

Никольская Ирина Георгиевна

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК:
ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, МАТЕРИНСКИЕ
И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Научные консультанты:

руководитель акушерского observationalного
отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ
доктор медицинских наук

**Новикова
Светлана Викторовна**

профессор кафедры трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук

**Прокопенко
Елена Ивановна**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
департамента профессионального образования
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Кан
Наталья Енқыновна**

заведующая Центром помощи беременным женщинам
с патологией почек и мочевыводящих путей
ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»
доктор медицинских наук, профессор

**Козловская
Наталья Львовна**

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ДПО
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

**Кравченко
Елена Николаевна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8).

Защита диссертации состоится _____ 2018 года в 13.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В современной женской популяции продолжает увеличиваться заболеваемость хроническими болезнями почек (ХБП), легких, сердца и других. Наряду с этим происходит и омоложение дебюта заболевания со сдвигом в сторону репродуктивного возраста. Тем самым создаются предпосылки для роста распространенности тяжелых хронических экстрагенитальных заболеваний у молодых женщин, в том числе среди беременных.

Согласно данным Газазян М.Г. и соавт., частота мочеполовых расстройств (именно такая градация введена в отчетность родильных стационаров) среди беременных Российской Федерации (РФ) с 1980 по 2016 г. увеличилась в 3,4 раза (с 17 до 57,1 на 1000 родов). Свою роль в этом увеличении играет специфика нефрологических болезней, которые из-за латентного малосимптомного течения вплоть до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) часто не диагностируются, формируя одну из категорий болезней — «тихих убийц». Беременность является своеобразным триггером для начала проявления болезней почек и, соответственно, возможной их верификации. Согласно данным итальянской исследовательской группы по изучению осложнений при ХБП у беременных под руководством Cabiddu G. (2016), число беременных с разнообразными нефрологическими заболеваниями в популяции составляет 3–4% и неуклонно растет.

Начало нынешнего тысячелетия имеет и еще одну особенность: благодаря прогрессу в лечении ряда тяжелых хронических соматических болезней, пациентки, ранее не доживавшие до репродуктивного возраста, в настоящее время не только входят в него, но и планируют материнство. Беременность у таких пациенток сопровождается высоким, а зачастую и экстремальным, риском развития гестационных и перинатальных осложнений. Однако, прогресс в медицине и организации здравоохранения, вследствие которого достигается возможность благоприятного завершения беременности (рождение живого и впоследствии выжившего не инвалидизированного ребенка при сохранении жизни матери) у пациенток с ХБП в последние десятилетия очевиден (Hou S., 2007; Hall M., 2016). Все чаще появляются данные об успешном завершении беременности даже у женщин, получающих лечение гемодиализом (ГД) при терминальной стадии ХПН, у которых в настоящее время благоприятный исход беременности наблюдается в 75–82% случаев.

Тема настоящего исследования актуальна еще и потому, что клинические и лабораторные признаки, наблюдаемые при ХБП, очень сходны с симптомами преэклампсии (ПЭ) — грозного осложнения беременности, излечить которое пока невозможно. Основная цель современных исследований состоит в поиске возможности прогнозирования ПЭ, предотвращения ее ранней манифестации и уменьшения выраженности клинических проявлений, которые в силу их абсолютного сходства с симптомами ХБП очень трудно дифференцировать от последней. Дифференциальная диагностика обострений или дебюта хронических нефрологических болезней с ПЭ, определение особенностей клинических проявлений ПЭ при ХБП, частота развития которой у данного контингента многократно превышает среднепопуляционную, в настоящее время актуальны как никогда ранее.

Оценка функции почек, предпринимаемая в медицине до 2002 г., основывалась на показателях креатинина, по значениям которого в сыворотке крови больных определяли степень поражения почек — легкую, среднюю или тяжелую. С 2002 г. была принята единая международная классификация заболеваний почек по KDOQI, которая открыла новый этап в стратификации риска у больных с такими заболеваниями, благодаря определению скорости клубочковой филь-

трации (СКФ). Преимущества данной классификации перед ранее применяемой состоят в большей универсальности (принята в международном масштабе) и большей объективности (в оценке функции почек с применением СКФ используются не только уровень креатинина в сыворотке крови, но и масса тела пациентки, влияющая на его содержание в крови). Данная классификация, уже более 15 лет с успехом применяемая нефрологами, в настоящее время практически не используется акушерами, что создает разобщенность между специальностями, затрудняя более объективную оценку акушерского и перинатального рисков, особенно у пациенток с ХПН.

Нерешенными остаются вопросы оценки риска гестационных или перинатальных осложнений, в основу которых положены стадии ХБП с характерным для каждой диапазоном значений СКФ. Отсутствует алгоритм обследования пациенток этой когорты, не разработана концепция профилактики у них гестационных осложнений с позиций патогенеза последних, а также тактика ведения беременности, с учетом особенностей течения ХБП.

Исходя из основной роли сосудистого эндотелия в патогенезе как прогрессирования большинства нефрологических болезней (80% всего эндотелия человека находится в почках), так и гестационных осложнений (ПЭ всегда сопутствуют эндотелиоз, воспаление, оксидативный стресс и нарушения гемостаза), особый интерес представляют параметры, характеризующие дисфункцию эндотелия, нарушения ангиогенеза, системное воспаление, а также характер морфологических и иммуно-гистохимических изменений в плаценте, которые могут стать ключом к обоснованию результативности лечебно-профилактических мероприятий.

Степень разработанности темы. В отечественной медицинской литературе проблематика настоящего исследования практически не разработана. Имеются публикации, касающиеся течения отдельных нефрологических или урологических заболеваний у беременных, в основном хронического пиелонефрита как модели влияния инфекции на мать и плод (Орджоникидзе Н.В., 2009; Радзинский В.Е., 2017).

Анализ акушерских и перинатальных исходов в зависимости от функции почек пациенток отечественными исследователями не проводился. Особенно это касается беременности при ХПН, к которой относятся стадии ХБП3—5. При всем многообразии публикаций по вопросам анемии (Давыдкин И.Л., 2013; Imoris S., 2015; Di Renzo G.C., 2015) работы, касающиеся анемии при ХБП и беременности, — единичны (Ciganek A., 2011). Это же относится и к инфекциям мочевых путей (ИМП) вне и во время беременности, а также к ПЭ при ХБП (Ветчинникова О.Н., 2016; Rolfo A, 2015; Gabiddu G., 2016).

Все вышеизложенное определило выбор темы диссертации, ее цель и задачи.

Цель исследования: улучшение материнских и перинатальных исходов при хронической болезни почек путем разработки и внедрения патогенетически обоснованного алгоритма выявления и коррекции гестационных осложнений.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности течения беременности и родов, перинатальных и материнских исходов у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) с учетом морфо-функционального состояния фетоплацентарной системы в зависимости от стадии заболевания.

2. Определить особенности морфо-функциональных параметров, характеризующих тяжесть поражения почек, системное воспаление и дисфункцию эндотелия у беременных с различными стадиями ХБП, установить их взаимосвязь с развитием перинатальных осложнений.

3. Сравнить уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов в сыворотке крови в различные сроки беременности и оценить значение коэффициента sFlt1/PLGF для прогнозирования и диагностики преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек.

4. Выявить особенности течения преэклампсии и оценить ее влияние на исходы беременности у женщин с хронической болезнью почек.

5. Оценить частоту, клинические и патогенетические особенности анемии при беременности на фоне хронической болезни почек.

6. Определить частоту развития инфекций мочевых путей, специфику их возбудителей у беременных с хронической болезнью почек различных стадий в зависимости от характера повреждения почек и оценить их влияние на состояние новорожденных.

7. Установить возможность коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока с использованием антиагрегантов и антикоагулянтов, оценить их терапевтическую эффективность и влияние на исходы беременности.

8. Разработать и внедрить алгоритм лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику акушерских и перинатальных осложнений у беременных с хронической болезнью почек и оценить его эффективность.

Научная новизна. Разработана и патогенетически обоснована научная концепция профилактики гестационных осложнений у беременных с ХБП, существенно обогащающая идею персонализации стратегии перинатального риска. Доказано ее прикладное значение. Предложен менеджмент беременности и родов у пациенток с ХБП с учетом индивидуального риска неблагоприятных исходов гестации в зависимости от стадии заболевания. Показана возможность скрининга беременных изучаемой когорты с использованием биохимических и лабораторных показателей (скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия, показатели артериального давления, креатинин, гомоцистеин, фибриноген, триглицериды сыворотки крови, гемоглобин, соотношение уровней sFlt1/PLGF).

Впервые у беременных с ХБП исследованы уровни ангиогенного фактора sFlt1 и ангиогенного фактора PLGF. Доказано, что при нормальном течении беременности у женщин с заболеваниями почек даже при снижении их функции значения ангиогенного коэффициента sFlt1/PLGF остаются низкими и не зависят от стадии ХБП. У пациенток с ПЭ значение коэффициента sFlt1/PLGF достоверно повышается, что позволяет использовать данный коэффициент у беременных с ХБП для ее прогнозирования и дифференциальной диагностики.

Получены приоритетные данные о морфофункциональном состоянии фето-плацентарного комплекса у беременных с ХБП. Подтверждена зависимость формирования и степени тяжести плацентарных нарушений от стадии болезни.

Теоретическая и практическая значимость. Расширены представления о патогенезе гестационных осложнений у пациенток с ХБП. Вскрыты закономерности формирования плацентарных нарушений, определяющие перинатальный исход. Подтверждено, что в их основе лежит прогрессирование дисфункции эндотелия и системного воспаления. Показано, что по мере прогрессирования ХБП, начиная со 2-й стадии, нарастает маточно-плацентарная ишемия в виде тромбозов, кровоизлияний и некрозов, формирования инфарктов плацентарного диска, гиповаскуляризации ворсин, облитерационной ангиопатии стволых артерий, пролиферации эндотелия капилляров, приводящей к снижению их численности и площади сечения.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, позволивших вскрыть принципиально новые закономерности, определяющие исход беременности и состояние здоровья новорожденных в период пребывания в родильном доме.

На основе выявленных между типичными для пациенток с ХБП нарушениями гомеостаза, стадией болезни, развитием осложнений гестации и перинатальными исходами взаимосвязей показано прогностическое значение и диагностическая ценность ряда доступных для широкого

практического применения биохимических и лабораторных показателей (гомоцистеин, фибриноген, триглицериды сыворотки крови, уровни антиангиогенного фактора sFlt1 и ангиогенного фактора PLGF), а также некоторых клинических параметров (тяжесть нарушений функции почек, уровень ПУ, тяжесть артериальной гипертензии). Получен патент на изобретение № 2623057 от 23.06.2016 «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической болезнью почек».

Доказано, что в патогенезе анемии при беременности у женщин с ХБП, помимо дефицита железа и системного воспаления, ключевую роль играет дефицит эритропоэтина (Эпо), что подтверждено отсутствием существующей в норме корреляции между уровнями гемоглобина и Эпо при всех стадиях ХБП. Обоснована необходимость применения препаратов Эпо у женщин с тяжелой анемией, при отсутствии эффекта от рутинной терапии препаратами железа, особенно в III триместре беременности и в послеродовом периоде.

Впервые показано достоверное влияние использования в течение всего периода гестации антикоагулянтов и антиагрегантов в составе комплексной терапии на перинатальный исход у беременных с ХБП. Получен патент на изобретение № 2623064 от 19.07.2016 г. «Способ профилактики фетоплацентарной недостаточности у беременных с хронической болезнью почек».

