0,0001 p ¹ <0,0001 p ² <0,0001 p ³ =0,003 p ⁴ =0,003 p ⁵ =H3

p = ПГ-1 в сравнении с ПГ-2; p^1 = ПГ-1 в сравнении с ГС; p^2 = ПГ-1 в сравнении с КГ, p^3 = ПГ-2 в сравнении с ГС, p^4 = ПГ-2 в сравнении с КГ, p^5 = ГС в сравнении с КГ, ОГ- основная группа, ГС - группа сравнения, КГ- контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2, НЗ – статистически не значимое различие.

Необходимость анализа наследственного анамнеза у беременных групп риска обусловлена современными гипотезами, предполагающими важную роль генетических факторов в этиопатогенезе преэклампсии.

В основной группе пациенток, как с наличием хронической болезни почек, так и без неё, у родственников первой линии родства достоверно чаще отмечено наличие сахарного диабета (8,3 %) и хронической артериальной гипертензии (15,3 %). Инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в возрасте до 50-55 лет имели место в 2,9 % случаев.

В семейном анамнезе (мать, сестры) преэклампсия отмечена у 12,9 % пациенток в 1-й подгруппе, что статистически значимо превышало частоту выявления указанного осложнения беременности в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток основной группы прослеживалась наследственная предрасположенность к эндокринным, сердечно-сосудистым, тромбофилическим и метаболическим нарушениям, являющимися факторами высокого риска развития преэклампсии.

Структура экстрагенитальной патологии пациенток основной группы представлена в таблице 3.

В основной группе достоверно чаще была выявлена сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы. Так, например, в ПГ-1 каждая вторая беременная – 46,7 %. Эндокринная патология имела место у половины пациенток с сопутствующей патологией почек - 50 %.

Носительство генов, ассоциированных с патологией гемостаза (низкой риск) и АФС в 1-й подгруппе встречались с частотой 14,3 %, АФС диагностирован у 2 женщин (4,8 %).

Обращает на себя внимание, что пациентки, у которых развилась ранняя форма преэклампсии, в 76,7% случаев имели сочетание 2-3 и более заболеваний почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. (Таблица 3).

Таблица 3- Структура экстрагенитальной патологии

Критерий	Выборки обследованных пациенток			
	ОГ (n=66)		ГС, % (n=32)	КГ, % (n=40)
	ПГ-1, % (n=30)	ПГ-2, % (n=36)		
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	46,7	47,2	46,9	15
- ХАГ	33,3	30,6	21,9	0
- пролапс митрального клапана	6,7	5,6	6,3	0
- аритмии сердца	3,3	2,8	3,1	0
- варикозная болезнь	6,7	5,6	6,3	5
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта:	16,7	16,7	15,6	12,5
- хронический гастродуоденит	6,7	5,6	3,1	5
- язвенная болезнь	3,3	2,8	3,1	2,5
- хронический холецистит	3,3	2,8	6,3	2,5
- ЖКБ	3,3	2,8	3,1	2,5
- вирусный гепатит	3,3	0	3,1	0

Заболевания органов дыхания:	23,3	22,2	21,9	0
- Бронхиальная астма	10	11,1	9,4	0
-Бронхоэктатическая болезнь	3,3	0	3,1	0
- пневмонии в анамнезе	6,7	5,6	6,3	2,5
Нейрообменно-эндокринные	50	47,2	34,4	0
заболевания:				
- избыточная масса тела (ИМТ=26-29,9 кг/м ²)	6,7	5,6	6,3	5
- ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²)	20,0	13,9	15,6	0
- заболевания щитовидной железы	14,3	11,1	6,3	0
- гестационный сахарный диабет	9,5	5,6	6,3	2,5
Тромбофилии:	14,3	5,6	6,3	0
- генетические (низкого риска)	9,5	2,8	3,1	0
- АФС	4,8	5,6	3,1	0
Сочетание \geq 2-3 соматических заболеваний	76,7	33,3	28,1	0

ОГ- основная группа, ГС - группа сравнения, КГ- контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2, АФС – антифосфолипидный синдром, ИМТ – индекс массы тела

Структура гинекологических заболеваний у пациенток основной группы представлена в таблице 4. У пациенток первой подгруппы, в анамнезе достоверно чаще отмечалось наличие хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, в т.ч. хронического эндометрита (6,7 %). Доля

внутриматочных оперативных вмешательств (16,7 %) также была достоверно выше в основной группе. Данные факторы, являясь причиной повреждения эндометрия способствуют патологической инвазии цитотрофобласта и нарушению плацентации. Бесплодие было зарегистрировано у 9,5% пациенток первой подгруппы.

Статистически значимых различий по другой генитальной патологии выявлено не было. Как и в структуре соматической патологии, наиболее отягощенный гинекологический анамнез был зафиксирован у женщин первой подгруппы с последующим развитием ранних форм преэклампсии.

Таблица 4 - Гинекологические заболевания

Критерий	Выборки обследованных пациенток			
	ОГ (n=66)		ГС, % (n=32)	КГ, % (n=40)
	ПГ-1, % (n=30)	ПГ-2, % (n=36)		
Воспалительные заболевания:	14,3	5,6	6,3	5
хронический сальпингоофорит	4,8	5,6	3,1	5
хронический эндометрит	6,7	5,6	3,1	0
Эктопия шейки матки	20	16,7	15,6	12,5
Миома матки	6,7	5,6	3,1	0
Наружный генитальный эндометриоз	4,8	2,8	3,1	5
Бесплодие (первичное, вторичное)	9,5	5,6	3,1	2,5
Внутриматочные диагностические и лечебные оперативные вмешательства	16,7	11,1	9,4	5

ОГ - основная группа, ГС - группа сравнения, КГ- контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2

Особенности репродуктивного анамнеза пациенток проанализированы в таблице 5

Таблица 5 - Репродуктивный анамнез у пациенток

Критерий	Выборки обследованных пациенток			
	ОГ (n=66)		ГС, % (n=32)	КГ, % (n=40)
	ПГ-1, % (n=30)	ПГ-2, % (n=36)		
Преэклампсия во время предыдущей беременности	14,3	5,6	3,1	0
Преждевременная отслойка плаценты в анамнезе	4,8	0	0	0
СЗРВП в анамнезе	16,7	11,1	6,3	2,5
Самопроизвольные аборт в анамнезе	20	16,7	15,6	5
Ранний самопроизвольный аборт	10	11,1	6,3	2,5
Поздний самопроизвольный аборт	4,8	5,6	3,1	0
Неразвивающаяся беременность	6,7	2,8	6,3	2,5
Синдром привычной потери плода	6,7	5,6	0	2,5
Преждевременные роды	14,3	11,1	6,3	5
Внематочная беременность	3,3	0	3,1	0

ОГ - основная группа, ГС - группа сравнения, КГ- контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2

По данным анализа особенностей репродуктивного анамнеза, у 14,3 % пациенток первой подгруппы в предыдущую беременность имелись гипертензивные расстройства в виде преэклампсии ($p < 0,05$), из них у 4,8 % - имела место преждевременная отслойка плаценты; 20,0 % женщин первой

подгруппы в анамнезе перенесли самопроизвольный аборт. Рассмотренные осложнения, как и преэклампсия, ассоциированы с аномальной плацентацией, в связи с чем необходимо рассматривать их как фактор высокого риска осложненного течения настоящей беременности.

Резюме: Клинико-анамнестическая оценка пациентов показала, что все беременные, включенные в основную группу исследования, соответствовали критериям включения. У всех пациенток имела место преэклампсия, подтвержденная данными клинико-лабораторного обследования, на основании выявленного дифференциально-диагностического критерия исключены экстрагенитальные причины гипертензии и протеинурии. Результаты сравнительной клинико-анамнестической оценки свидетельствуют о том, что наибольшая вероятность развития преэклампсии, в т.ч. прогностически неблагоприятной ранней формы данного заболевания характерна для пациенток с наличием совокупности генетических, соматических, гинекологических факторов риска с осложненным репродуктивным анамнезом. Основные результаты представлены в главе III.

2.2 Клиническая характеристика пациенток с наличием хронической болезни почек (группа сравнения)

В данную группу вошли 32 пациентки, соответствующие критериям ХБП:

- Повреждение почек продолжительностью более 3 месяцев, которое проявляется структурными или функциональными нарушениями деятельности органа со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (наличие данных патоморфологических изменений почечной ткани, маркеров повреждения почек, изменения анатомического строения по данным инструментальной визуализации органа)
- Исключение гипертензивных расстройств при беременности (на основании дифференциально-диагностического критерия $sFlt/PlGF < 150$)
- Одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле.

Структура почечной патологии представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – структура почечной патологии в исследуемых группах

У всех пациенток с ПЭ функция почек была нормальной (СКФ > 90 мл/мин); в группе сравнения – у 38 пациенток была диагностирована ХБП I стадии, у 4 пациенток ХБП II ст., у двух пациенток ХБП IIIа ст., у двух пациенток ХБП IV ст. Одна пациентка из группы сравнения с ХБП IV стадии была исключена в связи антенатальной гибелью плода.

Как и в основной группе, у пациенток с наличием ХБП была проведена оценка клинико-anamнестических характеристик (табл. 2), соматического статуса (табл. 3), гинекологического и репродуктивного анамнеза (табл. 4 и 5 соответственно).

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика групп, при которой не было выявлено статистически значимых различий в возрасте, паритете, показателях количества досрочного родоразрешения и частоты кесарева сечения с контрольной группой. Средняя масса плода при рождении была меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), но почти в два раза больше чем в ПГ-1 ($p < 0,0001$), и составляла $2531,2 \pm 633,17$ гр. Обращает на себя внимание, что частота синдрома задержки внутриутробного роста плода была почти в 3 раза выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0048$), однако статистически значимые различия с основной группой в данном показателе не выявлены.

Резюме: Клинико-anamнестическая оценка пациентов показала, что все беременные, включенные в группу сравнения, соответствовали критериям включения. Были отмечены более благоприятные исходы беременности у пациенток с наличием ХБП по сравнению с пациентками из основной группы. Несмотря на положительные исходы беременности у пациенток в группе сравнения, частота синдрома задержки внутриутробного роста плода существенно превышала показатели контрольной группы. Вероятно, причиной внутриутробной гипотрофии плода является персистирующая протеинурия, приводящая к гипопроteinемии и хроническому энергетическому дефициту. Основные результаты лабораторного обследования представлены в главе III.

2.3 Клиническая характеристика соматически здоровых пациенток с физиологическим течением беременности (контрольная группа)

В контрольную группу исследования были включены 40 беременных пациенток, согласно следующим критериям:

- Отсутствие почечной дисфункции в анамнезе и по данным лабораторного обследования
- Отсутствие гипертензивных расстройств при настоящей беременности.
- Одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле

Средний возраст беременных в данной группе был равен $31,5 \pm 5,37$, что достоверно не отличалось от основной группы и группы сравнения, также как и процент первобеременных пациенток. Срок гестации в момент родоразрешения статистически значимо отличался от основной группы и группы сравнения ($p < 0,0001$) и был равен $39,1 \pm 1,88$.

Во всех трёх группах **критериями невключения** являлись:

- Многоплодная беременность
- Хромосомные аномалии и пороки развития плода
- Беременность, наступившая в результате ВРТ
- Хроническая никотиновая и/или алкогольная интоксикация
- Сахарный диабет, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, ХОБЛ, нейродегенеративные заболевания
- Острое воспалительное или обострение хронического заболевания за 2 недели до включения в исследование.
- Анурия
- Резус-конфликт

Критерием исключения явилась антенатальная гибель плода, зафиксированная у одной пациентки с наличием ХБП IVст., при сроке 22 недели беременности.