Выявлены особенности ИМП у беременных с интерстициальными и гломерулярными заболеваниями почек, для которых равно одинаково характерна высокая частота бактериурии, в том числе выявления полирезистентной грамположительной флоры. Подтверждено неблагоприятное влияние бактериурии на состояние здоровья новорожденных и необходимость активного мониторинга микробиологического исследования мочи с последующим лечением бактериурии не только у беременных с поражением интерстиция, но и при различных гломерулопатиях.

Практическому здравоохранению предложен эффективный патогенетически обоснованный алгоритм выявления и коррекции гестационных осложнений у беременных с ХБП, применение которого достоверно ($p < 0,05$) улучшает перинатальные исходы, позволяет нивелировать в изучаемой когорте материнскую смертность и снизить перинатальную смертность до 10,0%.

Методология и методы исследования. Настоящая работа является проспективным когортным исследованием с ретроспективным клинико-anamнестическим анализом данных 311 беременных пациенток с ХБП различных стадий, консультированных в ГБУЗ МО МОНИИАГ (директор — засл. врач РФ, профессор Петрухин В.А.) в 2011—2017 гг. и стратифицированных по группам с учетом СКФ на основании рекомендаций KDIGO и российских клинических рекомендаций «Хроническая болезнь почек» (2016 г.). Критериями исключения явились многоплодная беременность или беременность в результате экстракорпорального оплодотворения, наличие психических заболеваний, реуз-сенсбилизации, ВИЧ-инфекции.

Беременные находились под наблюдением с момента обращения в поликлиническое отделение института до госпитализации и родоразрешения в его структурных подразделениях. Профильный прием беременных с заболеваниями почек проводился в поликлинических отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ и ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского лично автором, а также врачом нефрологом, профессором кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского д.м.н. Е.И. Прокопенко.

Общеклиническое обследование проводили в соответствии с действующим приказом МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также (поскольку исследование начиналось в 2011 г.) приказом МЗ РФ от 02.10.2009 г. № 808н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, разрешенным локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ (протокол № 71 от 11.06.2011 г.). В диссертационной работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов: клинических, лабораторных, инструментальных, бактериологических, морфологических, иммуногистохимических и статистических.

Клиническое исследование крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-7222К фирмы «Nihon Kohden» (Япония). Общий анализ мочи и суточный анализ мочи для выявления белка, кетонов и глюкозы осуществляли на автоматическом анализаторе Aution eleven модель AE-4020 фирмы «Arkray» (Япония).

Биохимическое исследование крови проводили при помощи автоматического прибора AU-400 фирмы «Olympus» (Япония). Уровень глюкозы в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе Super GL фирмы «Dr.Muller» (ФРГ).

Лабораторную диагностику состояния системы гемостаза осуществляли клоттинговым и хромогенным методами на автоматизированном коагулометре Sysmex CS-2000i (Япония). Количественное определение общего L-гомоцистеина в плазме крови проводили с помощью коммерческого набора («Axis») иммуноферментным методом.

Исследование сосудистых факторов роста выполняли путем определения растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt1) и плацентарного фактора роста (PLGF), а также ангиогенного коэффициента, вычисляемого путем отношения этих показателей друг к другу: sFlt1/PLGF, начиная с 12 нед беременности. Однократное измерение sFlt1 и PLGF проводили на полностью автоматической системе компании «Рош» (ФРГ) анализаторе ELECSYS 2010 с использованием реагентов «Elecsys PIGF, human PIGF и Elecsys sFlt1, human sFlt1».

Определение уровня фолатов в сыворотке крови выполняли методом иммунохемилюминесценции на анализаторе ELECSYS 2010 с использованием набора реагентов Elecsys Folate III. Определение уровней Эпо производили также на анализаторе ELECSYS 2010 иммуноферментным методом с применением наборов «Вектор Бест Эритропоэин — ИФА-БЕСТ», а количества растворимых рецепторов трансферрина — с помощью набора «Растворимый рецептор трансферрина — ИФА-БЕСТ».

Посев мочи производили на плотные питательные среды (5% кровяной агар, среду Эндо и хромогенную среду Уриселект). Количество выросших колоний бактерий подсчитывали и идентифицировали на анализаторе Mikro Scan-4.

Кардиотокографию (КТГ) осуществляли при помощи фетального монитора Sonicaid Team фирмы «Oxford Medical» (Великобритания).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода проводили на аппарате Samsung Medison Accuvix V20.

Морфологическое исследование плаценты с оценкой макроскопических и гистологических признаков выполняли по общепринятым методам. Массу плаценты оценивали на основании разработанных ранее перцентильных показателей массы плаценты жительниц Московской области. Иммуногистохимическое исследование (49 фрагментов плаценты) проводили в полуавтоматическом аппарате Thermo lab vision 480S по стандартной методике: исследовали экспрессию рецепторов Ki-67 маркера клеточной пролиферации (кроличьи моноклональные антитела, клон SP6), CD31 (клон JC/70A) для изучения особенностей сосудистого компонента ворсин хориона, количественную оценку выполняли с использованием системы визуализации на микроскопе AxioImager.M2, цифровой камеры AxioCam MRc5 и программы Zen. Индекс пролиферации Ki-67 определяли путем подсчета позитивно

окрашенных ядер цитотрофобласта и эндотелия капилляров в 100 ворсинах при общем увеличении микроскопа 400. Васкуляризацию ворсинчатого хориона (экспрессия рецепторов CD31) оценивали путем подсчета количества капилляров и измерения площади среза каждого из них в 50 ворсинах при увеличении 400 с применением морфометрической части программы.

Морфологические особенности плаценты сопоставляли с клиническими данными — наличием артериальной гипертензии, степенью тяжести преэклампсии (ПЭ), стадией ХБП, массо-ростовыми показателями новорожденного. Для алгоритма выбора совокупности клинико-морфологических симптомов («масок») из всего многообразия для каждой из групп исследования и моделирования клинической ситуации применяли метод логических симптомов, который позволяет оценивать связи между частными заключениями и может указать характерные особенности структуры плаценты, присущие разной степени тяжести ХБП.

Группу сравнения, состоящую из 20 практически здоровых беременных, формировали за аналогичный период времени из числа пациенток без заболевания почек или признаков этих заболеваний. Эти женщины не страдали тяжелыми гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями и обращались на амбулаторный прием в ГБУЗ МО МОНИИАГ с целью планирования беременности. СКФ, определенная у них накануне беременности, превышала 90 мл/мин и соответствовала норме.

Наряду с соблюдением общих принципов клинического протокола прегравидарной подготовки от 28.06. 2016 г, подготовка к беременности, проведенная 66 пациенткам из 311 с ХБП, дополнительно включала:

- обследование в зависимости от нефрологического диагноза и определение прогноза для данной беременности (Приказ №736 от 2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»);
- замену лекарственных средств категории С и D при благоприятном нефрологическом прогнозе в случае их применения вне беременности, на категорию В по классификации FDA - отмена ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), варфарина, статинов, микофенолатов, ингибиторов пролиферативного сигнала, используемых в трансплантологии. Пациенткам с трансплантированной почкой был разрешен прием кортикостероидов, циклоспорина А, такролимуса.

При благоприятном нефрологическом прогнозе - стадия ХБП не более 3А, отсутствие обострения нефрологического заболевания, хороший эффект от получаемой гипотензивной терапии в случае хронической артериальной гипертензии (ХАГ) - принимали положительное решение о начале прегравидарной подготовки, составляли персонифицированный план наблюдения и обследования. Беременные на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всей беременности в сроках до 12 нед и после 35 нед принимали дипиридамола в дозе 225 мг/сут. Антиагреганты (АА) в виде ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75 мг назначали в период гестации 12—35 нед. Вместе с АСК в случаях наличия ХАГ и/или протеинурии (ПУ) более 1 г/сут, при ПЭ или повторяющихся перинатальных потерях в анамнезе, а также у беременных с ХПН (ХБП3-5) и вторичных нефропатиях назначали антикоагулянты (АК). Применяли такие АК, как гепарин 5000 ЕД подкожно дважды в сутки или ингаляционно 12,5–25 тыс. единиц через небулайзер дважды в сутки, или низкомолекулярные гепарины (НМГ) - надропарин кальция 2850 МЕ (0,3 мл) подкожно 1-2 раза в сутки, или эноксапарин натрия 2000—4000 МЕ (0,2-0,4 мл) подкожно 1-2 раза в сутки под контролем коагулограммы и анти-Х фактора свертывания. В случае обострения нефрологического заболевания планирование беременности откладывали, направляя пациентку на лечение к нефрологу. В случае противопоказаний к вынашиванию бе-

ременности планирование не осуществляли, подробно разъясняя их причины и возможные последствия.

Оставшиеся 245 пациенток, не прошедших прегравидарную подготовку, обратились на специализированный акушерский прием в поликлиническое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ уже по факту беременности. С момента обращения в ГБУЗ МО МОНИИАГ к ним применяли аналогичный ранее описанному принцип профилактического назначения АА и АК и персонализированный алгоритм обследования и наблюдения. Всех 311 беременных наблюдали нефролог и акушер-гинеколог с оценкой динамики основных лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП и присоединившихся осложнений.

Исследовали следующие параметры: клинический анализ крови, общий белок крови, мочевины, креатинин, мочевую кислоту сыворотки крови, пробу Реберга, гомоцистеин (ГЦ), суточную протеинурию (ПУ), СКФ, показатели общего анализа мочи, включая лейкоцитурию и гематурию, бактериограмму мочи, электролиты крови, печеночные ферменты, коагулограмму, массу тела в динамике (1 раз в неделю), уровень артериального давления (АД) в динамике (самоконтроль 3 раза в сутки), параметры КТГ плода, показатели доплеровского исследования гемодинамики плода, показатели ультразвуковой фетометрии и плацентометрии. В зависимости от анамнеза беременной также осуществляли консультации: ревматолога - 7 пациенткам с системной красной волчанкой (СКВ), эндокринолога – 12 беременным с диабетической нефропатией (ДН), трансплантолога – 4 пациенткам с трансплантированной почкой, уролога — 106 пациенткам с ВАР мочевыводящих путей (МВП) и 20 беременным с мочекаменной болезнью (МКБ), а также 12 больным, перенесшим дренирование МВП во время беременности. При отсутствии осложнений пациенток с ХБП3-5 один раз в месяц консультировал нефролог.

В ходе исследования проводили активное выявление уропатогенов в моче путем исследования бактериологических посевов (с кратностью один раз в две - три недели). В случае наличия уропатогенов в моче в титре 10^5 КОЕ/мл и более определяли их чувствительность к антибактериальным препаратам различных групп вне зависимости от возможности применения у беременных, что давало общее представление о характеристике выделенного уропатогена с позиций его антибиотикорезистентности, представляющей специфический интерес в данной когорте пациенток. Полученную информацию использовали при выборе антибактериальной терапии в случае ее необходимости в послеродовом периоде. Во время гестации назначали лишь антибактериальные препараты, разрешенные беременным согласно классификации FDA и Российским урологическим рекомендациям, а также фитопрепарат Канефрон – Н для профилактики ИМП.

Все пациентки с СКВ с целью профилактики обострения заболевания получали гидроксихлорохин.

Большое изменение претерпевала диета пациенток с ХПН, которым в качестве нефропротекции вне беременности рекомендуется ограничение белка и поваренной соли в пище. Учитывая пагубное влияние белкового голодания и ограничения поваренной соли в рационе беременной на нефрогенез плода, с момента установления беременности пациенткам с ХПН повышали квоту белка до 1,0—1,2 г/кг/сут в первой половине беременности и до 1,6—1,8 г/кг/сут - во второй ее половине, а также до 1,5—1,8 г/кг/сут у беременных с ХБП5. В отсутствие трудно корригируемой АГ или протеинурии нефротического уровня (ПНУ) беременным разрешали употребление жидкости в объеме не менее 2–2,5 л под контролем диуреза (целевое количество выделенной мочи 1,8–2,5 л/сут) и поваренной соли в количестве 5–6 г/сут. Пациенткам, находящимся на лечении методом гемодиализа (ГД), повышали калорийность пищи: общая суточная калорийность для них составляла 30–35 ккал/кг плюс 300 ккал ежедневно.

В случае проведения ГД и констатации беременности осуществляли интенсификацию его режима: 24 ч в неделю и более и сопоставление постдиализной массы тела беременной с прибавкой массы плода, контролируемой с помощью УЗИ, особенно в III триместре беременности. Трех из наших пациенток ГД проводили 24 ч в неделю путем гемодиализа (ГДФ) по 4 ч 6 раз в неделю, объем замещения 18–20 л. Еще одна беременная получала бикарбонатный гемодиализ также 24 ч в неделю.

Диагноз анемии устанавливали при уровне гемоглобина менее 110 г/л в первом триместре и менее 105 г/л - во втором и третьем триместрах.

Лечение анемии во время беременности проводили препаратами железа перорально или железа (3) гидроксид сахарозным комплексом внутривенно капельно. Лечение анемии препаратами Эпо получали 4 пациентки с трансплантированной почкой и 3 беременные с анемией тяжелой степени. В послеродовом периоде в случае развития тяжелой анемии пациенткам вводили стимулирующие эритропоэз препараты длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-β, 1—2 введения по 75—100 мкг подкожно). Всего такое лечение получили 11 человек. Ни у одной из женщин не возникла анемия тяжелой степени в результате кровотечения.

Диагноз АГ устанавливали при уровне АД 140/90 мм рт. ст. и выше.

В плановом порядке с целью коррекции АД применяли лишь разрешенные во время беременности препараты: дигидропириновые блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин), в некоторых случаях их назначали в комплексе с селективными бета-адреноблокаторами (бисопролол, небиволол). С прогрессированием ХБП увеличивалась необходимость в комбинировании гипотензивных препаратов: если у пациенток группы ХБП1 комбинация двух блокаторов кальциевых каналов и препарата центрального действия была необходима лишь в 9,5% наблюдений, то в группах с ХБП2 и ХПН эта комбинация потребовалась 15,8% и 15,2% пациенткам соответственно. Комбинация четырех гипотензивных средств требовалась только больным с ХБП3 и ХБП4, имевшим хроническую почечную недостаточность (ХПН).

Диагноз ПЭ и оценку ее тяжести устанавливали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ от 07 июня 2016 г. Использовали понятие «ранняя» ПЭ при сроке развития данного осложнения до 34 нед гестации, и «поздняя» ПЭ — при сроке ее выявления в 34 нед. беременности и более.

Диагноз острого повреждения почек (ОПП) устанавливали при повышении уровня креатинина в сыворотке крови в 1,5 раза и более в течение 1 нед или на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч по сравнению с исходными показателями. Снижения объема выделяемой мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов, также подходящее под это определение, не было отмечено ни у одной пациентки, за исключением, получающих ГД.

Для определения степени физического развития новорожденных использовали перцентильные таблицы Jeanne L. Ballard (1991). Диагноз гипотрофии новорожденного выставляли при рождении согласно этой шкале с учетом гестационного возраста. Диагноз гипотрофии I степени устанавливали при массо-ростовом коэффициенте (масса/рост — индекс Кетле) 25–11 перцентилей; II степени — в диапазоне 10–3 перцентилей; III степени — при массо-ростовом коэффициенте менее 3-го перцентиля. Диагноз задержки роста плода (ЗРП) также устанавливали с учетом гестационного возраста, массы тела и роста по перцентильным кривым. Степени ЗРП соответствовали перцентильным диапазонам таковых при гипотрофии.

Оценку состояния здоровья новорожденных производили в соответствии со кодами Международной классификации болезней десятого пересмотра: раздел «Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода». Диагноз «маловесный для рассчитанного срока плод» (код P05.0) выставляли новорожденному при условии, что масса его тела

при рождении была ниже, а длина тела — выше 10-го перцентиля для гестационного возраста по шкале Fenton T.R. и соавт. (2013). Диагноз «малый размер плода для гестационного возраста» (код P05.1) относили к состоянию новорожденного, при котором его масса и длина были менее 10-го перцентиля для его гестационного возраста по шкале Fenton T.R. и соавт. (2013).

Репродуктивными потерями считали любую причину прерывания желанной беременности до 22 нед. гестации. Перинатальные потери учитывали при факте констатации антенатальной, интранатальной и постнатальной смертности.

Благоприятным исходом беременности у пациенток с ХПБ считали рождение живого и впоследствии выжившего не инвалидизированного ребенка при сохранении жизни матери. Неблагоприятными исходами для новорожденного считали его гибель в любом сроке гестации или смерть в возрасте до года.

Учитывая высокую частоту репродуктивных потерь в анамнезе, пациенткам, имевшим неразвивающуюся беременность или выкидыши, начиная с прегравидарной подготовки и в течение 22 недель назначали препараты прогестерона —микронизированный прогестерон или дидрогестерон. В период проведения гормонотерапии особое внимание уделяли профилактике развития ИМП и активному выявлению бактериурии, критерием которой считали наличие уропатогенов в моче в количестве 10^5 КОЕ/мл.

Оценку компенсации СД у пациенток с ДН проводил эндокринолог. Достижение целевых показателей гликемии оценивали в соответствии с методическими рекомендациями Российского консенсуса о сахарном диабете по показателям гликемии, сопоставляя их с данными, полученными при лабораторном исследовании и данными дневников самоконтроля, а также по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). При неудовлетворительных целевых показателях проводили коррекцию пищевого режима и инсулинотерапии.

Всем пациенткам во время беременности, учитывая высокий риск развития у них гестационного сахарного диабета (ГСД), проводили глюкозо-толерантный тест (ГТТ). По результатам ГТТ диагноз ГСД был верифицирован у 4 пациенток. Все беременные успешно осуществляли коррекцию гипергликемии путем диетотерапии с ведением дневников контроля гликемии натощак, до и через час после приема пищи; дополнительного назначения инсулинотерапии им не потребовалось.

Диагноз фетоплацентарной недостаточности (ФПН) устанавливали на основании оценки результатов кардиотокографии (КТГ), ультразвукового исследования (УЗИ) плода и его доплерометрии. Диагноз гипоплазии плаценты ставили при ее толщине менее 25 мм. Диагноз маловодия устанавливали при индексе амниотической жидкости менее 10 см. Исследование материнской и плодовой гемодинамики с помощью доплерографии проводили в маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода, средней мозговой артерии. Оценку этих показателей осуществляли по систолодиастолическому отношению, отражающему отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока, а также по индексу резистентности. Диагноз задержки роста плода (ЗРП) выставляли при отставании данных фетометрии плода на 2 нед и более с использованием фетометрических параметров Hadlok (1984).

Отдельно был проведен анализ эффективности применения АК и АА для улучшения исходов беременности у женщин с ХБП. Среди 311 пациенток с ХБП, наблюдавшихся во время беременности в МОНИИАГ и у нефролога МОНИКИ, нами были отобраны 66 женщин, прошедших прегравидарную подготовку согласно клиническому протоколу и имевших в анамнезе 117 желанных беременностей. Беременности в анамнезе протекали у пациенток без прегравидарной подготовки, без персонифицированного алгоритма ведения и обследования во время беременности и без сопровождения АК и АА. Во время последней/последних

беременностей, протекавших под наблюдением специалистов МОНИИАГ с использованием расширенного протокола прегравидарной подготовки и разработанного алгоритма ведения беременности эти же пациентки получали дипиридамо́л, АСК и гепарин — нефракционированный (НФГ) или НМГ. В ходе исследования сравнивали исходы 117 желанных беременностей без целенаправленной подготовки к гестации, без мониторинга функции почек и состояния плода, а также без назначения АК и АА при гестации (проанализированы ретроспективно), составивших группу сравнения, и результаты проспективного наблюдения за течением и исходом последующих 68 беременностей у тех же 66 пациенток на фоне проведенной подготовки к беременности с учетом специфики ХБП и ее сопровождения АК и АА. У всех женщин это были последняя или две последние беременности.

Данные лабораторных исследований пациенток с ХБП сопоставляли с таковыми у женщин группы сравнения; в противоположность им, частоту гестационных и перинатальных осложнений в указанной когорте беременных сравнивали с показателями популяционной выборки в Московской области в 2016 г. по данным Росстата у 77638 женщин.

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение беременности у пациенток с ХБП характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, развитие которых зависит от стадии заболевания. При прогрессировании стадии ХБП частота ХАГ увеличивается в 2,8 раза ($p < 0,05$), ПНУ — в 12,4 раза ($p < 0,05$), преждевременных родов — в 9,2 раз ($p < 0,001$), преэклампсии — в 3,6 раза ($p < 0,05$), а необходимости проведения новорожденным искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и других реанимационных мероприятий — в 20 раз ($p < 0,001$). Присоединение ПЭ в этой когорте пациенток встречается в 3,6 раза чаще ($p < 0,05$), необходимость переводов новорожденных от матерей с ХБП на дальнейшие этапы выхаживания возникает в 3,5 раза чаще, чем в популяции Московской области ($p < 0,05$). Перинатальная смертность при ХБП в целом составляет 10,0% суммарная перинатальная и поздняя неонатальная смертность — 20%, возрастая при четвертой стадии ХБП в сравнении с первой в 13 раз (от 15,3% до 200%).

2. В основе патогенеза осложнений гестации при прогрессировании ХБП лежит дисбаланс основных параметров гомеостаза (гиперазотемия; артериальная гипертензия; гипергомоцистеинемия; гипертриглицеридемия; анемия; гиперпротеинурия), а также антиангиогенных и ангиогенных факторов. Его последствия реализуются через системное воспаление и дисфункцию эндотелия, последствиями которых в маточно-плацентарной системе являются структурные изменения плаценты (тромбоз, облитерационная ангиопатия сосудов, пролиферация эндотелия с уменьшением числа и площади сечения магистральных сосудов и капилляров плаценты).

3. Клиническими последствиями нарушений гомеостаза при ХБП следует считать АГ, точную протеинурию более 1 г, ПЭ, анемию, снижение массо-ростовых параметров и признаки внутриутробной гипоксии плода. Их необходимо прогнозировать и диагностировать как можно раньше. Прогностическими маркерами ($p < 0,05 - 0,001$) развития гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов могут служить уровень гомоцистеина в сыворотке крови в первом триместре, нарастание протеинурии, повышение коэффициента sFlt1/PLGF, присоединение и прогрессирование преэклампсии и анемии.

4. Патогенетически обоснованный алгоритм выявления и коррекции гестационных осложнений у беременных с ХБП, предусматривающий разработку индивидуальной программы диспансеризации, оценку степени перинатального риска и нарушений гомеостаза, а также лечебно-профилактические мероприятия, направленные на нормализацию хронической артериальной гипертензии, своевременную коррекцию нарушений гемостаза и бактериурии, лечение

анемии позволяет ($p < 0,05$) уменьшить частоту неблагоприятных исходов у пациенток с ХБП 1—3 стадий, нивелировать материнскую смертность в изучаемой когорте и снизить перинатальную смертность до 10,0%.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Все сведения, извлеченные из обменных и амбулаторных карт, историй родов, были введены в формализованные карты наблюдений, разработанные для каждой беременной. Оценивали как количественные, так и качественные параметры. Учитывали анамнестические и катамнестические данные, полученные результаты лабораторных и инструментальных методов исследований, данные дневников самоконтроля АД и наблюдений раннего неонатального периода. Обработанные данные формализованной карты затем вводили в статистическую базу данных в формате Excel на персональном компьютере. Категориальные показатели (заключения специалистов, диагнозы, особенности течения настоящей беременности и раннего неонатального периода и др.) были закодированы условными символами и анализировались наравне с числовыми параметрами.