Протеинурия, по определению, отсутствующая в контрольной группе, была значительно выше в группе пациенток с ХБП, у которых развилась ПЭ, чем в группе пациенток с ХБП и ПЭ. Клинические исходы отличались в обеих группах в отношении контрольных и были менее благоприятными в группе пациенток с ПЭ с сопутствующей патологией почек. (таблица 2).

Всем беременным, которые были включены в исследование, для решения поставленных в работе задач, был выполнен набор лабораторного обследования. Перечень лабораторных исследований и сроки забора материала для их проведения представлен в таблице 1.

Все пациентки были проинформированы относительно цели и методов исследования, и дали свое письменное согласие на участие в данном научном исследовании.

Резюме: Клинико-анамнестическая оценка пациентов показала, что все беременные, включенные в контрольную группу, соответствовали критериям включения, а перинатальные исходы в контрольной группе были ожидаемо лучше чем у пациенток с преэклампсией и хронической болезнью почек.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

С целью многофакторного анализа комбинации биомаркеров, изменение концентраций которых характерно для преэклампсии, было проведено проспективное исследование 138 пациенток, в т.ч. проведен анализ и сравнение клинико-anamnestических данных, особенностей течения и исходов беременности и родов, зафиксирован факт и сроки клинической манифестации преэклампсии.

Проведена оценка следующих биомаркеров и показателей:

1) антиангиогенный фактор - растворимая fms-подобная тирозинкиназа sFlt-1 - антагонист плацентарного (PlGF) факторов роста; а также соотношение sFlt-1/PlGF;

2) изменение показателей в динамике Δ sFlt-1, Δ PlGF, Δ sFlt-1/PlGF (разница концентраций указанных маркеров в 1 и 2 триместре);

3) Маркеры ОПП: NGAL, KIM-1, A1M, B2M, подокаликсин, цистатин-С

4) анамнез пациенток (прекондиционные факторы риска – возраст, индекс массы тела, первая беременность, преэклампсия во время предыдущей беременности, преэклампсия у членов семьи и др.).

Определение концентраций биомаркеров в сыворотке крови проводилась всем пациенткам в сроки 10-14 и 16-24 недели с последующим многофакторным логистическим регрессионным анализом их значимости, построением ROC-кривых с вычислением площади под кривой (AUC), наилучшей точки отсечения (cutoff point), расчетом чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической значимости в отношении риска развития преэклампсии. Вычислен относительный риск развития преэклампсии при наличии факторов риска, изменёния концентрации маркеров ОПП и ангиогенных факторов.

3.1. Роль концентрации ангиогенных факторов в дифференциальной диагностике хронической болезни почек и преэклампсии

Согласно дизайну исследования, с целью дифференциальной диагностики преэклампсии и хронической болезни почек, в подгруппе 2 сразу же по факту развития преэклампсии, осуществлялся забор и банкирование сыворотки крови, также был определён средний срок манифестации преэклампсии (31 ± 2 недели) ($p < 0,05$). Последующий забор сыворотки крови и банкирование материала осуществлялся в сравниваемых группах (ГС и КГ) при сроке беременности 29-33 недели.

С патофизиологической точки зрения, мы ожидали, что концентрации ангиогенных факторов в сыворотке будут отличаться у пациенток с ХБП от беременных с развившейся преэклампсией, поскольку пациенты с почечной патологией должны иметь нормальный ранний этап плацентарной имплантации. Согласно этой гипотезе баланс sFlt-1/PlGF должен быть нормальным у беременных пациенток с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию, тем самым дифференцируя эти два состояния.

Были выявлены существенные различия уровней сывороточного sFlt-1 и PlGF, между ОГ и КГ и между ОГ и ГС, тогда как между КГ и ГС не было обнаружено различий (таблица 6).

Таблица 6 – Дифференциально-диагностическая значимость ангиогенных факторов

	ОГ (n=36)	ГС (n=46)	КГ (n=40)	p-value
sFlt-1 (пг/мл) (пределы)	13519,5 (6059–34398)	1988 (692–11172)	2499 (823–14833)	p<0,0001 p ¹ <0.0001 p ² =НЗ
PlGF (пг/мл) (пределы)	32,6 (11–86,9)	426,5 (55,9–2632)	279,3 (43.5–1262)	p<0,0001 p ¹ <0.0001 p ² =НЗ
sFlt-1/PlGF (пределы)	435,79 (160,90– 1153,53)	4,003 (0,51–137,69)	9,36 (1,38–126,83)	p<0,0001 p ¹ <0.0001 p ² =НЗ

p = ОГ в сравнении с ГС; p¹ = ОГ в сравнении с КГ; p² = ГС в сравнении с КГ, ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения, КГ- контрольная группа

Уровень белка sFlt-1 был значительно увеличен у пациенток с ПЭ по сравнению с ХБП и КГ (5.12- и 4.25-кратно выше, соответственно, P<0.0001). Уровни сывороточного PlGF были значительно уменьшены в ПЭ относительно как ХБП, так и КГ (в 17,4 и 12,5 раза ниже, соответственно, P<0,0001)

Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концентрация (cut off point) sFlt-1 для различения ПЭ и ХБП было равно 7715 пг/мл (чувствительность 97%, специфичность 96%), а для PlGF - 88,15 пг/мл (чувствительность 90%, специфичность 100%). Отношение sFlt-1/PlGF было значительно увеличено в ПЭ по сравнению с ГС и контролем (примерно в 25 раз выше в обеих групп, P<0.0001), но существенной разницы между ГС и КГ не было выявлено (таблица 3.1.1). При анализе ROC-кривой, было выявлено пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF для различения ПЭ и ХБП, равное 150,25 (чувствительность 100%, специфичность 100%). Тем не менее, поскольку нет перекрытия пределов, любое

значение между 137,69 и 160,9 может быть в равной степени использовано для дифференциального диагноза двух патологий.

Данные сравнительной характеристики приведены в таблице 2.

Резюме: Таким образом, наше исследование показывает разницу патогенеза, связанных с беременностью осложнений при ХБП и ПЭ. При ПЭ патогенез связан с первичным дефектом плацентации, а причиной изменений, характерных для эндотелиоза гломерул в сочетании с признаками их тромботической микроангиопатии, проявляющейся тромбозом капилляров, является генерализованная эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне свободной циркуляции в материнском кровотоке избыточно-продуцируемой ишемизированной плацентой sFlt-1. В совокупности эти патологические процессы ухудшают гломерулярную проницаемость капилляров и уменьшают площадь поверхности фильтрации, что приводит к уменьшению СКФ с нарушением фильтрационной функции почек и появлением протеинурии. В случае ХБП, патогенез происходящих в почках изменений связан с основным заболеванием, в котором концентрации маркеров плацентации ничем не отличаются от концентрации маркеров при нормально протекающей беременности. Можно предположить, что sFlt-1 является распространенным антиангиогенным маркером, который, как ожидается, будет увеличен при обоих патологических состояниях. Однако мы можем утверждать, что при ХБП сосудистое повреждение ограничено почкой, тогда как ишемизированная плацента при ПЭ высвобождает антиангиогенные и провоспалительные молекулы в материнское кровообращение, вызывающее генерализованное повреждение эндотелия.

3.2 Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров в первом триместре беременности

С целью прогнозирования преэклампсии, у пациенток во всех группах в сыворотке крови определены концентрации биомаркеров острого повреждения почек и ангиогенных факторов в сроки первого и второго пренатального скринингов (первый триместр - 10-14 недель, второй триместр - 16-24 недели).

Необходимость прогнозирования риска развития преэклампсии в ранние сроки беременности обусловлена появлением возможности проведения расширенной диагностики, выявлением и компенсацией коморбидной патологии, своевременным началом профилактических мероприятий.

Анализ уровней биомаркеров в сыворотке крови беременных в конце первого триместра показал достоверные изменения значений плацентарного фактора роста (PIGF) в виде трёхкратного снижения и повышением концентраций в 1,5 раза антиангиогенного фактора sFlt-1. Соотношение sFlt-1/PIGF у женщин 1-й подгруппы с преимущественным развитием ранней формы преэклампсии было превышено в 4 раза (таблица 7, таблица 8). В этой же подгруппе преимущественно наблюдались достоверные изменения в виде повышения концентрации маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1, A1M, бета-2М, подокаликсина и цистатина-С в первом триместре. Остальные исследованные нами лабораторные показатели у этих женщин имели отклонения от показателей пациенток других групп, однако их изменения были статистически незначимы. Таким образом, для раннего прогнозирования риска развития преэклампсии (в первом триместре беременности) при проведении логистического регрессионного анализа были выбраны sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF, sNGAL, uKIM-1, A1M, бета-2М, подокаликсин и цистатин-С.

Таблица 7 - Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 10-14 недель беременности, Ме (25-й и 75-й перцентили)

Критерий	Выборки обследованных пациенток			
	ОГ (n=66)		ГС, % (n=32)	КГ, % (n=40)
	ПГ-1, % (n=30)	ПГ-2, % (n=36)		
PIGF, пг/мл	20,5 (15-23)	24,6 (21-29)	58,3 (49-71)	62,5 (51-86)
sFlt-1, пг/мл	1590 (1298-1880)	1420 (1180-1640)	1320 (1260-1520)	1200 (1000-1400)
sFlt-1/PIGF	77,56 (61,2-83,3)	57,74 (42,3-65,8)	22,32 (18,1-32,1)	28 (20,3-31,3)
S-эндоглин, нг/мл	7,12 (6,91-7,31)	6,96 (6,71-7,22)	5,62 (5,31-5,93)	5,43 (5,20-5,66)
uKIM-1, пг/мл	0,63 (0,61-0,64)	0,49 (0,48-0,51)	0,38 (0,37-0,39)	0,23 (0,21-0,24)
Цистатин-С, мг/л	1,28 (1,0-1,56)	0,81 (0,49-1,1)	1,12 (0,83-1,52)	0,69 (0,41-0,83)
sNGAL нг/мл	184,16 (169,1-197,4)	83,31 (69,31-95,42)	68,31 (52,11-84,54)	52,38 (39,11-65,12)
β -2- микроглобулин, нг/мл	2,12 (1,90-2,34)	1,83 (0,43-3,23)	1,61 (0,13-3,15)	1,29 (0,85-1,53)
α -1- микроглобулин, нг/мл	3,15 (3,08-3,22)	1,62 (1,58-1,66)	2,7 (2,62-2,78)	1,65 (1,58-1,72)
Подокаликсин в моче нг/мл	37,1 (25,4-48,8)	34,3 (23,5-45,1)	26,5 (21,8-30,2)	17,3 (14,0-20,6)

ОГ- основная группа, ГС - группа сравнения, КГ- контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2

Таблица 8 - Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 10-14 недель беременности в зависимости от клинической формы преэклампсии, Ме (25-й и 75-й перцентили)

Критерий	Клиническая форма ПЭ	
	Ранняя ПЭ (n=27)	Поздняя ПЭ (n=39)
PlGF, пг/мл	17,5 (11-19)	21 (17-25)
sFlt-1, пг/мл	2190 (1798-2480)	1580 (1288-1890)
sFlt-1/PlGF	80,56 (64,2-87,3)	48,74 (33,3-55,8)
S-эндоглин, нг/мл	8,12 (7,1-9,2)	6,96 (6,05-7,1)
uKIM-1, пг/мл	0,71 (0,69-0,72)	0,43 (0,35-0,48)
Цистатин-С, мг/л	1,08 (0,9-1,56)	0,91 (0,61-1,2)
sNGAL нг/мл	194,16 (191,2-210,1)	85,21 (73,3-98,2)
β -2-микроглобулин, нг/мл	2,09 (1,9-2,3)	1,91 (0,4-3,2)
α -1-микроглобулин, нг/мл	3,85 (3,4-4,1)	1,92 (1,59-1,67)
Подокаликсин в моче нг/мл	38,1 (26,1-49,1)	33,3 (23,4-44,1)

ПЭ - преэклампсия

В 1-й подгруппе пациенток статистически значимо были повышены концентрации sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF, s-Eng по сравнению с группами пациенток без преэклампсии $p < (0,05)$. Статистически значимых различий в концентрациях

ангиогенных факторов между пациентками ПГ-1 и ПГ-2 выявлено не было. Концентрации всех маркеров ОПП были достоверно выше в ПГ-1 и группе пациенток с наличием ХБП ($p < 0,05$). Между ПГ-1 и ГС статистически значимых различий выявлено не было. Сравнительный анализ биомаркеров в 1 триместре в основной группе показал, что уровень PIGF был достоверно снижен, а величина sFlt-1/PIGF была достоверно увеличена по сравнению с ГС и КГ ($p < 0,05$). Кроме того, у беременных 1-й подгруппы, концентрации sFlt-1 и PIGF, соотношение sFlt-1/PIGF (1590 пг/мл, 20,5 пг/мл, 77,56 соответственно) были более близки к их показателям пациенток 2-й подгруппы и достоверно отличались от групп сравнения ($p < 0,05$).