Количественные переменные подвергали проверке с определением нормальности распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что для большинства параметров было характерно асимметричное распределение, статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических методов математической статистики.

Использовали квартильное описание распределений — медиану, 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения количественных показателей были использованы следующие непараметрические методы: сравнение двух независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни; для сравнения нескольких (трех и более) независимых групп применяли критерий Краскелла–Уоллиса; две зависимые группы сравнивали по критерию Вилкоксона.

Сравнение качественных показателей в группах проводили с помощью точного критерия Фишера для таблиц сопряженности 2×2 и критерия χ^2 Пирсона в остальных случаях.

Для поиска взаимосвязей между показателями выполняли корреляционный анализ с определением коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона, и оценкой значимости этих коэффициентов. Использовали следующую интерпретацию: менее 0,2 — очень слабая корреляция; от 0,2 до 0,5 — слабая; от 0,5 до 0,7 — средняя; от 0,7 до 0,9 — высокая; более 0,9 — очень высокая корреляция. В качестве критического уровня статистической значимости различий для всех методов исследования был принят уровень 0,05 и менее.

С целью определения прогностической ценности коэффициента sFlt1/PlGF для выявления ПЭ выполняли построение ROC-кривых с последующей оценкой качества прогноза. Значения AUC (площадь под ROC-кривой) 0,8...0,9 рассматривали как свидетельствующие об очень хорошем прогностическом качестве модели, 0,7...0,8 — о хорошем, 0,6...0,7 — среднем, 0,5...0,6 — неудовлетворительном прогностическом качестве модели. Для отнесения конкретных случаев к тому или другому классу (разовьется ПЭ или не разовьется) определяли точки отсечения (cut-off value) коэффициента sFlt1/PlGF.

Для формулирования взаимосвязей переменных, противоречащих друг другу (параметров категориальной и количественной природы), использовали метод логических симптомов, который основан на логических суждениях относительно результатов измерений и действий врача. Этот метод оказался удобным для анализа наблюдений, заключений врача и правил постановки диагнозов, его применяли при анализе состояния плацент от родильниц с различными стадиями ХБП. Зарегистрированные параметры были заменены на язык логических симптомов со значениями «да», «нет», «неизвестно». Закодированные значения подвергали анализу с помощью специальной программы, выявляющей статистические связи. В результате мы получили набор логических симптомов и их сочетание, которые вносят наибольший вклад в различие

между сравниваемыми группами (Котов Ю.Б., 2017).

Для статистической обработки использовали программный комплекс SPSS Statistics 17.0 и пакет оригинальных программ, разработанных ведущим научным сотрудником Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН доктором физико-математических наук Ю.Б. Котовым (Котов Ю.Б., 2004).

Положения, освещенные в диссертации, доложены, обсуждены и одобрены на следующих конференциях: I Междисциплинарная научно-практическая конференция «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2015); III Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2015); II Междисциплинарный конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики» (Ялта, 2015); XVI Всероссийский национальный форум «Мать и дитя» (Москва, 2015); V Международная неделя нефрологии (Санкт-Петербург, 2015); VI Международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии» (Москва, 2015); VIII съезд Научного общества нефрологов России (Москва, 2015); XIX Форум «Национальные дни лабораторной медицины России» (Москва, 2015); конференция «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, гемокоррекции и транспланткоординации» (Москва—Тверь, 2016); II Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения», г. Москва 14—16 апреля 2016 г.; II междисциплинарная научно-практическая конференция «Экстрагенитальная патология и беременность», г. Москва 7—8 апреля 2016 г.; II, III, IV Общероссийские научно-практические семинары «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Сибирские чтения» (Новосибирск, 2016; 2017; 2018), II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения» (Москва, 2016); VI Общероссийский конгресс «Ранние сроки беременности» (Москва, 2017); IV Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2017); III Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); X, XI Общероссийские семинары «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017; 2018); II Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: Донские сезоны» (Ростов-на-Дону, 2017); Научно-практическая конференция «Перинатальная медицина от истоков к современности: Дитя и мама», посвященная 140-летию ФГБУНИИ ОММ (Екатеринбург, 2018); VI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2018).

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26 июня 2018 года (протокол №6).

Результаты диссертации внедрены в практику и активно используются в акушерских и научно-консультативном отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, на нефрологическом приеме в консультативно-диагностическом центре ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, родовспомогательных учреждениях Московской области: ГБУЗ МО ПЦ г. Наро-Фоминск и ГБУЗ МО ПЦ г. Коломны. По материалам диссертации издано четыре учебных пособия, одна медицинская технология, одна монография для врачей, предназначенные для акушеров-гинекологов, нефрологов и терапевтов, осуществляющих прием беременных.

Автором лично разработана программа, определены контингент и база исследования, проанализированы клиничко-статистические характеристики и результаты исследований состояния здоровья беременных и адаптационно-гомеостатических реакций фето-плацентарной системы за период 2011–2017 гг. Родоразрешение 70% пациенток, включенных в исследование,

оценку перинатальных исходов, динамическое наблюдение в процессе беременности и в послеродовом периоде также осуществляла лично автор. Автором же проведены формализация и создание баз медицинских данных для последующей статистической обработки, которая также осуществлялась при непосредственном его участии.

По материалам диссертации опубликовано 50 статей в российских изданиях, из них 46 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 — в журналах базы SCOPUS, 1 глава в монографию, 1 монография, 4 пособия для врачей, 1 информационно-методическое письмо, 5 тезисов, 3 из которых — за рубежом. Получено два патента на изобретение: «Способ профилактики фетоплацентарной недостаточности у беременных с хронической болезнью почек» (№ 2623064 от 19.07.2016г., опубл. 21.07.2017г., бюлл. № 18); «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической болезнью почек» (№ 2623057 от 23.06.2016г., опубл. 21.07.2017г., бюлл. № 18).

Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, заключения, которое содержит выводы и практические рекомендации, библиографического указателя литературы. Последний включает 426 источников, из них: 163 – отечественных и 263 – зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 107 таблицами, 44 рисунками, 10 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. С целью улучшения материнских и перинатальных исходов при ХБП были обследованы 311 пациенток с ХБП, которых по состоянию их СКФ, определяющей почечную функцию, стратифицировали на группы. В 1-ю группу (группа ХБП1) вошли 197 беременных со СКФ 90 мл/мин или более, имевшие исходные заболевания почек без нарушения их функции; 2-ю группу исследования (группа ХБП2) составили 46 беременных с легким снижением функции почек со СКФ 60-89 мл/мин; начиная с 3-й группы, у больных уже имелась ХПН: 3-я группа (группа ХБП3) со СКФ 30-59 мл/мин состояла из 55 беременных с умеренно сниженной функцией почек; в 4-ю группу (группа ХБП4) со СКФ 15-29 мл/мин, т.е. с выраженным изменением почечной функции, вошли 7 беременных; 5-ю группу (группа ХБП5) составили 6 беременных с терминальной стадией ХПН, у которых СКФ была менее 15 мл/мин и они получали лечение ГД. Необходимо подчеркнуть, что 17 пациенток с ХПН (6 из группы ХБП3 (стадия ХБП3Б); 7 – из группы ХБП4 и 4 из группы ХБП5 на основании действующего Приказа № 736 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 03.12.2007 г. « Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», имели противопоказания к вынашиванию беременности, но категорически отказались от ее прерывания, уведомив руководство ГБУЗ МО МОНИИАГ в письменном виде.

При обследовании женщин изучаемой когорты были выявлены фоновые нефрологические заболевания: 161 (51,8%) имели поражение гломерулярных структур почки: первичный хронический гломерулонефрит (ХГН) - 78,9%; наследственный ХГН - 4,3%; вторичный ХГН в рамках васкулитов или системной красной волчанки (СКВ) - 7,0%; диабетическая нефропатия (ДН) — 7,5%. У 150 (48,2%) женщин были констатированы тубулоинтерстициальные поражения: вторичный хронический пиелонефрит (ХрПН) на фоне врожденных аномалий развития (ВАР) - 70,7%; ХПН на фоне мочекаменной болезни (МКБ) - 13,3%; ХПН единственной почки - 8,7%; хронический тубуло-интерстициальный нефрит (ХТИН) - 7,3%. Единственную функционирующую почку имели 18,3% (57 из 311) пациенток; ХПН (стадии ХБП3-5) усугубляла дис-

функцию почек у 21,9%. ХПН при единственной функционирующей почке имели 23,5% беременных.

Группу сравнения, состоявшую из 20 практически здоровых беременных, формировали за аналогичный период времени из числа пациенток без заболевания почек или признаков этих заболеваний. Эти женщины не страдали тяжелыми гинекологическими или экстрагенитальными заболеваниями и обратились на амбулаторный прием в ГБУЗ МО МОНИИАГ с целью планирования беременности. СКФ, определенная у них накануне беременности, превышала 90 мл/мин и соответствовала норме.

В ходе исследования обращала на себя внимание высокая частота первичного выявления ХБП во время беременности: ХБП в период гестации впервые была диагностирована у каждой пятой беременной (22,8%). При этом гломерулярные заболевания с латентным течением до наступления беременности встречались в 2,5 раза чаще, составляя в структуре впервые выявленных нефрологических заболеваний во время беременности 70,4%. С этим согласны многие исследователи проблемы беременности при ХБП, которая, к сожалению, может протекать бессимптомно вплоть до развития терминальной стадии ХПН (Шехтман М.М., 2011; Мухин Н.А. и соавт., 2011; Sabbidu G., 2016). Отсутствие клинических проявлений заболевания не побуждает больных пройти обследование, что приводит к прогрессированию болезни и первичной диагностике ХБП уже при выраженном снижении функции почек.

Данный факт отмечен и у обследованных нами пациенток: среди беременных с впервые выявленной ХБП у 12,7% (9 из 71) уже к моменту первичной диагностики заболевания имела место ХПН. Среди пациенток с заболеваниями почек диагноз ХПН был впервые поставлен у 48,5%. При этом из 33 беременных с впервые диагностированной ХПН лишь 26 (78,8%) были ранее информированы об имеющемся у них нефрологическом заболевании, но ввиду отсутствия жалоб к врачам не обращались и на диспансерном учете не состояли, а 7, т.е. каждая пятая пациентка (21,2%), ничего не знали о существовании у них каких бы то ни было заболеваний почек.

Среди повторнородящих отягощенный акушерский анамнез в виде ранее перенесенной тяжелой ПЭ и преждевременных родов был отмечен у 21,1% группы в целом (28 из 133 повторнородящих), а доля таких пациенток увеличивалась по мере прогрессирования ХБП, составляя 17,9% (15 из 84) среди беременных с ХБП1; 23,5% - при ХБП2 (4 из 17); 27,3% - при ХБП3 (6 из 22); 50,0% - при ХБП4 (1 из 2) и 100% (1) - при ХБП5. Следует отметить, что ПЭ характерна для подобных больных и особенно актуальна для пациенток со вторичными гломерулопатиями, тяжелыми стадиями ХБП, наличием ХАГ и/или ПНУ.