Резюме: При анализе зависимости исследуемых маркеров от срока клинической манифестации преэклампсии было выявлено, что совокупность преобладания антиангиогенного компонента над ангиогенным PIGF и повышенных концентраций маркеров ОПП (uKIM-1, sNGAL, β -2-микроглобулин, α -1-микроглобулин, подокаликсина мочи), статистически значимо характерна при появлении основных симптомов до 34 недель беременности ($p < 0,05$).

3.2.1 Прогностическое значение исследуемых биомаркеров в оценке риска развития преэклампсии в первом триместре беременности

Как показано в таблице 9, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод определения отношения sFlt-1/PlGF, при максимальной точности (94 %) и отрицательном прогностическом значении (95,4 %), что не менее важно при прогнозировании, так как нормальные показатели sFlt-1/PlGF у беременных в 10-14 недель с высокой (95,4%) вероятностью свидетельствует об отсутствии риска развития преэклампсии.

Таблица 9 - Прогностическое значение в определении риска развития преэклампсии (I триместр беременности)

	PIGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PLGF	S-эндотелин нг/мл	uKIM-1 нг/мл	Цистатин-С нг/мл	sNGAL мг/мл	β-2- микроглобулин, нг/мл	α-1- микроглобулин нг/мл	Подокальксин нг/мл
AUC (95% CI)	0,78 (0,7-0,813)	0,599 (0,516-0,681)	0,81 (0,78-0,89)	0,89 (0,71-0,978)	0,75 (0,7-0,802)	0,68 (0,6-0,78)	0,72 (0,6-0,79)	0,85 (0,72-0,93)	0,71 (0,7-0,81)	0,58 (0,5-0,615)
ROC-кривая, значение p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Диагностический порог (cutoff point)	≤ 32	≥ 1570	≥ 50	≤ 7,0	≥ 0,6	≥ 1,0	≥ 70,87	≥ 2,0	≤ 3,1	≥ 35,0
Чувствительность, %	76,2	71,4	88,1	94,2	80	76	82,3	89	88	90
Специфичность, %	93,5	94,4	96,3	86,6	90	60	90	89,1	73,4	88
Точность, %	88,7	88	94	90	82,4	86,1	91	80,3	86,5	89
Положительное прогностическое значение, %	82,1	83,3	90,2	88,1	88,9	79,5	89,3	86,2	71,1	84,4
Отрицательное прогностическое значение, %	91	89,5	95,4	90,3	83,1	88	90	91	85	87

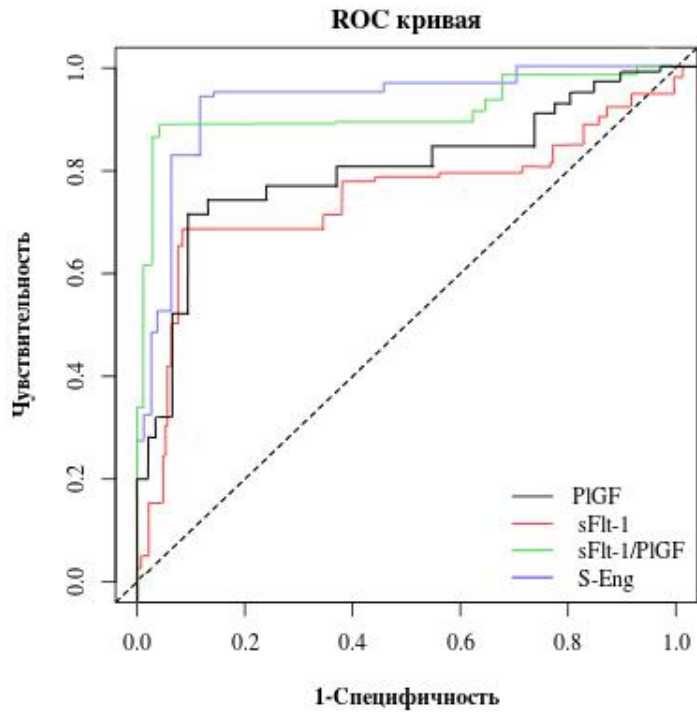


Рисунок 3 - ROC-кривая. Ангиогенные факторы, первый триместр беременности

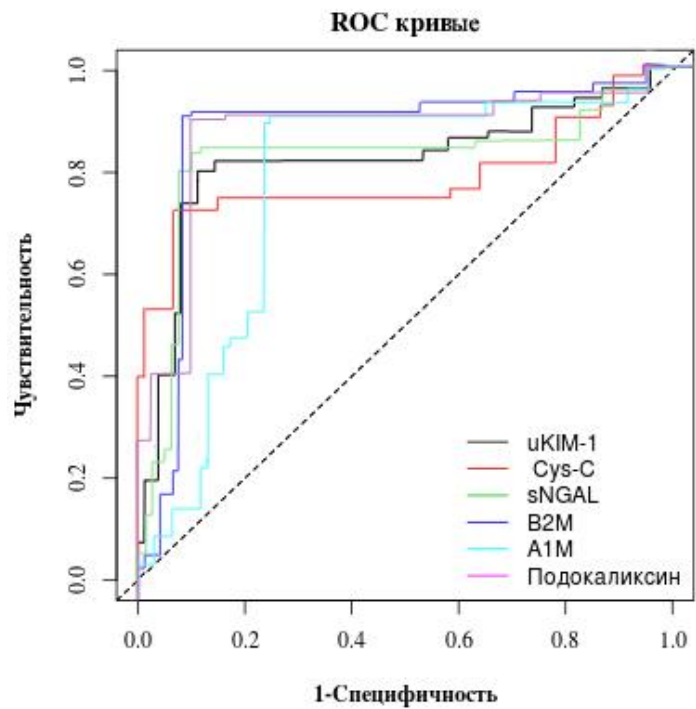


Рисунок 4 - ROC-кривая. Маркеры острого повреждения почек, первый триместр беременности

Резюме: Методы оценки концентрации отдельных ангиогенных факторов sFlt-1, PlGF, sEng на ранних сроках гестации имеют менее выраженную чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное прогностическое значение по сравнению с определением соотношения sFlt-1/PlGF. В связи с полученными результатами для прогнозирования преэклампсии в 1 триместре беременности рекомендовано использование показателя sFlt-1/PlGF.

Анализ уровней биомаркеров в сроки 16-24 недели беременности (табл. 10) показал, что у пациенток основной группы, имело место двукратное снижение концентрации PlGF, двукратное повышение sFlt-1, повышение соотношения sFlt-1/PlGF в 2 раза по сравнению с показателями в первом триместре беременности. ($p < 0,05$).

3.3 Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров во втором триместре беременности

Анализ динамики уровней маркеров между 1 и 2 триместрами показал, что не происходит адекватного увеличения концентрации PIGF к 16-24 неделям. Δ PIGF (разница концентрация плацентарного фактора роста между вторым и первым триместром) в 1-й подгруппе, в среднем, 17,5 пг/мл – в 3 раза меньше, чем в группе сравнения), в то же время sFlt-1 многократно увеличивается (почти в 2,4 раза по сравнению с пациентками из контрольной группы), изменение соотношения sFlt-1/PIGF в динамике (Δ sFlt-1/PIGF) снижено в 9,5 и 13,1 раза по сравнению с пациентками из ГС и КГ соответственно ($p < 0,05$). (таблица 10)

Таблица 10 - Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 16-24 недели беременности, Ме (25-й и 75-й перцентили)

Критерий	Выборки обследованных пациенток			
	ОГ (n=66)		ГС, % (n=32)	КГ, % (n=40)
	ПГ-1, % (n=30)	ПГ-2, % (n=36)		
PIGF, пг/мл	18,9 (16-21)	37,3 (33,5-48,8)	55,1 (50,8-61)	68,9 (59,5-79)
sFlt-1, пг/мл	3700,5 (3210-4500)	2896,5 (2775-3150)	1950,5 (1530-1990)	1573,5 (1100-1800)
sFlt-1/PIGF	182 (168-210)	85 (73-96)	33 (20-41)	36 (18-26)
Δ PIGF, пг/мл	17,5 (14,9-19,4)	35,1 (30,5-41,1)	58,3 (56,7-60,1)	62,2 (52,4-73,3)
Δ sFlt-1, пг/мл	1440,5 (1190-1910)	1546 (1381-1945,5)	746,5 (775-721,2)	206,5 (111,5-656)
Δ sFlt-1/PIGF	105 (85-115)	35 (30-39)	11 (8-15)	8 (5-11)
S-эндоглин, нг/мл	9,96 (9,7-10,12)	8,12 (7,94-8,3)	5,32 (4,91-5,73)	5,41 (5,28-5,54)
uKIM-1, пг/мл	1,09 (1,06-1,12)	0,93 (0,91-0,95)	0,58 (0,57-0,59)	0,53 (0,51-0,55)
Цистатин-С, мг/мл	1,21 (0,67-1,75)	1,18 (1,0-1,36)	1,21 (0,96-1,46)	0,61 (0,4-0,82)
sNGAL, нг/мл	211,18 (195,97-226,39)	183,31 (170,93-195,69)	82,51 (71,29-93,73)	51,18 (32,17-70,19)
β -2-МГ, нг/мл	3,13 (1,63-4,63)	2,15 (1,84-2,46)	1,81 (0,41-3,21)	1,39 (1,15-1,63)
α -1-МГ, нг/мл	3,42 (3,39-3,44)	2,15 (2,12-2,19)	2,2 (2,15-2,25)	1,9 (1,79-1,91)
Подокаликсин, нг/мл	45,3 (33,5-57,1)	40,2 (38,49-41,91)	35,3 (30,6-40)	30,3 (29-31,6)

ОГ - основная группа, ГС - группа сравнения, КГ - контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2

Проводя сравнение с пациентками, чья беременность протекала без преэклампсии, в основной группе, в сроки 16-24 недели имело место резкое снижение PlGF (в 3,6 раза в ПГ-1), подъем sFlt-1 (в 2,4 раза в ПГ-1), увеличение соотношения sFlt-1/PlGF в 5 раз в ПГ-1. Во втором триместре беременности, в ПГ-2 также отмечалось повышение концентрации всех исследуемых биомаркеров по сравнению с первым триместром. Уровни большинства из них статистически значимо отличались от показателей в группе сравнения и контрольной группе ($p < 0,05$). При оценке уровней маркеров ОПП, сохраняется тенденция к нарастанию концентраций sNGAL, uKIM-1, A1MГ, B2MГ, подокаликсина и превышение перечисленных показателей в ГС и КГ в 2,6 и 4, 1,9 и 1,8, 1,5 и 1,8, 1,7 и 1,5, 1,3 и 1,5 раз соответственно.