В анамнезе женщин, вошедших в исследование, очень часто встречались репродуктивные (до 22 нед беременности) и перинатальные потери, составляя у беременных с ХБП1 58,4%, с ХБП2 - 41,7%, с ХБП3 - 80,0%, с ХБП4 - 66,7%, и с ХБП5 - 75,0%. До наступления настоящей беременности почти каждая вторая желанная беременность женщин изучаемой когорты завершилась неудачей в связи с разнообразными причинами, ведущее место среди которых принадлежало репродуктивным потерям до 22 нед гестации. Следует обратить особое внимание, что репродуктивные потери в анамнезе наблюдались как в группах с нормальной или незначительно сниженной функцией почек, так и у пациенток с ХПН. Необходимо также учесть, что описанные неудачи в связи с их давностью наблюдались при более легких, чем на момент нашего обследования, стадиях ХБП. Высокая частота репродуктивных потерь усугублялась наличием в анамнезе медицинских аборт: один медицинский аборт в анамнезе имели 88,6% повторнородящих; два - 23,7% (каждая четвертая); три и более - 11,2% пациенток. Все это определяло высокую частоту перенесенных внутриматочных вмешательств и наличие у большинства паци-

енток нераспознанного и нелеченного аутоиммунного эндометрита - неблагоприятного фона для вынашивания дальнейших беременностей (Радзинский В.Е., 2011).

Из экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток наиболее часто выявляли ХАГ - у 32,9% (65 из 197) беременных с ХБП1; у 50,0% (23 из 46) - с ХБП2; у 82,4% (56 из 68) - с ХПН (ХБП3-5). Как правило, это была вторичная АГ, сопутствующая заболеваниям почек. Исключение составили 6 пациенток с ВАР почечных сосудов в виде их врожденного стеноза, у которых первичная ХАГ и явилась причиной развития нефропатии.

Показатели СКФ и азотовыделительной функции почек обследованных пациенток во всех трех триместрах в зависимости от стадии ХБП статистически значимо ($p < 0,05$) различались между собой. Медиана СКФ у пациенток с ХБП1 составила 129,2 (120,6–151,1); при ХБП2 - 86,4 (75,1–96,9); при ХБП3 - 59,3 (51,0 – 89,0); 29,3 (21,0–31,0) – при ХБП4 и 1,7 – при ХБП5. В группе сравнения этот показатель был значительно выше - 154,3 (94,3 – 175,4). Медиана креатинина сыворотки крови у беременных с ХБП1 составила 66,0 (57,0–74,1) мкмоль/л; при ХБП2 - 81,0 (73,0–89,7) мкмоль/л; при ХБП3 - 120,0 (108,7–145,8) мкмоль/л; при ХБП4 - 336,0 (283,0–337,0) мкмоль/л; при ХБП5 - 594,0 (448,9–702,5) мкмоль/л и 63,0 (59,8 – 66,2) мкмоль/л - в группе сравнения. Выявленная закономерность роста медианы СКФ и значений креатинина сыворотки крови с прогрессированием стадии ХБП отмечена и для других показателей азотистого обмена - медиан уровней мочевины и мочевой кислоты сыворотки крови, ($p < 0,001$).

Известно, что в общей популяции женщин высокий уровень гомоцистеина (ГЦ) как маркера дисфункции эндотелия ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности (Джобова Э.М., 2014; Подзолкова Н.М., 2014), однако мало известно об изменениях концентрации ГЦ в крови у беременных с ХБП, при которой его показатели в большей мере определяются дисфункцией почек, чем наличием генетической тромбофилии. В ходе исследования была оценена динамика уровня ГЦ в сыворотке крови, что позволило выявить его рост по мере ухудшения функции почек и прогрессирования стадий ХБП ($p < 0,05$). Наименьшие значения ГЦ отмечены у пациенток группы сравнения, где они соответствовали 5,9–6,4 мкмоль/л — норме для беременных женщин (Мондоева С.С. и др., 2009). Наибольшие уровни ГЦ были обнаружены у беременных со СКФ менее 60 мл/мин - в I триместре беременности они составили 12,4 [10,3;19,0] мкмоль/л, во II триместре - 10,8 [9,0;13,1], в III триместре - 11,0 [7,9;14,1]. Данные показатели были не только практически вдвое выше нормы для беременных женщин, но и превышали уровень ГЦ, соответствующий 10 мкмоль/л, указанный Американской ассоциацией терапевтов для населения как пороговый, сопряженный с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции (Смирнов А.В. и соавт., 2012). Учитывая такую оценку значений ГЦ, можно сделать вывод, что настоящее исследование еще раз подтверждает наличие высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у беременных с ХБП (Чулков В.С. и соавт., 2011; Шилов Е. М. и соавт., 2016). Важно подчеркнуть, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) увеличивалась с прогрессией беременности и превышала в III триместре значение ГЦ, соответствующее 10 мкмоль/л не только в группах с ХПН, но и у беременных с ХБП2. Выявлена сильная отрицательная корреляция уровня ГЦ в I триместре ($r = -0,798$; $p < 0,0021$) со сроками родоразрешения пациенток с ХБП и умеренная обратная корреляция ($r = -0,496$; $p = 0,002$) между уровнем ГЦ во II триместре и сроком родоразрешения пациенток, доказывающие, что ГГЦ способствует развитию гестационных осложнений.

Как показало настоящее исследование, выявленная в начале беременности тенденция к более высокому уровню триглицеридов и фибриногена в сыворотке крови при более тяжелых стадиях ХБП в конце беременности приобретала статистически значимый характер: в III триместре беременности концентрация триглицеридов у обследованных в группе сравнения соста-

вила 2,5 [2,1; 3,0] ммоль/л, у беременных с ХБП1 - 2,8 [2,2;3,8] ммоль/л, с ХБП2 - 3,2 [2,7;4,5] ммоль/л, с ХБП3 - 3,6 [3,1;4,0] ммоль/л ($p<0,001$). Медиана уровня фибриногена в конце беременности у женщин в группе сравнения составила 4,4 [3,9;4,9] г/л и нарастала от 4,4 [3,9;5,0] г/л у беременных с ХБП1 до 4,9 [4,1;5,6] г/л у беременных с ХБП3 ($p=0,024$).

Проведенный анализ показал наличие умеренной положительной корреляции между уровнем ГЦ в I триместре беременности и уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в III триместре ($r=0,466$; $p=0,002$), корреляции между уровнем ГЦ во II триместре и содержанием холестерина в I триместре ($r=0,397$; $p=0,002$); корреляции между уровнями холестерина и триглицеридов в I триместре беременности между собой ($r=0,836$; $p<0,001$), корреляции между уровнями холестерина II и III триместров ($r=0,703$; $p<0,001$). Выявление положительной связи между ГЦ и показателями липидного спектра крови опосредованно доказывает сопряженность липидного состава крови и системного воспалительного ответа, развитию которого способствует ГЦ (Джобава Э.М., 2014). Следовательно, уровни ГЦ и липидов крови влияют на развитие системного воспаления и дисфункции эндотелия, лежащих в основе патогенеза, частоты и тяжести гестационных осложнений. Обнаруженная сильная отрицательная корреляция между уровнями ГЦ в I и II триместрах беременности, триглицеридами в III триместре и сроками родоразрешения делает эти показатели одними из основных маркеров в развитии рисков досрочного родоразрешения.

Особым этапом настоящего исследования явился анализ показателей суточной ПУ (одного из наиболее важных маркеров активности почечного заболевания) и оценка влияния ее параметров на исход беременности. В результате проведенного анализа доказано отрицательное влияние высокой суточной ПУ (более 1,0 г/сут), выявленной в ранние сроки беременности, и ее связь с развившимися по мере прогрессии беременности гестационными осложнениями и неблагоприятными перинатальными исходами.

Оказалось, что среди пациенток, у которых в I триместре беременности исходная ПУ составляла более 1 г/сут, в 1,5 раза чаще, чем у беременных с меньшими значениями данного показателя, диагностировали ПЭ: 41,9% (13 из 31 с высокой ПУ) по сравнению с 28,6% (80 из 280 без высокой ПУ), $p=0,015$; в 3 раза чаще – острое повреждение почек (ОПП): 22,6% (7 из 31) по сравнению с 7,1% (20 из 280), $p=0,022$; в 8,9 раза чаще у них происходили репродуктивные потери -16,1% (5 из 31) по сравнению с 1,8% (5 из 280), $p=0,001$; в 2,5 раза чаще развивалась ФПН - 61,5% (16 из 26 с учетом репродуктивных потерь) против 25,1% (69 из 275 с учетом репродуктивных потерь), $p<0,001$. Дети от матерей с исходной высокой суточной ПУ в 3,8 раза чаще рождались недоношенными - 65,4% (17 из 26) против 17,1% (47 из 275), $p<0,001$; в 5,3 раза чаще имели ЗРП - 38,5% (10 из 26) против 7,3% (20 из 275), $p<0,001$; в 1,8 раза – гипотрофию - 42,3% (11 из 26) по сравнению с 22,9% (63 из 275), $p<0,001$; в 3,6 раза чаще новорожденные нуждались в ИВЛ - 34,6% (9 из 26) против 9,5% (26 из 275), $p<0,001$.

В ходе исследования был проведен анализ влияния максимальных показателей суточной ПУ, определенной в любой из гестационных триместров, на частоту и характер гестационных осложнений с учетом стадии ХБП. Показано, что ПУ менее 1 г/сут чаще всего имела место у пациенток с ХБП1 и ХБП2. Напротив, частота протеинурии нефротического уровня - ПНУ (более 3 г/сут) прогрессивно увеличивалась по мере утяжеления стадии ХБП и выявлялась в период гестации у 4,6% беременных с ХБП1; у 15,2% - с ХБП2; у 43,6% - с ХБП3 и у 57,1% - с ХБП4. Основную обеспокоенность вызывали пациентки с ПУ более 1,0 г/сут, особенно с протеинурией более 3,0 г/сут (ПНУ), наличие которой, как подтвердили наши исследования, создает индивидуальный риск неблагоприятных акушерских исходов и перинатальных осложнений. Частота определения ПУ более 1 г/сут, выявленной по мере прогрессии беременности, увеличива-

лась от ХБП1 к ХБП3, соответствуя 12,2% у беременных с ХБП1; 32,6% — с ХБП2 и 70,9% — с ХБП3 ($p < 0,05$). Установлено, что ПУ более 1 г является не только прогностическим фактором развития осложнений, но и признаком прогрессирования заболевания почек. Она предполагает более частое присоединение ПЭ, также подтвержденное в настоящем исследовании.

По нашим данным, с увеличением ПУ частота перинатальных потерь и сроков преждевременного родоразрешения достоверно возрастает. Так, частота репродуктивных потерь (до 22 нед гестации) при ПУ менее 1 г/сут составляет 3,8%, а срочных родов - 86,0%. При суточной ПУ от 1,1 до 2,9 г репродуктивные потери выявляются в 3,8% случаев, а частота родоразрешения в сроках до 34 нед увеличивается в 2,5 раза по сравнению с таковой при ПУ менее 0,3 г/сут - соответственно 11,3% против 4,7%; преждевременные роды происходят в 5 раз чаще - соответственно 37,7% против 7%; частота своевременных родов, напротив, снижается почти в 2 раза, составляя 47,2%. В случае возникновения ПНУ резко увеличивается частота репродуктивных потерь - 13,6%, что в 6 и 3,5 раза соответственно превышает соответствующие показатели у беременных с ранее рассмотренными диапазонами ПУ (менее 1,0 г и от 1,1 до 2,9 г).