Наиболее выраженные изменения уровней биомаркеров определялись у пациенток с ранним появлением первых симптомов преэклампсии. У пациенток с развившейся ранней формы ПЭ продолжал нарастать уровень ангиогенного дисбаланса и маркеров ОПП. (Таблица 11)

Таблица 11- Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 16-24 недели беременности в зависимости от клинической формы преэклампсии, Ме (25-й и 75-й перцентили)

Критерий	Выборки обследованных пациенток	
	Ранняя ПЭ (n=27)	Поздняя ПЭ (n=39)
PIGF, пг/мл	18,4 (15,9-21,1)	38,2 (35,5-41,5)
sFlt-1, пг/мл	3990,5 (3480-4500)	3196,5 (2970-3350)
sFlt-1/PIGF	185 (168-210)	90 (79-115)
Δ PIGF, пг/мл	17,0 (14,5-19)	30,1 (25,8-42,1)
Δ sFlt-1, пг/мл	1540,5 (1210-2010)	1344 (1300-1445,5)
Δ sFlt-1/PIGF	110 (95-125)	45 (40-49,8)
S-эндоглин, нг/мл	9,81 (9,69-10,01)	7,96 (7,75-8,12)
uKIM-1, пг/мл	1,19 (1,0-1,25)	0,6 (0,51-0,71)
Цистатин-С, мг/мл	1,51 (1,0-2,1)	1,28 (1,0-1,57)
sNGAL, нг/мл	209,21 (195,8-221,1)	104,16 (91,1-117,2)
β -2-МГ, нг/мл	3,03 (2,5-5,1)	2,5 (2,0-3,1)
α -1-МГ, нг/мл	4,02 (3,3-4,9)	2,35 (2,1-2,61)
Подокаликсин, нг/мл	46,1 (36,0-55,1)	41,1 (34,1- 48,2)

Δ – разница концентраций между вторым и первым триместром беременности.

Резюме: данные динамического анализа концентраций ангиогенных факторов и маркеров ОПП являются свидетельством прогрессирования как плацентарной, так и почечной дисфункции на этапе отсутствия клинических признаков преэклампсии. За несколько недель до клинической манифестации преэклампсии, в сроки 16-24 недели беременности, имеет место плацентарная дисфункция, снижение уровня плацентарного фактора роста, возникновение дисбаланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами с повышением уровня sFlt-1, а также нарастание уровней следующих маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1, А-1-МГ, В-2-МГ, подокаликсин.

Так же, как и в первом триместре беременности, совокупность ангиогенного дисбаланса и наличие доклинических проявлений почечной дисфункции является прогностическим признаком развития ранней формы преэклампсии.

3.3.1 Прогностическое значение исследуемых биомаркеров в оценке риска развития преэклампсии во втором триместре беременности

Согласно данным проведённого анализа, наибольшей прогностической значимостью (процент истинно положительных и истинно отрицательных результатов) во втором триместре беременности обладают методы определения PIGF (94 %), sFlt-1 (92 %), sFlt-1/PIGF (95,3 %), Δ PIGF (93,3 %), Δ sFlt-1 (92 %), Δ sFlt-1/PIGF (94 %), s-эндоглин (90%), uKIM-1 (90%), sNGAL (91%)

Чувствительность метода определения соотношения sFlt-1/PIGF в этих сроках беременности составила 90,5%, что свидетельствует о перспективности применения этого показателя в качестве маркера-предиктора ПЭ.

В отношении прогноза развития ранней формы преэклампсии значимость совокупности исследуемых маркеров более показательна: отмечена более высокая точность прогноза при определении патологических параметров всех исследуемых биомаркеров.

Наибольшая чувствительность в прогнозировании преэклампсии была отмечена для маркеров sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF, Δ PIGF, Δ sFlt-1/PIGF, uKIM-1, sNGAL.

Результаты логистического регрессионного анализа концентраций маркеров во втором триместре беременности для прогнозирования преэклампсии представлены в таблице 12.

Таблица 10 - Прогностическое значение в определении риска развития преэклампсии (II триместр беременности)

	PIGF, пг/мл	sFlt-1, пг/мл	sFlt-1/PIGF	Δ PIGF, пг/мл	Δ sFlt-1, пг/мл	S-эндотелин нг/мл	Цистатин-С нг/мл	sNGAL мг/мл	β -2- микроглобулин, нг/мл	α -1- микроглобулин нг/мл	Подокальксин нг/мл
AUC (95% CI)	0,81 (0,79-0,899)	0,667 (0,587-0,712)	0,854 (0,803-0,897)	0,641 (0,599-0,689)	0,594 (0,524- 0,644)	0,91 (0,89-0,98)	0,84 (0,82-0,99)	0,79 (0,7-0,86)	0,71 (0,62-0,82)	0,71 (0,7-0,81)	0,68 (0,6-0,718)
ROC-кривая, значение p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Диагностический порог (cutoff point)	≤ 49	≥ 2484	≥ 52	≤ 19	≥ 356	$\leq 86,0$	$\geq 3,79$	$\geq 210,1$	$\geq 4,5$	$\leq 12,5$	$\geq 52,0$
Чувствительность, %	88,1	80,9	89,1	88,1	85,7	87,2	82	89,3	91	89	93
Специфичность, %	90,3	89,2	90,1	92,4	94,4	92,6	72,1	92,1	90	84,4	91
Точность, %	94	92	94	93,3	92	94	89	94	88,2	89	92
Положительное прогностическое значение, %	90,2	89,5	92,2	88,1	85,7	90	84,3	91	89	84	89,1
Отрицательное прогностическое значение, %	95,4	92,9	98,4	93,4	92,4	92	84	93	93	89	90

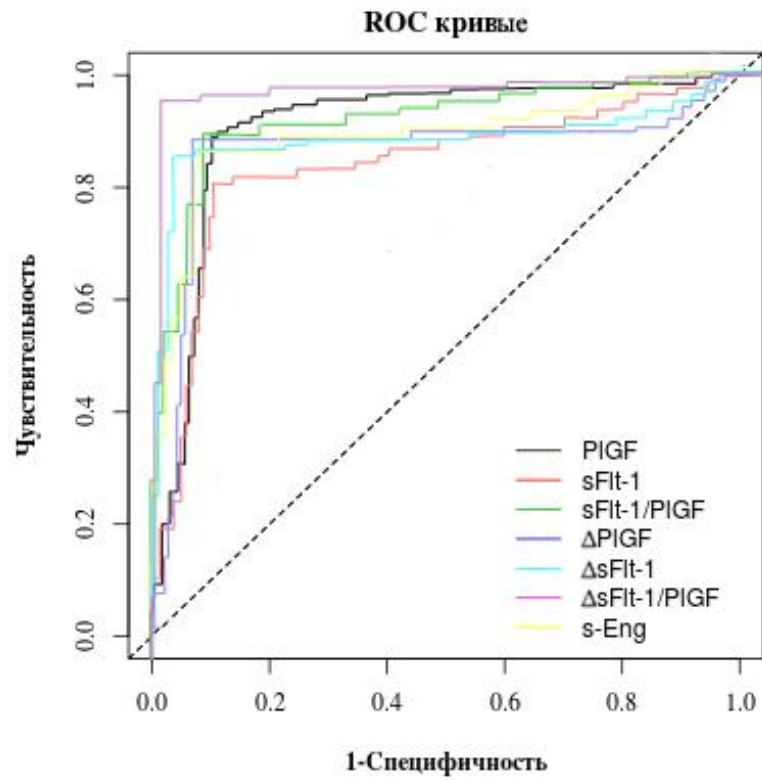


Рисунок 5 - ROC-кривые. Ангиогенные факторы, второй триместр беременности

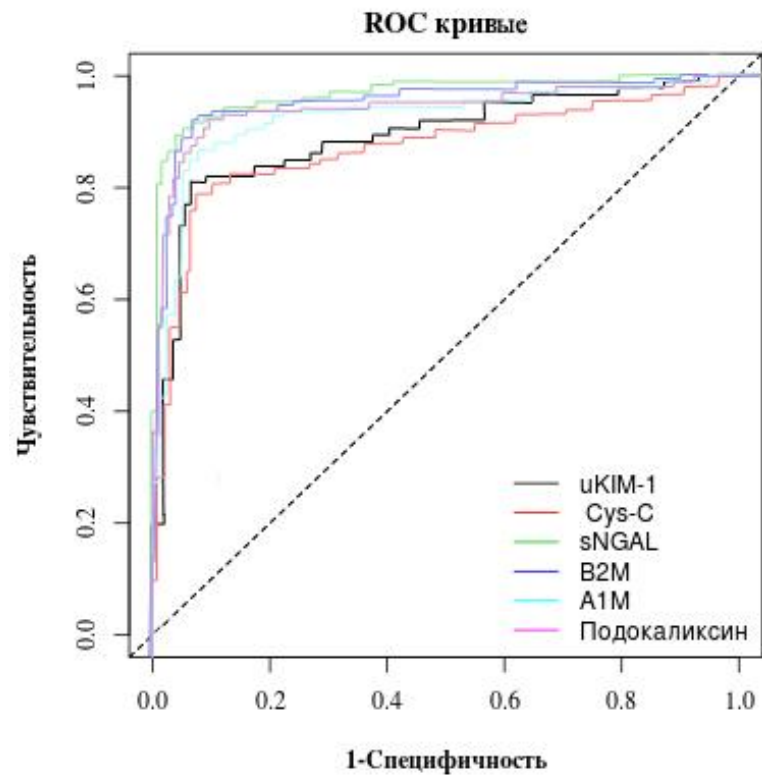


Рисунок 6 - ROC-кривые. Маркеры острого повреждения почек, второй триместр беременности.

Резюме: Наибольшую значимость во втором триместре беременности в прогнозировании преэклампсии имеет метод определения разницы отношения sFlt-1/PlGF в первом и втором триместрах - Δ sFlt-1/PlGF (чувствительность 96,1%, специфичность 96,3%), сывороточной формы NGAL (чувствительность 89,3%, специфичность 92,1%) как представлено в таблице 12.

3.4 Результаты логистического регрессионного анализа концентраций биомаркеров-предикторов преэклампсии

По данным логистического регрессионного анализа, в первом триместре беременности наиболее обосновано определение уровней sFlt-1/PlGF, где при превышении значения ≥ 50 относительный риск (RR) = 19,7, а также sNGAL (RR=19, при повышении показателя $\geq 70,87$ мг/мл). Во втором триместре беременности наиболее перспективно определение уровней PlGF (RR=19,7 при снижении $\leq 48,8$ пг/мл), отношения Δ sFlt-1/PlGF (RR=25,3, при повышении ≥ 19), sFlt-1/PlGF (RR=19,6 при снижении ≥ 52), S-эндоглина (RR = 19 при снижении $\leq 86,0$), uKIM-1 (RR=19,5, при повышении $\geq 1,82$ нг/мл), подокаликсина мочи (RR=19,1 при повышении $\geq 52,0$ нг/мл), sNGAL (RR=24,9 при повышении $\geq 210,1$ мг/мл). (Таблица 13).

Таблица 13 - Результаты логистического регрессионного анализа концентраций биомаркеров для прогнозирования развития преэклампсии.

	Диагностический порог (cut off point)	Относительный риск (RR)	95% CI	Диагностический порог (cut off point)	Относительный риск (RR)	95% CI
	10-14 недель беременности (n=138)			16-24 недели беременности (n=138)		
PIGF, пг/мл	≤ 32	9,1	4,95-16,75	≤ 48,8	19,7	8,3-46,6
sFlt-1, пг/мл	≥ 1570	7,9	4,55-13,79	≥ 2484	12,5	6,4-24,6
sFlt-1/PLGF	≥ 50	19,7	8,3-46,6	≥ 52	19,6	8,3-46,6
ΔsFlt-1/PLGF	-	-	-	≥ 19	25,3	9,6-66,3
S-эндоглин, нг/мл	≤ 7,0	12,3	4,46-15,42	≤ 86,0	19	8,0-51,1
uKIM-1, нг/мл	≥ 0,6	15,1	4,0-12,23	≥ 1,82	19,5	8,8-48,8
Цистатин-С, нг/мл	≥ 1,0	9	3,4-28,2	≥ 3,79	13,4	9,0-51,2
sNGAL, мг/мл	≥ 70,87	19	8,5-51,2	≥ 210,1	24,9	9,2-65,4
β-2-МГ, нг/мл	≥ 2,0	8,1	3,2-10,11	≥ 4,5	18,8	6,6-38,8
α-1-МГ, нг/мл	≤ 3,1	8,7	4,1-19,0	≤ 12,5	16,3	8,8-40,23
Подокаликсин мочи, нг/мл	≥ 35,0	10	3,9-18,6	≥ 52,0	19,1	7,7-48,2

Резюме: Как показали результаты проведённого анализа, определение концентраций исследуемых биомаркеров в отдельности при прогнозировании развития преэклампсии, свидетельствуют о недостаточно высокой чувствительности и специфичности, что ограничивает практическое применение какой-либо одной из этих молекул в качестве скринингового теста. В то же время, совокупность ангиогенных факторов sFlt-1/PIGF, Δ sFlt-1/PIGF, PIGF и таких маркеров ОПП как sNGAL, подокаликсин мочи и uKIM-1 являются перспективным инструментом прогнозирования именно ранней, наиболее тяжелой формы преэклампсии.

Таким образом, выявление женщин из групп высокого риска должно быть основано не только на определении анамнестических и клинико-инструментальных характеристик, но и на измерении маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью.

Полученные результаты должны учитываться при составлении прогноза развития преэклампсии и программы профилактических и лечебных мероприятий.

3.5 Результаты анализа течения беременности и перинатальных исходов

При анализе данных внутриутробного состояния плода и перинатальных исходов оценивались такие показатели как: наличие синдрома задержки внутриутробного состояния плода, срок беременности при родоразрешении, частота сверхранних (22-27 нед.), ранних (28-33 нед.) и поздних (34-37 нед.) преждевременных родов, частота родоразрешения путём кесарева сечения, масса плода при рождении, необходимость проведения искусственной вентиляции лёгких при рождении.

По принятой в клинике классификации нарушений гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», I степень: А - нарушение кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях при нормальных КСК в артериях пуповины, Б - нарушение КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в маточных артериях; II степень: одновременное нарушение КСК в маточных артериях и артериях пуповины, не достигающее критических изменений (сохранен конечный диастолический кровоток); III степень: критические нарушения КСК в артериях пуповины (отсутствие или реверсный диастолический кровоток) при сохраненном либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Как представлено в таблице 14, наименее благоприятные перинатальные исходы и частота нарушения функционального состояния плода отмечались в подгруппе пациенток, у которых преэклампсия развилась на фоне ХБП.

Таблица 14 – сравнительная характеристика перинатальных исходов

	ОГ (n=66)		ГС (n=32)	КГ (n=40)	(p-value)
	ПГ-1 (ПЭ+ХБП) (n=30)	ПГ-2 (n=36)			
Срок родоразрешения (нед.)	30,8±3,15	34,6±1,15	36,1±2,82	39,1±1,88	p<0,0001 p ¹ <0,0001 p ² <0,0001 p ³ <0,0001 p ⁴ <0,0001 p ⁵ <0,0001
Преждевременные роды (<37 нед.)	25 (83,4%)	10 (27,8%)	4 (12,5%)	3 (7,5%)	p<0,0001 p ¹ <0,0001 p ² <0,0001 p ³ =0,003 p ⁴ =0,003 p ⁵ =НЗ
Сверхранние преждевременные роды (22-27 нед)	16,7%	2,8%	-	-	p<0,0001
Ранние преждевременные роды (28-33 нед)	40%	5,6%	-	-	p<0,0001
Поздние преждевременные роды (34-37 нед)	26,7%	19,4%	12,5%	7,5%	p=НЗ p ¹ <0,0001 p ² <0,0001 p ³ =0,003 p ⁴ <0,0001

					$p^5 = H3$
Гемодинамические нарушения Ia ст	10%	8,3%	12,5%	7,5%	$p = H3$ $p^1 = H3$ $p^2 = H3$ $p^3 = H3$ $p^4 = H3$ $p^5 = H3$
Гемодинамические нарушения Ib ст	13,3%	5,6%	3,1%	7,5%	$p < 0,0001$ $p^1 < 0,0001$ $p^2 < 0,0001$ $p^3 = H3$ $p^4 = H3$ $p^5 = 0,003$
Гемодинамические нарушения II ст	13,3	13,9%	-	-	$p = H3$
Гемодинамические нарушения III ст	20%	22,2%	-	-	$p = H3$
Необходимость проведения ИВЛ при рождении	73,3%	19,4%	-	-	$p < 0,0001$
Масса при рождении (г)	1271±531,9	2263±545,8	2531,2±633,17	3212,4±486,35	$p < 0,0001$ $p^1 < 0,0001$ $p^2 < 0,0001$ $p^3 = H3$ $p^4 < 0,0001$ $p^5 < 0,0001$
Кесарево сечение	24 (80%)	11 (30,5%)	3 (9,4%)	1 (2,6%)	$p < 0,0001$ $p^1 < 0,0001$ $p^2 < 0,0001$ $p^3 = 0,003$ $p^4 = 0,003$ $p^5 = H3$

Частота СЗВРП (< 10 перцентили)	50%	47,2%	21,9%	7,5%	$p = \text{НЗ}$
					$p^1 = \text{НЗ}$
					$p^2 < 0,0001$
					$p^3 = \text{НЗ}$
					$p^4 < 0,0001$
					$p^5 = 0,0048$

p = ПГ-1 в сравнении с ПГ-2; p^1 = ПГ-1 в сравнении с ГС; p^2 = ПГ-1 в сравнении с КГ; p^3 = ПГ-2 в сравнении с ГС; p^4 = ПГ-2 в сравнении с КГ; p^5 = ГС в сравнении с КГ, ОГ- основная группа, ГС - группа сравнения, КГ- контрольная группа, ПГ-1 – подгруппа-1, ПГ-2 – подгруппа-2, НЗ – статистически не значимое различие.

Причиной, наблюдаемой в ПГ-1 наименьшей массы новорождённых, являлась не только высокая частота преждевременных родов (83,4%), но и такое проявление хронической плацентарной недостаточности как синдром задержки внутриутробного роста плода, который встречался при каждой второй беременности в данной подгруппе. Обращает на себя внимание, что частота СЗВРП в подгруппе пациенток, у которых развилась преэклампсия, но не было исходного повреждения функции почек, также была представлена в половине случаев (47,2%). В обеих подгруппах пациенток с преэклампсией наблюдались критические нарушения гемодинамики в функциональной системе «мать-плацента-плод» с частотой 20% и 22,2% в ПГ-1 и ПГ-2 соответственно. Совокупность досрочного родоразрешения у пациенток с исходной задержкой внутриутробного роста плода послужила причиной искусственной вентиляции лёгких в ПГ-1 и ПГ-2 в 73,3% и 19,4% случаев соответственной ($p < 0,0001$). Стоит отметить, что во всех анализируемых случаях отсутствовали такие осложнения преэклампсии (HELLP-синдром, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода).

Резюме: Таким образом, полученные клинические данные перинатальных исходов, косвенно подтверждают роль плаценты в развитии генерализованной эндотелиальной дисфункции. Мы предполагаем, что у пациенток с ХБП, декомпенсация функции эндотелия происходит быстрее чем у беременных без

исходной ренальной патологии, что приводит к более агрессивному течению преэклампсии, ранней манифестации заболевания и высокой частоте критических нарушений гемодинамике в функциональной системе «мать-плацента-плод».

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С точки зрения научного поиска, современные тенденции диагностики в большинстве медицинских специальностей, в настоящее время заключаются в прогнозировании развития заболевания и выявлении его ранних "доклинических" форм. Развитие молекулярной биологии, метаболомики и протеомики, появление возможностей идентификации специфических для каждого органа белков, характерных для отдельной патологии, открывает новые перспективы в проведении дифференциальной диагностики схожих по своей клинической картине нозологий. Ярким примером развития науки в области предиктивной диагностики является изучение роли про- и антиангиогенных факторов в патогенезе развития ПЭ. Также и в нефрологической практике пристальным объектом исследований являются маркеры раннего повреждения почек. Целесообразность использования маркеров прогнозирования риска развития ПЭ в качестве скринингового метода обоснована данными исследований об эффективности профилактики [6], а также первыми успехами в разработке патогенетических путей терапии, направленных на восполнение дефицита проангиогенных факторов [47, 101]. Топическая специфичность исследуемых маркеров, как предполагается, позволяет использовать их в качестве дифференциально-диагностического критерия между ПЭ и ХБП. С патофизиологической точки зрения можно предположить, что серологическая картина при ХБП будет отличаться от таковой при преэклампсии, в связи с тем, что у пациенток с ХБП отсутствует патологический вариант инвазии трофобласта. Согласно этой гипотезе отношение про- и антиангиогенных факторов, продуцируемых плацентой должно быть нормальным у беременных с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию. Прогностическая ценность современных математических моделей, в основе которых лежит совокупность сразу нескольких маркеров-предикторов ПЭ, оказалась недостаточно высокой (от 44% до 68%) [83, 24, 116]. Наиболее перспективным оказался метод,