Частота преждевременных родов в сроках до 34 нед беременности составляет 29,5%, превышая аналогичный показатель у пациенток с анализируемыми диапазонами протеинурии в 6,4 и 2,7 раза соответственно. Частота преждевременных родов после 34 нед гестации в случае наличия ПНУ соответствует 15,9%, демонстрируя снижение удельного веса преждевременного родоразрешения в более перспективные для выхаживания новорожденного сроки рождения при данном уровне ПУ. Проведенный анализ показал, что срочное родоразрешение имело место лишь у 40,9% пациенток с ПНУ. Обнаружена достаточно сильная отрицательная корреляция между уровнем ПУ накануне родов и сроком родоразрешения пациенток ($r = -0,544$, $p < 0,001$), а также между ПУ и массой тела новорожденного ($r = -0,568$, $p < 0,001$), между ПУ и ростом ребенка при рождении ($r = -0,568$, $p < 0,001$). В ходе исследования также обнаружено, что доля пациенток с ПЭ, ФПН и ЗРП увеличивается по мере прогрессирования ПУ, достигая максимальных значений при ПНУ, когда ПЭ выявляется у 53,6%, гипотрофия - у 67,9%, ЗРП - у 39,3% и ФПН - у 50,0% женщин.

Согласно полученным данным, ПНУ, редко встречающаяся у исходно здоровых беременных (только при развитии тяжелой ПЭ), в общей группе беременных с ХБП наблюдается у 13,5% пациенток; при этом ее частота наиболее высока в группах ХБП3-4. Высокую ПУ в период гестации чаще всего имеют женщины с гломерулопатиями (ХГН, СКВ, ДН). Причиной высокой ПУ (более 1,0 г/сут) могут быть как активность ХБП, так и присоединение ПЭ, либо сочетание обострения нефрологического заболевания с ПЭ. В любом случае, высокая ПУ является маркером дисфункции эндотелия. В ходе исследования обнаружена отрицательная корреляция уровня ПУ со сроком родоразрешения ($r = -0,403$, $p = 0,001$), и положительная ($p < 0,05$) корреляция - с частотой развития осложнений беременности: ПЭ ($r = 0,279$), ФПН ($r = 0,252$), ЗРП ($r = 0,270$), гипотрофия плода ($r = 0,305$), ОПП у матери ($r = 0,306$ для II триместра и $r = 0,359$ для III триместра).

При сопоставлении частоты развития ПНУ среди беременных всех групп с заболеваниями почек, исходно имевших ХАГ, выявлена слабая положительная корреляция между ПУ и исходной ХАГ ($r = 0,287$, $p < 0,01$); а также слабая положительная корреляция ПУ с присоединением АГ во время беременности ($r = 0,207$, $p < 0,01$).

Повышение АД и ХБП тесно взаимосвязаны по типу «порочного круга». Следует отметить, что прогрессирование ХАГ во время беременности, как и проявление АГ *de novo*, рассматривались нами как дебют клинических симптомов ПЭ и составляли два отдельных клинических сценария ее течения. Лишь в одном наблюдении присоединение АГ во время беременно-

сти имело в основе патогенеза не ПЭ, а реакцию на медленно нарастающую с прогрессией беременности обструкцию МВП у пациентки с рецидивом во время беременности рефлюкс-нефропатии (РН) 5 степени. После проведения дренирующей операции АГ нормализовалась. В остальных случаях в основе появления АГ *de novo* или усугубления ХАГ была верифицирована ПЭ. Всего появление АГ *de novo* или прогрессирование ХАГ имело место у 10,2% (20 из 197) беременных с ХБП1; у 26,1% (12 из 44) - с ХБП2; у 38,2% (21 из 55) - с ХБП3 и у 28,6% (2 из 7) - с ХБП4. Диагноз ПЭ в данной ситуации не вызывал сомнений.

Сложнее было устанавливать диагноз ПЭ в отсутствие признаков прогрессирования/присоединения АГ. Нами были выделены еще два варианта клинического сценария ПЭ: сочетание исходной ХАГ, хорошо поддающейся гипотензивной терапии (не требовавшей увеличения дозы лекарственных средств) с присоединением ФПН, которая по мере прогрессирования декомпенсировалась, что требовало родоразрешения беременной по состоянию плода или (другой сценарий ПЭ) исходная ХАГ, хорошо компенсированная на фоне гипотензивной терапии с присоединением ФПН и прогрессированием ПУ. Эти два последние варианта клинического сценария ПЭ отмечались, как у пациенток с ранней ПЭ (52%, 13 из 25 наблюдений), так и у пациенток с поздней ПЭ (20,6%, 14 из 68 наблюдений) и были наиболее сложными с точки зрения дифференциальной диагностики ПЭ и проявлений нефрологического заболевания.

ПЭ, безусловно, является одним из самых грозных осложнений беременности, присоединение которого требует родоразрешения пациентки. В ходе наблюдений за беременными изучаемой когорты была подтверждена связь частоты развития ПЭ с состоянием функции почек пациенток - при ее снижении частота развития ПЭ увеличивалась. В целом в настоящем исследовании частота развития ПЭ у пациенток с ХБП составила 30,0% против 2,3% в Московской области, ($p < 0,001$), что еще раз доказывает более частое возникновение этого осложнения в данной когорте пациенток. Ее частота росла по мере прогрессирования стадии ХБП, составляя 18,8% (37 из 197) у пациенток с ХБП1; 37,0% (17 из 46) - при ХБП2; 61,8% (34 из 55) - при ХБП3 и 71,4% (6 из 7) - при ХБП4. Это согласуется с работами европейских нефрологов (Fisher M.J., 2007; Piccoli G.V., 2011), также показавших рост частоты развития ПЭ в зависимости от легкого, среднего или тяжелого нарушения функции почек, определенного по уровню креатинина в сыворотке крови (до 2002 г. классификация ХБП по СКФ не применялась). В протоколе «Гипертензивные расстройства при беременности» от 2016 г. среди групп пациенток с угрозой присоединения ПЭ отдельно выделена группа с заболеваниями почек, группа с аутоиммунными заболеваниями (к которой относится большинство вторичных гломерулопатий), а также группа с сахарным диабетом (СД) обоих типов (среди которых и наблюдается присоединение ХБП в виде ДН).

Среди пациенток с ХБП риск развития ПЭ по мере прогрессирования беременности, имели те, у кого уровень креатинина в сыворотке крови, начиная с II триместра, был достоверно выше ($p < 0,001$). Так, уровень креатинина сыворотки крови в II триместре беременности составлял 69,6 (58,7-94,8) мкмоль/л у пациенток без развития ПЭ по мере прогрессии беременности и 91,8 (66,0-132,9) мкмоль/л среди тех, у кого впоследствии развилась ПЭ ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность выявлена и при сравнении других показателей азотистого обмена - мочевины и мочевой кислоты, статистически значимо превышающих таковые у беременных с развившейся впоследствии ПЭ, начиная со II триместра беременности ($p < 0,001$). В группе беременных, у которых впоследствии развилась ПЭ, были более высокими исходные значения ГЦ в первом триместре беременности ($p < 0,001$) и триглицеридов в сыворотке крови в третьем триместре беременности ($p = 0,021$), что свидетельствует о роли высоких значений триглицеридов накануне беременности в качестве фактора риска ПЭ.

Проблема диагностики присоединения ПЭ при ХБП имеет свои особенности из-за общности симптомов ПЭ и заболеваний почек. Сходство клинических и лабораторных признаков указанных состояний проявляется наличием АГ, ростом ПУ, отеками, что создает сложности в проведении дифференциальной диагностики ПЭ и нефрологического заболевания. Во время беременности возможна как гипердиагностика, так и недооценка наличия ПЭ или степени ее тяжести. Это объясняется общностью некоторых патофизиологических механизмов заболеваний почек и ПЭ, с той лишь разницей, что инициатором дисбаланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами при заболеваниях почек являются процессы, связанные непосредственно с поражением морфологических структур почечной ткани на фоне болезни, а при ПЭ - неполноценная инвазия трофобласта. В обоих случаях развиваются дисфункция эндотелия, прогрессирующая при ПЭ до выраженного эндотелиоза. Согласно нашим исследованиям, ПЭ у 77,5% пациенток с ХБП служит причиной досрочного родоразрешения по состоянию плода, у 71,4% - прерывания беременности по медицинским показаниям, у 75,0% она является причиной ОПП.

В настоящем исследовании на достаточно большой клинической группе (130 беременных с ХБП) удалось показать, что уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt1 и PlGF), а также коэффициент sFlt1/PlGF не зависят от стадии ХБП. Значения коэффициента sFlt1/PlGF у пациенток с ХБП, определенные во втором и третьем триместрах беременности, у беременных с последующим развитием ПЭ были достоверно выше, как за счет повышения уровня антиангиогенного фактора sFlt1, так и в результате выраженного снижения PlGF по сравнению с женщинами, у которых ПЭ не развилась. Наибольшие различия медианы коэффициента во II триместре наблюдались при ПЭ, возникшей до 34 нед беременности, однако нормальные индивидуальные значения во II триместре не исключали развития ПЭ в более поздние сроки гестации.

При проведении ROC-анализа для оценки эффективности использования индивидуальных значений коэффициента sFlt1/PlGF во II и III триместрах в прогнозировании ПЭ было показано, что во II триместре беременности при коэффициенте выше 20,7 ПЭ развивается у всех беременных, $AUC = 0,815$; 95% ДИ 0,680–0,950; $p < 0,0001$ (абсолютный риск). В III триместре значения коэффициента sFlt1/PlGF выше 65,0 также оказались пороговыми, при которых ПЭ развивается в 100% наблюдений, $AUC = 0,735$; 95% ДИ 0,582–0,897; $p = 0,001$. Понятно, что большое значение имеет динамика данного показателя в зависимости от сроков беременности. Удалось установить, что наиболее выраженные различия коэффициента sFlt1/PlGF у пациенток, страдавших ХБП, с развившейся впоследствии ПЭ и без ПЭ наблюдались в сроки 19 и 35 нед беременности. Это особенно важно с точки зрения патогенеза ПЭ, поскольку в 19 нед плацентация в основном завершается, а 35 нед — пограничный срок, когда плацента становится зрелой.

Проведенный анализ показал, что тенденция к устойчивому росту коэффициента sFlt1/PlGF в группе пациенток с ПЭ появляется за 5 нед до родоразрешения, а за 3 нед до родов медиана коэффициента у этих женщин становится достоверно выше, чем у беременных без ПЭ. Следует подчеркнуть, что соотношение sFlt1/PlGF является более значимым маркером ПЭ, чем раздельное определение этих факторов (Рисунки 1-2).