разработанный Audibert и соавт., в котором почти при 100% прогностической значимости отмечалось незначительное количество ложноположительных результатов [29]. Несмотря на это, в настоящий момент ВОЗ утверждает об отсутствии клинически достоверных и воспроизводимых тестов для прогнозирования ПЭ не только для групп с предрасположенностью к развитию заболевания, но и для пациенток без наличия факторов риска [79]. Сидоровой И.С. и соавт. была предложена двухэтапная система обследования пациенток для выделения степеней риска развития ПЭ с учетом превентивности, персонифицированного и партнерского подхода. Тем не менее, авторы признают, что в практической деятельности акушера-гинеколога до сих пор нет уникального прогностического маркера, удовлетворяющего требованиям скринингового теста и занимающего центральное место в патогенезе ПЭ, определяющегося до ее клинических проявлений, коррелирующего с тяжестью течения и отсутствующего при нормально протекающей беременности [14]. Механизмы почечного повреждения при ПЭ схожи с альтерацией сосудов почечных клубочков при гломерулонефрите. В обоих случаях присутствует эндотелиоз почечных клубочков, а также снижение экспрессии структурных белков щелевой диафрагмы, что приводит к изменениям цитоскелета, формы клетки, ножек подоцита, нарушению адгезии к базальной мембране клубочка со слипчиванием подоцитов в мочевое пространство, в результате чего нарушается барьерная функция гломерулярного фильтра и развивается протеинурия [67, 86]. Таким образом, мы считаем перспективным изучение совокупности измерений концентраций про- и антиангиогенных факторов, а также маркеров острого повреждения почек, что может позволить прогнозировать развитие ПЭ уже на ранних сроках гестации, а также проводить дифференциальную диагностику с ХБП. В настоящем исследовании мы изучили: особенности анамнеза, течения беременности, способ родоразрешения, состояние новорожденных при развитии ПЭ, а также роль проангиогенных факторов: плацентарного фактора роста (PlGF), растворимого эндоглина (sEng) и антиангиогенной fms-подобной тирозинкиназы первого типа (sFlt-1), а также маркеров острого повреждения почек:

сывороточной формы NGAL, мочевого формы KIM-1, подокаликсина мочи, альфа-1-микроглобулина, бета-2-микроглобулина, цистатина-С. Наши данные о частоте встречаемости ПЭ несколько превышают литературные: за изучаемый период времени 19,5% всех беременностей (все пациентки родоразрешены в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России) протекали на фоне ПЭ разной степени тяжести [1, 2, 3, 5, 10, 92]. Высокую частоту встречаемости гипертензивных расстройств во время беременности мы объясняем профилем клиники, ориентированном на экстрагенитальную патологию. У пациенток с ПЭ, среди заболеваний сердечно-сосудистой системы (46,7%), преобладала хроническая артериальная гипертензия, что согласуется со многими исследованиями, посвященными обсуждаемой проблеме. Сердечно-сосудистая патология является причиной дезадаптации систем организма беременной на фоне усиливающих своё влияние гемодинамических изменений, что в свою очередь, при реализации предрасполагающих факторов находит свое отражение в клинике ПЭ. Кроме того, при хронической АГ, как первичной, так и вторичной, изначально имеет место эндотелиальная дисфункция, которая прогрессирует при нарушении имплантации плодного яйца, на фоне иммунопатологического воспаления и некроза эндотелиоцитов [2]. Почти у половины (45,5%) пациенток основной группы анамнез был отягощен ренальной патологией, что свидетельствует о вовлечении почек в основные патогенетические звенья ПЭ. Анализ акушерского анамнеза показал, что первые роды предстояли 78,4% беременных с ПЭ. Данный показатель в настоящее время принято считать независимым основным фактором риска развития ПЭ. Вероятность развития гипертензивных расстройств в таком случае возрастает от 2 до 5 раз по сравнению с пациентками, в анамнезе у которых были роды. Это объясняется отличием ангиогенного профиля перво- и повторнородящих, а также отличающейся иммунной адаптацией к качественно новому состоянию, которым является беременность [34]. В нашем исследовании установлено, что у 14,3% ранее рожавших пациенток с ПЭ и наличием ХБП, в настоящую беременность имел место рецидив заболевания. Данный факт

свидетельствует о том, что, окончание патологической беременности не приводит к полноценному восстановлению эндотелиальных структур с течением времени, что помимо гипертензивных осложнений при беременности, повышает риск возникновения ХАГ у женщин, перенесших ПЭ. Кроме того, известно, что концентрация в крови антиангиогенных факторов у таких пациенток превышает показатели у женщин с физиологической беременностью в анамнезе [28]. Отсюда следует, что эти молекулы препятствуют естественному ангиогенезу уже на этапе инвазии трофобласта. Нами было отмечено, что по данным УЗИ в половине случаев (до 48,1%) у пациенток с ПЭ отмечался синдром задержки внутриутробного роста плода. При ПЭ почти всегда наблюдается фетоплацентарная недостаточность и если она проявляется выраженной задержкой внутриутробного роста плода, то этот синдром рассматривается как признак тяжелой ПЭ [5]. Причиной таких изменений является патогенетический механизм развития ФПН в виде дефекта первой или второй волны инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, с последующим снижением интенсивности маточно-плацентарного кровообращения, и, как следствие, развитием СЗВРП. Изучение исходов беременности и родов у пациенток с ПЭ, выявило, что в группе пациенток с наличием ХБП преждевременно были родоразрешены 83,4% больных, и в 80,5% случаев методом родоразрешения являлось кесарево сечение. Обращает на себя внимание, что частота тяжёлой формы ПЭ в подгруппе пациенток с ХБП наблюдалась в 2,5 раза чаще, чем подгруппе пациенток без почечной патологии (70% и 27,8% соответственно). В подгруппе пациенток с ПЭ без ХБП частота досрочного родоразрешения составила 27,8%. Эти результаты являются подтверждением утверждения о том, что ПЭ - одна из основных причин преждевременных родов. Частота кесарева сечения в нашем исследовании сопоставима с данными других авторов, по которым абдоминальное родоразрешение при тяжелой ПЭ выполняется в 80% случаев [1]. Следует отметить, что причиной повышения частоты оперативного родоразрешения при умеренной степени ПЭ являлось наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Анализ перинатальных исходов показал, что у пациенток с ПЭ на фоне

ХБП масса новорожденных была почти в два раза меньше по сравнению с подгруппой пациенток с ПЭ без ХБП ($1271 \pm 573,1$ гр. против $2263 \pm 545,8$). В комплексе взаимосвязанных патологических процессов при ПЭ, ключевая роль принадлежит аномальной плацентации и нарушению формирования плацентарного сосудистого русла. Нарушение инвазии трофобласта приводит к остановке процесса ремоделирования спиральных артерий, в связи с чем их ёмкость не изменяется, а резистентность увеличивается. Последующий каскад реакций с развитием дисбаланса вазодилататоров и вазопрессоров приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции [116]. Задачей следующего этапа нашего исследования являлось определение дифференциально-диагностического критерия при ПЭ и ХБП. Гломерулонефрит, также как и другие системные воспалительные заболевания, может дебютировать, рецидивировать и прогрессировать во время беременности. Поражения клубочков, такие как IgA-нефропатия, могут вызывать протеинурию или гипертензию в т.ч. во время беременности [49, 80]. Отличие преэклампсии от ХБП имеет важное клиническое значение. Так как для клинической картины преэклампсии характерно более агрессивное и бурное течение, то при тяжёлых формах рационально досрочное родоразрешение, в то время как в случае хронической болезни почек целесообразна тактика выжидания и наблюдения [20]. При сравнении концентраций проангиогенного PlGF в группе пациенток с ПЭ, ХБП и соматически здоровых женщин, в первой группе отмечалось выраженное снижение данного показателя ($32,6$ ($11-86,9$), $426,5$ ($55,9-2632$) и $279,3$ ($43,5-1262$) соответственно, $<0,0001$). Повышение концентрации антиангиогенного sFlt-1 $13519,5$ ($6059-34398$), 1988 ($692-11172$) и 2499 ($823-14833$) соответственно, $<0,0001$. Статистически значимых различий между подгруппой пациенток с ХБП и контрольной группой выявлено не было. Были выявлены статистически значимые различия между группой пациенток с ПЭ и группой пациенток с ХБП, группой пациенток с ПЭ и контрольной группой беременных с не осложнённым течением беременности, что свидетельствует о наличии дисбаланса ангиогенных факторов только при нарушении инвазии плаценты. Метод определения

отношения sFlt-1/PlGF выявил нарастание этого отношения у пациенток с ПЭ почти в 100 раз, по сравнению с группой сравнения и контрольной группой. При анализе ROC-кривой и выявлении лучшей точки отсечения было определено пороговое значение $sFlt-1/PlGF > 150$, что послужило дифференциально-диагностическим критерием между ПЭ и ХБП в дальнейших этапах исследования. Можно утверждать, что sFlt-1 является распространенным антиангиогенным маркером, который, как ожидается, будет увеличен при обоих патологических состояниях. Однако мы можем утверждать, что при ХБП сосудистое поражение ограничено почкой, тогда как гипоксия/ишемия плаценты при ПЭ провоцирует высвобождение антиангиогенных и провоспалительных молекул в материнское кровообращение, вызывая генерализованное эндотелиальное повреждение [72]. Задачей следующего этапа исследования было определение ключевых факторов, инициирующих (PlGF, s-Eng), сдерживающих (sFlt-1) ангиогенез и имплантацию, а также маркеров острого повреждения почек (sNGAL, uKIM-1, A1M, бета-2M, подокаликсин, цистатин-С). В основном, как в отечественной, так и зарубежной литературе описаны результаты исследования изолированного содержания отдельных про- и антиангиогенных агентов, а также маркеров клеточного воспаления и факторов инвазии трофобласта. Работ, посвященных изучению маркеров ОПП в совокупности с определением ангиогенного статуса найдено не было. Исследование концентраций sFlt-1 показало, что при беременности, осложненной ПЭ на фоне ХБП и ПЭ без ХБП, отмечено значительное повышение антиангиогенного sFlt-1 по сравнению с беременными без ПЭ ($4362 \pm 570,12$ и 1080 ± 435 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), что находит подтверждение в работах других авторов [76, 118, 72]. Интересно рассмотреть связи sFlt-1/PlGF с молекулами ОПП. Повышение уровня этих маркеров отражает изменение свойств эндотелия и может являться признаком эндотелиальной дисфункции, что на ранних сроках гестации находит своё проявление в минимальных нарушениях функции почек. По нашему мнению, указанные взаимоотношения связаны с участием sFlt-1 в сосудистом воспалении, эндотелиозе сосудов почечных клубочков, повышении внутрисосудистого

свёртывания, имеющем место при ПЭ. Почки, как орган с наиболее выраженным объёмом микроциркуляторного русла, при всех характерных для ПЭ сосудистых изменениях становятся наиболее рано сигнализирующим органом. Минимальные нарушения функции почек находят своё отражение в повышении концентраций маркёров ОПП. При наличии же предсуществующей почечной патологии, в нашем исследовании, на фоне ПЭ отмечалось нарастание всех маркёров ОПП, что свидетельствует о прогрессировании почечной дисфункции. Мы получили значимые различия в концентрации sNGAL, uKIM-1, A1M, B2M, подокаликсина, в сыворотке крови и моче беременных основной, контрольной группы и группы сравнения, отличие концентраций цистатина-С также имело место, однако было статистически незначимо. Обращает на себя внимание высокая прямая взаимосвязь маркеров ОПП в группе с ПЭ на фоне ХБП. Мы предполагаем, что обнаруженная в исследовании связь объясняется усиленным повреждением эндотелия почечных клубочков у пациенток с ПЭ. Подобной связи ранее в литературе описано не было. В то же время других значимых соотношений sNGAL, uKIM-1, A1M, B2M, подокаликсина с остальными клинико-лабораторными характеристиками найдено не было, поэтому вероятно стоит рассматривать данные маркеры только как вспомогательные, например, в соотношении с уровнем sFlt-1/PlGF. Нами не было выявлено значимой взаимосвязи данных факторов с критериями развития тяжелой ПЭ, но была обнаружена корреляция с частотой возникновения наименее благоприятной - ранней формой ПЭ. Так, при данной форме отмечалась наименьшая масса младенцев при рождении. При использовании выявленного нами дифференциально-диагностического критерия и новых маркеров, пока неиспользуемых для прогноза развития ПЭ, сравнивая их с рутинными клинико-лабораторными методами, мы можем предположить, что определение содержания в периферической крови и моче изучаемых факторов может быть эффективным как для диагностики уже развившейся ПЭ, так и для прогноза ее развития. В основе этого предположения лежат изменения концентрации исследованных факторов, происходящие ещё на этапе доклинических проявлений заболевания.