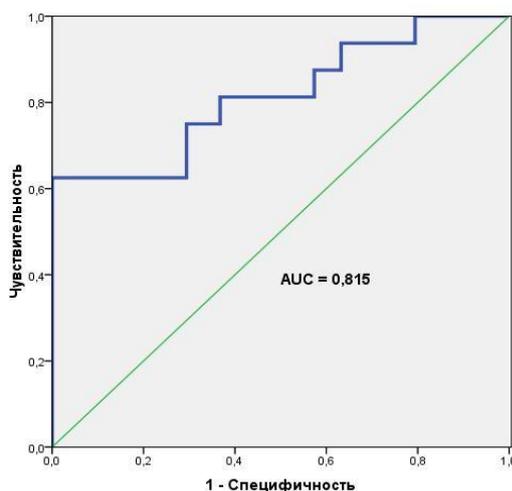


Рисунок 1 — ROC-кривая коэффициента sFlt1/PlGF, определенного во II триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза ранней ПЭ, AUC = 0,815 (95% ДИ 0,680—0,950; $p < 0,0001$)

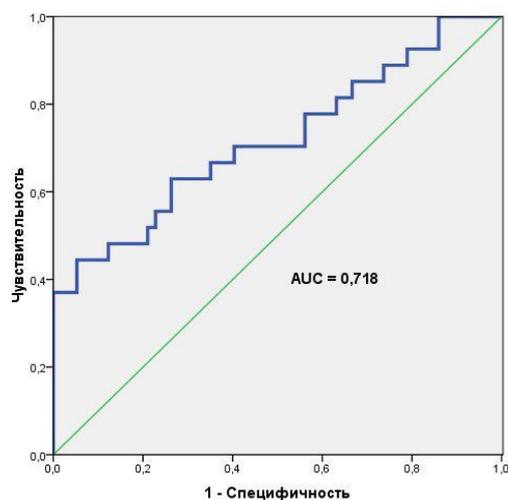


Рисунок 2 — ROC-кривая коэффициента sFlt1/PlGF, определенного во II триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза ПЭ, развивающейся в любые сроки беременности, AUC = 0,718 (95% ДИ 0,590—0,841; $p = 0,0012$)

При интерпретации полученных результатов обращают на себя внимание более низкие пороговые значения sFlt1/PlGF в группе обследованных пациенток по сравнению с аналогичными предикторами ПЭ, описанными в других исследованиях (Волкова Е.В. и соавт., 2013; Rolfo A. Et al., 2013; 2015). Этот факт можно объяснить применением антикоагулянтной терапии у 85,0% пациенток, которая, согласно данными Yinon Y. и др. (2015), вызывает рост PlGF и, соответственно, снижает коэффициент sFlt1/PlGF. Кроме того, частый динамический контроль указанного коэффициента, наравне с мониторингом биохимических показателей, суточной ПУ, АД, СКФ, значениями печеночных ферментов, содержанием тромбоцитов не допускали развития тяжелых форм этого осложнения беременности и «запущенных ситуаций», способствуя ранней диагностике ПЭ при более низких пороговых для ПЭ значениях sFlt1/PlGF.

Родоразрешение беременных с ХБП и присоединившейся ранней или поздней ПЭ происходило значительно раньше ($p < 0,001$), чем у беременных данной когорты без этого осложнения: соответственно 32,0 [29,8; 33,0] и 37,5 [36,1; 38,4] нед против 38,7 [37,7; 39,7] нед. Новорожден-

ные от матерей с ПУ более 1,0 г/сут в 1,7 раза чаще рождались с нарушением массо-ростовых параметров и в 3 раза чаще нуждались в реанимационных мероприятиях ($p < 0,001$). Выявлена обратная зависимость между уровнем ПУ накануне родов и сроком родоразрешения ($r = -0,544$, $p < 0,001$), а также между ПУ и массой ($r = -0,568$, $p < 0,001$) и ростом новорожденного ($r = -0,568$, $p < 0,001$).

Анемия тесно связана с ХБП и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. «Кардиоренальный анемический синдром», описанный в литературе (Смирнов А.В., 2012), доказывает связь ХБП с анемией и их взаимное усугубление друг друга. В ходе настоящего исследования выявлено, что частота развития анемии зависит от тяжести ХБП: чем выше стадия ХБП, тем больше доля больных с анемией ($r = 0,549$; $p < 0,001$ при сравнении всех групп). Частота развития анемии достигает 36,0% у пациенток с ХБП1; 50,0% - при ХБП2; 78,7% - при ХБП3А; 83,3% - при ХБП3Б; 85,7% - при ХБП4 и 100% - при ХБП5. Следует особо подчеркнуть, что особенно высока частота анемии у беременных с ХПН (81,8%, $p < 0,001$). По мере прогрессирования стадий ХБП растет не только частота, но и тяжесть этого состояния: анемия средней степени тяжести имела место у 17,2% пациенток с ХБП1, у 30,4% - с ХБП2 и у 46,3% - с ХБП3. В группе с ХПН (ХБП3 - 5) тяжелая степень анемии в период гестации отмечена у 7,4% женщин.

Следует подчеркнуть, что все эти показатели были получены на фоне терапии адекватными дозами препаратов железа, фолиевой кислоты, а при необходимости – препаратами Эпо. У пациенток с анемией значимо более низкими были уровни трансферина и альбумина и более высокими - коэффициент разнородности размера эритроцитов и уровень ферритина. Представляется важным отметить, что не только у беременных с ХПН, но и у беременных с ХБП1-2 во время беременности отсутствовала достоверная корреляция между уровнем гемоглобина и уровнем Эпо в крови, что, как показали наши исследования, является ключевым моментом в патогенезе анемии при гестации у пациенток с ХБП разных групп. В ходе исследования выявлена слабая положительная корреляция уровня гемоглобина во всех триместрах беременности и сроков родоразрешения - низкий уровень гемоглобина коррелировал со сроками родоразрешения ($r = 0,310$, $p = 0,002$ для первого триместра; $r = 0,209$, $p = 0,004$ для второго триместра; $r = 0,226$, $p < 0,001$ - для третьего). Обнаружена также корреляция между снижением гемоглобина во всех триместрах беременности и развитием гипотрофии у новорожденных ($r = 0,322$, $p = 0,002$ для первого триместра; $r = 0,27$, $p < 0,001$ для второго, $r = 0,953$, $p = 0,018$ — для третьего). Снижение уровня гемоглобина у пациенток с ХБП в период гестации коррелировало также с развитием ПЭ и ФПН, досрочным родоразрешением, необходимостью операции кесарева сечения, потребностью новорожденных в ИВЛ.

Полученные данные были вполне ожидаемы, поскольку по мере прогрессирования нефросклероза нарастает нарушение в тонких механизмах кроветворения, при этом прежде всего страдает гормональная функция почек, связанная с продукцией Эпо. Настоящее исследование позволило заключить, что возникновение анемии у беременных с ХБП разных стадий имеет многофакторный компонент, в основе которого лежат процессы железодефицита за счет снижения уровня трансферрина, обусловленного системным воспалительным процессом при ХБП, гемодилуцией и возрастающей потребностью в железе при гестации, недостаточной продукцией Эпо, укорочением срока жизни циркулирующих эритроцитов, прогрессирующими по мере нарастания дисфункции почек, а также отсутствием связи между уровнем гемоглобина и Эпо в крови беременных пациенток с ХБП любой стадии.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) часто проявляются во время беременности и осложняют ее течение. У данной когорты пациенток было выявлено изменение классической

структуры преобладающих возбудителей ИМП в сторону снижения обсемененности кишечной палочкой: спектр наиболее часто выявляемых уропатогенов был представлен в равных пропорциях кишечной палочкой (выявлялась лишь в 26,9% наблюдений), полирезистентной грамположительной флорой (*Enterococcus faecalis* выявлялся в 22,6%) и коагулазообразующими стафилококками (выявлялись в 21,7%). Даже для банальной бактериурии при тяжелых стадиях ХБП в момент беременности были характерны высокий риск ухудшения функции почек по типу ОПП и трудность дифференциальной диагностики ИМП с другими осложнениями беременности.

Полученные результаты согласуются с исследованием на небеременной популяции, проведенным Grabe M. et al. (2015). Вместе с тем высокая частота выявленной в ходе исследования истинной бактериурии (49,2%) не согласуется с данными, полученными при исследовании в популяции Перепановой Т.С. и соавт. (2014) и Kurt G. Naber et al. (2014). Более того, наши результаты отличаются от результатов многоцентрового исследования по антимикробной терапии инфекций МВП у беременных в России в 2010 - 2011 гг., подтвердивших лидирующую роль кишечной палочки среди инициирующих ИМП уропатогенов (Палагин И.С. и соавт., 2012). Это можно объяснить как спецификой исследуемой когорты больных (наличие ХБП у всех наших пациенток, многие из которых имели ВАР или МКБ на фоне вторичного ХрПН и получали в течение жизни массивную антибактериальную терапию, а 3,9% пациенток перенесли дренирующие операции во время беременности, при которых вероятность персистенции бактериурии наиболее высока), так и более активной тактикой выявления уропатогенов во время гестации с микробиологическим исследованием мочи не реже 1 раза в 4 нед. Персистенция бактериурии, согласно полученным данным, наблюдается у каждой третьей пациентки и коррелирует со степенью дисфункции почек, прогрессивно увеличиваясь и составляя среди беременных с ХБП1 22,7%, при ХБП2 - 30,8%; при ХПН - 57,5% ($p < 0,05$). Установлено, что частота бактериурии зависит от срока гестации: при прогрессии беременности от второго к третьему триместру выявляется ее рост на 10-11% при всех типах поражения почечных структур. Характер нефрологического заболевания также вносит свой вклад: частота выявления бактериурии достоверно выше при исходном тубулоинтерстициальном повреждении почечных структур, нежели при гломерулярном поражении (соответственно 58,0% против 34,8%, $p < 0,05$).

При анализе уропатогенов, наиболее часто высеваемых при бактериологическом исследовании мочи у беременных с ХБП разных стадий, а также определении их чувствительности к антибактериальным препаратам в разных группах больных с учетом наличия или отсутствия у пациенток ХПН, установлено, что кишечная палочка, выявленная в моче беременных как при ХБП1, так и при ХПН, обладает хорошей чувствительностью к антибактериальным препаратам, за исключением ампициллина. В противоположность ей *Enterococcus faecalis* обладает гораздо большей резистентностью к основному спектру антибактериальных препаратов. У пациенток с ХБП1 выявлена его резистентность ко многим антибактериальным средствам, за исключением ванкомицина. При ХПН (у пациенток групп ХБП3-4) этот уропатоген проявлял высокую резистентность не только к разрешенным по классификации FDA для беременных антибактериальным средствам, но и к любым другим группам антибиотиков. Проведенный анализ показал, что резистентность коагулазообразующих стафилококков у беременных с ХБП1 и ХБП3-4 наиболее высока и более распространена, выходя за пределы 20% практически ко всем известным антибактериальным препаратам. Это делает коагулазообразующие стафилококки для беременных пациенток с ХБП наиболее опасными в плане развития септических осложнений и может создавать колоссальные трудности в решении вопроса о выборе антимикробной терапии в случае обсемененности ими мочевыводящих путей.

По данным настоящего исследования, острые эпизоды пиелонефрита (гестационного или

обострения хронического) перенесли 19,3% (38 из 197) пациенток с ХБП1, 28,3% (13 из 46) пациенток с ХБП2 и 38,7% (24 из 62) беременных с ХБП3-4. Всего картину гестационного пиелонефрита или обострения ХрПН наблюдали в течение беременности у каждой четвертой пациентки с ХБП (24,6%, 75 из 305 пациенток). Среди них один эпизод острого пиелонефрита или одно его обострения перенесли 16,4% (50 пациенток из 305, то есть без учета лиц с ХБП5), а у 8,2% (25 из 305) наблюдалось его рецидивирующее течение.

В результате исследования контингент беременных с рецидивирующим вторичным ХрПН на фоне ВАР выделен как наиболее угрожаемый по развитию и/или персистенции ИМП во время беременности, частота которой у таких пациенток достигает 28,4%. Выполнение дренирующих операций потребовалось лишь у 16,0% (12 из 75) пациенток с острым или обострением ХрПН в связи с обструкцией их МВП. По группе в целом дренирование МВП требовалось 3,9% (12 из 305) женщинам. Столь низкую необходимость в подобных операциях мы объясняем активным выявлением бактериурии, целенаправленным проведением курсов антибактериальной и уроантисептической терапии с дифференцированным подходом к риску развития или рецидива ИМП среди пациенток обследуемых групп. Превалирующими фоновыми заболеваниями почек при ИМП были ХрПН на фоне ВАР, ХрПН на фоне МКБ и ХрПН на фоне ДН, составившие в структуре фоновых заболеваний МВП с развитием обструкции 50,0% (6 из 12); 33,3% (4 из 12) и 16,7% (2 из 12) соответственно.