Многофакторный статистический анализ также показал влияние про- и антиангиогенных факторов на клинические проявления ПЭ. Факт взаимосвязи ангиогенных факторов с основными маркерами острого повреждения почек позволяет нам говорить о роли факторов ангиогенеза в развитии ПЭ и их значении на формирование почечной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного исследования, можно заключить, что ПЭ остаётся заболеванием с трудно поддающимся изучению патогенезом по причине мультисистемности поражения, большого объёма патогенетических звеньев и пула циркулирующих молекул-маркеров этого заболевания. Активное изучение причинно-следственных связей в развитии гипертензивных расстройств во время беременности позволило выделить основные ориентиры в научном поиске, путь которого привел исследователей данной проблемы к первым успехам в вопросах прогнозирования преэклампсии. Создание высокочувствительных и высокоспецифичных универсальных моделей и алгоритмов предиктивной диагностики способно оказать большую помощь в решении проблемы неожиданного и бурного начала данной патологии беременности, что в свою очередь могло бы улучшить перинатальные и материнские исходы.

Описанная в 1912 г. Цангемейстером в составе триады нефропатии беременных протеинурия, по сей день является универсальным и доступным важнейшим лабораторным критерием диагностики преэклампсии в клинической практике, несмотря на свою низкую специфичность. Развитие метаболомики и протеомики позволяет современной практической медицине использовать высокочувствительные и высокоспецифичные методы диагностики не только в качестве прогностических маркеров, но и с целью дифференциальной диагностики двух схожих состояний. Применение этих знаний в акушерской практике позволит пересмотреть критерии прерывания беременности и досрочного родоразрешения пациенток с изолированной почечной патологией, даже при выраженной протеинурии.

На текущий момент, тактика ведения беременных с хронической болезнью почек, чаще всего, такая же радикальная, как и при преэклампсии,

несмотря на отражённую в нашей работе разницу патогенеза и клинических исходов беременностей.

Внимательное наблюдение мультидисциплинарной команды и контроль клинико-лабораторных показателей в группах пациенток с наличием хронической почечной патологии, даёт возможность своевременно диагностировать осложнения беременности и основного заболевания, что потенциально позволит пролонгировать беременность до доношенного срока.

Выводы

1. У пациенток с наличием хронической болезни почек, ранняя форма преэклампсии встречается с частотой 63,4%, что в три раза чаще по сравнению с пациентками без исходного нарушения функции почек (22,2%), ($p < 0,05\%$).

2. При оценке перинатальных исходов, масса плодов при рождении в группе пациенток с ПЭ на фоне ХБП была почти в 1,8 раз ниже чем у пациенток с ПЭ без ХБП ($p < 0,0001$). Причинами таких результатов является высокая частота досрочного родоразрешения в данной группе, составляющая 83,4%, что в 3 раза выше, чем у пациенток с ПЭ без ХБП ($p < 0,0001$) и в 7 раз чаще, чем у пациенток и изолированной ХБП ($p < 0,0001$), а также частота встречаемости синдрома задержки внутриутробного роста плода у пациенток с ПЭ на фоне ХБП, составляющая 48,1%. Таким образом, наличие хронической болезни почек у пациенток с преэклампсией ухудшает перинатальные исходы.

3. У пациенток с преэклампсией в отличие от пациенток с физиологически протекающей беременностью, во втором триместре беременности не происходит адекватного увеличения концентрации проангиогенного PlGF, концентрация антиангиогенных sFlt-1 и s-Eng возрастает почти в 2 и 10 раз соответственно. В концентрации маркеров острого повреждения почек статистически значимые различия с контрольной группой наблюдались не только у пациенток с наличием в анамнезе хронической болезни почек, но и преэклампсии без исходного нарушения почечной функции. В данной группе пациенток зафиксировано нарастание концентрации uKIM-1 в 3 раза, цистатина-С в 3,8 раза, sNGAL в 3 раза, бета-2М в 2 раза, А1М в 4 раза, подокаликсина в 0,03 раза ($p < 0,05\%$).

4. При изучении характера изменений ангиогенных факторов и маркеров острого повреждения почек у пациенток с ПЭ на фоне ХБП

отмечается прогрессирование как плацентарной, так и почечной дисфункции, проявляющееся дисбалансом ангиогенных факторов (нарастание sFlt-1/PlGF в 2,4 раза) ко второму триместру беременности), нарастанием концентрации маркеров острого повреждения почек.

5. При определении зависимости между риском развития преэклампсии, концентрацией ангиогенных молекул и маркеров ОПП, наиболее информативными методами прогнозирования в первом триместре беременности являются sFlt-1/PlGF (≥ 50 , RR (относительный риск) = 19,7 [8,3-46,6]), sNGAL, ($\geq 70,87$ мг/мл, RR = 19 [8,5-51,2]); во втором триместре беременности: PlGF (≤ 488 пг/мл, RR = 19,7 [8,3-46,6]) Δ sFlt-1/PlGF (≥ 19 , RR = 25,3 [9,6-66,3]), s-Eng (≥ 86 нг/мл, RR = 19 [8,0-52,2]), uKIM-1 ($\geq 1,82$ нг/мл, RR=19,5 [8,8-48,8]), sNGAL, ($\geq 210,1$ мг/мл, RR = 24,9 [9,2-65,4]), подокаликсин (≥ 52 нг/мл, RR = 19,1 [7,7-48,2]).

6. Наличие дисбаланса ангиогенных факторов (sFlt-1, PlGF) свидетельствует о плацентарной дисфункции у пациенток с почечной патологией. Превышение порогового значения sFlt-1/PlGF ≥ 150 может являться дифференциально-диагностическим критерием ПЭ у пациенток при наличии АГ и клинически-значимой протеинурии.

Практические рекомендации

1. Раннюю форму ПЭ можно прогнозировать в первом триместре беременности при наличии ХБП, с указанием в анамнезе на преэклампсию при предыдущих беременностях, хроническую артериальную гипертензию, эпизоды самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках, преждевременные родов. В этом случае беременных следует отнести к группе риска по клиническим критериям.

2. Женщинам из группы риска по клиническим критериям, при сроках беременности, соответствующих скрининговым осмотрам (10-14 и 16-24 недели), необходимо определять концентрацию sFlt-1/PlGF, Δ sFlt-1/PlGF, sNGAL, s-Eng, uKIM-1, подокаликсина. В первом триместре беременности совокупность уровней sFlt-1/PlGF более 50 и sNGAL более 70 мг/мл свидетельствуют о высокой вероятности развития ранней формы преэклампсии. Во втором триместре беременности совокупность уровней Δ sFlt-1/PlGF более 19, s-Eng более 86 нг/мл, uKIM-1 более 1,8 нг/мл, подокаликсина более 52 нг/мл, также свидетельствует о повышенном риске развития именно ранней формы преэклампсии. Таким женщинам показано наблюдение акушера-гинеколога, нефролога и терапевта с целью контроля артериального давления и коррекции гипертензии. А также решение вопроса о профилактическом назначении аспирина в дозировке 100 мг/сут, продолжительностью до 36 недель беременности (согласно рекомендациям FIGO'19), что в совокупности позволит снизить риск развития преэклампсии.

3. При наличии гипертензии и клинически значимой протеинурии ($\geq 0,3$ г/сут) у беременной на сроке гестации ≥ 20 недель, при необходимости проведения дифференциального диагноза с ХБП целесообразно использование метода определения sFlt1/PlGF, превышение значения которого ≥ 150 позволяет достоверно подтвердить наличие ПЭ.

4. Учитывая частоту благоприятных исходов у пациенток с наличием ХБП, даже при наличии клинически значимой протеинурии, после исключения гипертензивных расстройств, ассоциированных с патологией беременности, при условии успешно корригируемой гипертензии и гипопроteinемии, целесообразна тактика выжидания и наблюдения с целью пролонгирования беременности до доношенного срока.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Наиболее эффективным направлением для улучшения результатов прогнозирования преэклампсии и её клинических форм является дальнейшее изучение патогенеза генерализованной эндотелиальной дисфункции, разработка алгоритмов предиктивной диагностики, с использованием биохимических панелей молекул-предикторов, математических прогностических моделей на основании полученной в данной работе прогностической ценности маркеров острого повреждения почек в совокупности с показателями доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока.

Список сокращений и условных обозначений

- АД – артериальное давление
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВАК – высшая аттестационная комиссия
- ГС – группа сравнения
- ДАД – диастолическое артериальное давление ДИ – доверительный интервал
- СЗВУРП – синдром задержки внутриутробного роста плода
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс резистентности
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КГ – контрольная группа
- КСК – кривая скоростей кровотока
- МАР – среднее артериальное давление, mean arterial pressure
- мРНК – малые некодирующие молекулы РНК
- МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней десятого пересмотра ММР – матриксные металлопротеиназы
- НИИ – Научно исследовательский институт
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПВ – общая прибавка веса
- ОПП – острое повреждение почек
- ПЭ – преэклампсия
- ПК – плацентарный коэффициент
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РФ – Российская федерация
- САД – систолическое артериальное давление
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- США – Соединённые Штаты Америки

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика Ивана Петровича Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий

A1M- альфа-1-микроглобулин

ACOG – Американская ассоциация акушеров-гинекологов

AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)

B2M – бетта-2-микроглобулин

Cys-C – цистатин-C

HELLP-синдром – Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets – Гемолиз, Повышенный уровень печеночных ферментов и пониженное количество тромбоцитов

PAPP-A – ассоциированный с беременностью плацентарный белок А

PIGF – фактор роста плаценты

ROC – Receiver Operator Characteristic

sEng – эндоглин

sNGAL – (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) сывороточная форма нейтрофил-желатиназа-ассоциированного липокалина

sFlt1 – растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1

TGF – трансформирующий фактор роста

TNF α – tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли)

u-KIM-1 – (kidney injury molecule) мочевого типа молекула повреждения почек первого типа

VEGF – эндотелиальный фактор роста

Список используемой литературы

1. Айламазян Э.К.. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая: -М. : МЕДпрессинформ, 2008. – 272 с. : ил.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1088 с.
3. Андросова О.В. Аксененко В.А., Дубовой А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии во время беременности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. № 4. С. 91-92.
4. Иванец Т.Ю. [и др.] Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности // Проблемы репродукции. 2012. № 3. С. 83-87.
5. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. М., 2016. 72 с.
6. Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.;
7. Петрухин В.А., Гурьева В.М., Павлова Т.В., Ртищева А.В. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. № 5. С. 81-84.
8. Петри А., Наглядная медицинская статистика. / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., переработ. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с. : ил.
9. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I // Нефрология. 2014. №4.

10. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 1024 с.
11. Сидорова, И.С. Никитина Н.А. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? // *StatusPraesens. Акушерство, гинекология, бесплодный брак.* 2013. № 2 (13). С. 17- 24.
12. Сидорова И.С. Преэклампсия в центре внимания врача-практика / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // *Акушерство и гинекология.* 2014. № 6. С. 4-9.
13. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015. №.15. С.4-9.
14. Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2013 году // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 4. С. 11-18.
15. Ходжаева З., Холин А., Вихляева Е. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология.* 2013; 10: 4-11
16. Черненко Т.М.. *Диагностическая значимость некоторых маркеров повреждения почек при гестозе : дис ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Черненко Татьяна Михайловна; Иркутск, 2008.- 157 с.: ил.*
17. Шахбазова Н.А. Состояние новорожденных у женщин с гипертензивными расстройствами // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014. № 5. С. 36-38.
18. Шувалова М.П., Фролова О.Г., Ратушняк С.С. [и др.]. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности // *Акушерство и гинекология.* 2014. № 8. С. 81-87.
19. AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med.* 2001; 7:1003–1009. [PubMed: 11533702]

20. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167.
21. Adiyanti SS, Loho T. Acute kidney injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones* 2012; 44:246–55.
22. Akerstrom, B. et al. (2007) The lipocalin alpha1-microglobulin has radical scavenging activity. *J. Biol. Chem.* 282, 31493–31503
23. Akerstrom, B. and Gram, M. (2014) A1M, an extravascular tissue cleaning and housekeeping protein. *Free Radic. Biol. Med.* 74, 274–282
24. Akolekar R. et al.: Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks // *Prenat. Diagn.* – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 66-74.
25. Alves E., Azevedo A., Rodrigues T. et al. Impact of risk factors on hypertensive disorders in pregnancy, in primiparae and multiparae // *Ann. Hum. Biol.* 2013. V. 40, N 5. P. 377-84. PMID: 23682598.
26. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, [et al.] "Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1". *Nature.* 443 (7114): 993–7. doi:10.1038/nature05249. PMC 2656128. PMID 17051153.
27. Amin S. V., Illipilla S., Hebbar S. [et al.] Quantifying proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy // *Int. J. Hypertens.* 2014 V. 2014. Article ID 941408, 10 pages.
28. Andersgaard A.B., Acharya G., Mathiesen E.B., Johnsen S.H., Straume B., Øian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 43. e1–8
29. Audibert F et al.: Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women / *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, N 4. – P. 383-385.

30. Bailly V, Zhang Z, Meier W et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277 (42): 39739–39748
31. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biobiomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (11): 3265–3268
32. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(3): 193–201.
33. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int.* 1998; 54:2056–2063.
34. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 4th ed. / R. N. Taylor [et al.]. – Amsterdam: Academic Press, 2014. – 484 p
35. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C – a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 2008;29:47–62.
36. Christensen T, Klebe JG, Bertelsen V, Hansen HE. Changes in renal volume during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989; 68:541–543.
37. Crispi F., Llurba E., Dominguez C., Martin-Gallan P., Cabero L., Gratacos E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2008; 31(3): 303–9.
38. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem* 2007; 109: 257–265.
39. Dennis, AT. Cardiac function in women with preeclampsia [PhD thesis]. Melbourne, Australia: The University of Melbourne; 2010.

40. De Vivo A, Baviera G, Giordano D et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 837–842.
41. Eastabrook G., Brown M., Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *BestPract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(4): 435–47.
42. Economou C. G., Kitsiou P. V., Tzinia A. K. et al. // *J. Cell Science.* – 2004. – Vol. 117. – P. 3281–3294.
43. Edelstein C.L. *Biomarkers in Kidney Disease.* Elsevier Inc. 2011.
44. Ekström, B. et al. (1975) A urinary and plasma alpha-1-glycoprotein of low molecular weight: isolation and some properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 65, 1427–1433
45. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129–1136.
46. Ferrazzi E., Rigano S., Padoan A., Boito S., Pennati G., Galan H.L. Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta.* 2011; 32(7): 487–92.
47. Gunnarsson R, Åkerström B, Hansson SR, Gram M. Recombinant alpha-1-microglobulin: A potential treatment for preeclampsia. *Drug Discov Today.* 2017;22:736–743.
48. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 2007;12:2425–37.
49. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226–232.
50. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB,

Ikizler TA, Mertens PR. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;26;57(17):1752-1761.

51. Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 237–244

52. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50(3): 552–8.

53. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA (April 2000). "Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids". *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*. 80 (4): 443–54. PMID 10780661.

54. Horvat R., Hovorka A, Dekan G. et al. // *J. Cell. Biol.* –1986. – Vol. 102.–P. 484–491.

55. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001; 159: 1031–1043.

56. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis* 2005; 8: 157–167.

57. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1657–1668

58. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry* 1998; 273 (7): 4135–4142

59. Ichimura T, Hung CC, Yang SA et al. Kidney injury molecule 1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury. *Am J Physiol* 2004; 286 (3): 552-563

60. Itoh, Y. et al. (1983) Clinical usefulness of serum alpha 1-microglobulin as a sensitive indicator for renal insufficiency. *Nephron* 33, 69–70
61. Gant NF, Daley GL, Chand S, et al. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973; 52:2682–2689. [PubMed: 4355997]
62. Gonzalez F, Vincent F. Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients. *Minerva Anestesiol* 2012;78:1394–403.
63. Guillermina Girardi, Dmitry Yarilin. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction, 2006.
64. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011; 31:47–58.
65. Kerjaschki D., Sharkey D. J., Farquhar M. G.//*J. Cell. Biol.* –1984. –Vol. 98.–P. 1591–1596.
66. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E (July 2008). "Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders". *PLOS One.* 3 (7):e2766. doi:10.1371/journal.pone.0002766. PMC 2447877. PMID 18648513.
67. Kriz W, Shirato I, Nagata M, LeHir M, Lemley KV. The podocyte's response to stress: The enigma of foot process effacement// *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2013. - №304. – p.333–47.
68. Krutzén E, Olofsson P, Bäck SE, Nilsson-Ehle P. Glomerular filtration rate in pregnancy: a study in normal subjects and in patients with hypertension, preeclampsia and diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992;
69. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y (May 2003). "Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 88 (5): 2348–51. doi:10.1210/jc.2002-021942. PMID 12727995.

70. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:1299–1306.
71. Lafayette RA, Hladunewich MA, Derby G, et al. Serum relaxin levels and kidney function in late pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Nephrol.* 2011; 75:226–232.
72. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683.
73. Li H, Gu B, Zhang Y et al. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta* 2005; 26: 210–217.
74. Luft FC (February 2014). "Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and atherosclerosis in chronic kidney disease". *Kidney International.* 85 (2): 238–40. doi:10.1038/ki.2013.402. PMID 24487364.
75. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA (2008). "Preeclampsia and angiogenic imbalance". *Annual Review of Medicine.* 59: 61–78. doi:10.1146/annurev.med.59.110106.214058. PMID 17937587.
76. Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin. Nephrol.* 2011; 31(1): 33–46.
77. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;111(5):649-658. doi:10.1172/JCI200317189.
78. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA (May 2005). "Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia". *Pediatric Research.* 57 (5 Pt 2): 1R–7R. doi:10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7. PMID 15817508
79. Mei-Dan E., Wiznitzer A., Sergienko R. et al.: Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks / *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 26, N 3. – P. 250-253.

80. Murakami S, Saitoh M, Kubo T et al. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 945–949.
81. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266
82. Nielsen AH, Schauser KH, Poulsen K. Current topic: the uteroplacental reninangiotensin system. *Placenta*. 2000; 21:468–477. [PubMed: 10940196]
83. Odibo A.O. et al.: First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32, N 8. – P. 598–602.
84. Olsson, M.G. et al. (2010) Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 48, 284–291
85. Oudejans C.B., van Dijk M. Placental gene expression and preeclampsia. *Placenta*. 2008; 29(Suppl. A): S78–82.
86. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria// *Nat Rev Nephrol.*- 2009. - №5. – p. 463–8
87. Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013;62: 33–41.
88. Peacock WF, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med.* 2013;125(6):82-93.
89. Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20:271–279. [PubMed: 23928393] Nice review of potential markers and findings regarding their relevance to diagnosis and prognosis.

90. Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*. 2004; 44:374–380. [PubMed: 15326082]
91. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009; 30 (Suppl. A): S32–7.
92. Roberts C.L. et al.: Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study / *BMJ Open*. – 2011. – Vol. 1, N 1. – e000101.
93. Redman C.W., Sargent I.L. Immunology of pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2010; 63(6): 534–43.
94. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, et al. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197:28.e1–28.e6. [PubMed: 17618745]
95. Sawada H., Stukenbrok H., Kerjaschki D., Farquhar M. G. et al. // *Am. J. Pathol.*–1986. –Vol. 125.–P. 309–318
96. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 588–594.
97. Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J. Pregnancy*. 2012; 2012: 374047.
98. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013. [Epub ahead of print]. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027.
99. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168(6 Pt 1):1682–1687.

100. Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S., Wikstrom A.K. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25(1): 120–5.
101. Spradley FT, Tan AY, Joo WS, et al. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.* 2016;67(4):740-747. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06783.
102. Tal R, Shaish A, Barshack I, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol.* 2010; 177:2950–2962. [PubMed: 20952590]
103. Takeda T, Go W, Y, Orlando R, A, Farquhar M, G. // *Mol. Biol. Cell.*—2000.—Vol. 11.—P. 3219–3232
104. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanchi SA, Benzing T (August 2011). "Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia". *Circulation.* 124 (8): 940–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793. PMID 21810665
105. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Bonventre JV. Noninvasive renal diagnostic studies. *Clin Lab Med* 1988; 8(3): 507–526.
106. Trostad L., Magnus P., Stoltenberg C. Pre-eclampsia: risk factors and casual models. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(3): 329-42.
107. Jillian T. Henderson, Jamie H. Thompson [et al.] Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force // Evidence Synthesis. 2017. N 148.
108. Pettit F. [et al.] Preeclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum // *Pregnancy Hypertens.* 2015. V. 5, N 2. P.198-204.

109. Van den Berg, C.B. et al. (2016) Elevated levels of protein AMBP in cerebrospinal fluid of women with preeclampsia compared to normotensive pregnant women. *Proteomics. Clin. Appl.* <http://dx.doi.org/10.1002/prca.201600082>
110. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161 e161–161 e111.
111. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 800–809.
112. Vogel J.P. [et al.] Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health // *BJOG*. 2014. V. 121, N 1. P.76-88.
113. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70:2317–24.
114. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*. 2011; 58:77–84. [PubMed: 21576625]
115. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ* 2008; 336: 211–215.
116. Williams Obstetrics, 24th ed. / F. Cunningham [et al.]. – NY: McGrawHill, 2014. – 1376 p
117. Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, Rajakumar A, Daftary A, Shakir AS, Seely EW, Roberts JM, Sukhatme VP, Karumanchi SA, Thadhani R (December 2004). "Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89 (12): 6239–43. doi:10.1210/jc.2004-0548. PMID 15579783.
118. Wortelboer, E.J.: First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset

pre-eclampsia / E.J. Wortelboer, M.P. Koster, H.S. Cuckle // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 117, N 11. – P. 1384-1389.

119. Young B., Hacker M.R., Rana S. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Hypertens. Pregnancy*. 2012; 31(1): 50–8.

120. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2704–14.

121. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ (March 1993). "Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts". *The Journal of Clinical Investigation*. 91 (3): 950–60. doi:10.1172/JCI116316. PMC 288047. PMID 7680671.

122. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH (May 1997). "Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion?". *The Journal of Clinical Investigation*. 99 (9): 2139–51. doi:10.1172/JCI119387. PMC 508044. PMID 9151786.