В результате исследования выявлены осложнения, связанные с выполнением дренирующих операций: ирритативная симптоматика имело место у 88,0% пациенток, перенесших стентирование МВП; миграция стента - у 11,1%; образование конкрементов на стенте - у 22,2%; гематурия - у 44,4%, бактериурия - у 80,0% беременных. Среди пациенток, которым была произведена чрескожная пункционная нефростомия, осложнение в виде экспульсии нефростомы зарегистрировано у 33,3%, а персистенция бактериурии - у 100% обследованных.

Дети от матерей с персистирующей активностью ХрПН (8,4% или 25 из 297) статистически значимо отличались от детей, матери которых имели один эпизод острого пиелонефрита - 16,8% (50 из 297) или персистирующую бактериурию - 15,2% (45 из 297). ИМП оказывали на них наиболее неблагоприятное воздействие, увеличивая частоту их преждевременного рождения (гестационный срок при рождении - 36,0 [34,6; 37,3] нед против 38,3 [37,4; 39,6] нед; $p < 0,001$), а также ЗРП и гипотрофии при рождении (снижение массо-ростовых параметров новорожденных — 2550 г [2010; 2889] г против 3100 [2795; 3390] г). Из этой группы детей каждый четвертый (24,0% или 6 из 25) имел диагноз «инфекции, специфичные для раннего неонатального периода», а один ребенок умер от внутриутробного сепсиса, обусловленного кишечной палочкой.

Беременность относится к факторам риска развития ОПП даже у здоровых женщин (Jeon D.S., 2013; Acharia A., 2013), у пациенток с ХБП риск ОПП во время беременности, родов и в послеродовом периоде многократно возрастает. В настоящем исследовании ОПП наблюдалось у 8,9% женщин и возникало оно как при гестации, так и в послеродовом периоде. Такая частота развития была определена спецификой группы исследования: больные почки наиболее чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов. ОПП наблюдали при всех стадиях ХБП, но важно подчеркнуть, что по мере прогрессирования ХБП отмечен рост частоты этого осложнения: у 11,1% беременных без ХПН по сравнению с 88,9% - при ХПН. Среди 27 пациенток с ОПП ХАГ имели 74% (20 из 27), присоединение АГ во время беременности - 7,4% (2 из 27), ПНУ в I триместре беременности - 33,3% (9 из 27), ПНУ в III триместре - 59,2% (16 из 27), рост ПУ во время беременности - 41% (11 из 27), исходную ГГЦ более 10 мкмоль/л - 40,7% (11 из 27). Отсутствие изначального снижения уровня креатинина в сыворотке крови на фоне бере-

менности по сравнению с таковыми до ее возникновения, характерное для беременных группы сравнения, наблюдали у каждой третьей пациентки (33,3% или 9 из 27).

Согласно полученным данным, в патогенезе ОПП ведущую роль играет стадия почечной дисфункции, а не первичный характер заболевания почек. Среди гестационных причин ОПП лидирующую позицию занимает ПЭ, частота которой в структуре таковых составляет 75,9% (22 из 29 наблюдений). С главной ролью АГ как предиктора ОПП согласны большинство исследователей, определивших ПЭ и эклампсию главными причинами акушерского ОПП (Mehrabadi A. et al., 2014). Другими причинами ОПП в изучаемой когорте послужили острый гнойный пиелонефрит, обструкция МВП, токсичность концентрации принимаемых пациентками лекарственных препаратов (по 6,9% каждая); быстрое прогрессирование ХГН, впервые диагностированного во время беременности (3,4%). Доказана прямая зависимость частоты развития ОПП от степени дисфункции почек: 0,5% у беременных с ХБП1; 4,3% - при ХБП2; 36,4% - при ХБП3 и 57,0% - при ХБП4.

Существенной особенностью гестационных ОПП явилась возможность сохранения и даже усугубления их прогрессирования в послеродовом периоде, которая в настоящем исследовании отмечена у 59,3% (16 из 27) женщин. Результаты настоящего исследования подтвердили возможность развития ОПП у одной и той же беременной несколько раз за беременность, а также показали, что его возникновение не означает неотвратимость родоразрешения. Однако ОПП, обусловленное ПЭ, является абсолютным показанием к родоразрешению и всегда свидетельствует о ее тяжести, что косвенно нашло отражение в опубликованном в 2016 г. протоколе «Гипертензивные нарушения во время беременности», к сожалению, без использования термина «острое повреждение почек».

Выявление ФПН, ее прогрессирования или декомпенсации - одна из основ успешного завершения беременности высокого риска. В большинстве случаев диагностика именно этих осложнений определяет выбор даты родоразрешения, с опозданием которого приходится констатировать антенатальную гибель плода. Проведенный анализ показал, что тяжесть ФПН послужила показанием к родоразрешению в связи с состоянием плода у 40 пациенток, среди которых беременные с ХБП3 и ХБП4 составили 63%. В 77,5% наблюдений декомпенсация/прогрессирование ФПН с угрозой антенатальной гибели плода происходили при недоношенной беременности, статистически значимо ($p < 0,05$) возрастают соответственно стадии дисфункции почек от ХБП1 к ХБП3: 2,5% у беременных с ХБП1; 11,4% - при ХБП2 и 38,5% - при ХБП3. При ХБП4 досрочное родоразрешение по состоянию плода было произведено лишь у 20,0% (1 из 5).

Столь низкая частота родоразрешения в группе ХБП4 из-за декомпенсации ФПН объясняется тем, что у беременных данной группы преобладали показания к досрочному родоразрешению в связи с присоединением тяжелой ПЭ (60,0%), которые опережали симптомы декомпенсации ФПН у пациенток данной группы. У беременных с ХБП5 показания к родоразрешению по состоянию плода не выявлялись, несмотря на наличие ФПН в 100% наблюдений. Все преждевременные роды у пациенток, получающих лечение ГД, начинались спонтанно после родового излития вод на фоне многоводия - осложнения, характерного для таких больных. Следовательно, ФПН является практически неизбежным гестационным осложнением у беременных с ХБП, а ее тяжесть прямо пропорциональна степени нарушения функции почек, возрастающей по мере ее ухудшения. Основной причиной ФПН, ставшей показанием к родоразрешению по состоянию плода, являются ПЭ (80,0%, $p < 0,05$) и ХАГ (10,0%, $p < 0,05$).

Согласно данным многих публикаций, родоразрешение пациенток с ХБП имеет свои особенности, прежде всего это высокая частота преждевременных родов и абдоминального

родоразрешения (Carmody J.V., 2013; Blowey D.I., 2014). В настоящей работе, как и в работах других исследователей, касающихся данной проблемы, основными показаниями к досрочному родоразрешению пациенток с ХБП явились присоединение ПЭ или прогрессирование/декомпенсация ФПН. Стадия ХБП, как и АГ, а также ПНУ, в основном определяли прогрессирование дисфункции почек и частоту присоединения акушерских осложнений. В изучаемой когорте частота преждевременных родов увеличивалась по мере прогрессирования от ХБП1 до ХБП2, ХБП3 и ХБП4, составляя 8,7%, 18,2%, 62,0% и 80,0% соответственно. Частота преждевременных родов в целом по группе с ХБП составила 21,3% (64 из 301). При этом из 64 преждевременных родов 25 (39,0%) пришлись на гестационные сроки менее 34 нед, когда перспективы выхаживания ребенка проблематичны. Таким образом, каждая пятая беременная с ХБП, родоразрешенная нами, имела преждевременные роды, а каждая третья из родоразрешенных досрочно рожала в срок менее 34 нед.

Чаще всего родоразрешение до 34 нед гестации происходило у пациенток с ХПН - 72% (18 из 25). Частота родоразрешения до 34 нед гестации резко возрастала у беременных с ХБП4 (100% преждевременно родоразрешенных в этой группе), что еще раз доказывает наибольшие риски неблагоприятного завершения беременности именно у пациенток с предтерминальной стадией ХБП. У пациенток с ХБП5, получающих заместительную терапию ГД, частота преждевременных родов была ниже, чем при ХБП4, однако статистически значимых различий между этими группами не получено. Согласно результатам исследования, у пациенток с ХБП5 ни ПЭ, ни ФПН не стали причиной досрочного родоразрешения. При лечении методом ГД лишь у одной беременной произошли преждевременные роды в сроке гестации до 34 нед, начало которых было спонтанным. Это свидетельствует о неплохой перспективе выхаживания детей от матерей, получающих ГД, по сравнению с таковой у беременных с ХБП4, но требуется продолжить исследования по этому вопросу.

Частота произведенных беременным кесаревых сечений в целом составила 36,5%, она возрастала в 2 раза у пациенток с ХБП2 по сравнению с беременными с ХБП1 (43,2% и 24,5% соответственно) и в 3,2 раза с ХБП3 по сравнению с ХБП1 (76,9% и 24,5% соответственно). Некоторое снижение частоты кесаревых сечений (40,0%) отмечено у пациенток с ХБП4, что объясняется двумя произведенными в этой группе малыми кесаревыми сечениями в сроках гестации до 22 нед по медицинским показаниям. Особенно часто кесарево сечение производили до 37 нед беременности у пациенток с ХПН (51,8% или 31 из 61). Пациентки с ХБП5, получавшие заместительную терапию методом ГД, в случае начала родов при сроках беременности более 34 нед рожали самопроизвольно (3 из 4 женщин, родоразрешенных досрочно).

Состояние детей, рожденных от матерей с ХБП разных стадий, в основном зависело от срока гестации, при котором произошло родоразрешение, а также от выраженности ФПН. Нами получена умеренная отрицательная корреляция между стадией ХБП и гестационным сроком рождения новорожденных ($r = -0,484$; $p < 0,001$). Медианы сроков родоразрешения прогрессивно убывали от ХБП1 до ХБП4, составляя 38,7 нед при ХБП1, 37,7 нед при ХБП2, 36,0 нед при ХБП3 и 32,4 нед - при ХБП4. Внушала оптимизм медиана сроков родоразрешения пациенток группы ХБП 5, составившая 35,7 нед. В этой группе лишь один новорожденный был рожден в сроке до 34 нед гестации, оставшиеся двое недоношенных родились в сроках более 34 нед гестации, а один - при сроке 37,8 нед. В результате проведенного исследования выявлена умеренная отрицательная корреляция между стадией ХБП и массой тела новорожденного ($r = -0,478$). В структуре весовой категории 500-999 г и 1000-1499 г преобладали дети от матерей с ХПН (83,3% и 71,4% соответственно). При массе тела 1500-2499 г частота рождения детей от матерей с ХПН и с ХБП1-2 находилась в одинаковых пропорциях (52,6% и 47,3% соответственно).

Обнаружены различия оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения между детьми, рожденными от матерей с различными стадиями ХБП ($p < 0,001$). В состоянии тяжелой асфиксии родились 2,3% (7 из 299) детей: 0,5% от матерей с ХБП1; 2,3% - при ХБП2; 8,0% - при ХБП3; 20,0% - при ХБП4. В асфиксии средней тяжести родились 6,7% (20 из 299) детей. Проведенный анализ позволил четко проследить «традиционную» связь со стадией ХБП: 3,6% от матерей с ХБП1; 6,8% - при ХБП2; 20,0% - при ХБП3; 60,0% - при ХБП4. В группе детей, матери которых получали заместительную терапию методом ГД, этот показатель был ниже (25,0%), что подтверждает благоприятные перспективы выхаживания новорожденных от таких матерей.

Частота изменения массо-ростовых параметров новорожденных от родильниц с ХБП в виде гипотрофии, ЗРП или их сочетания аналогично ($p < 0,001$) росла у родильниц по мере прогрессирования стадии ХБП, составив 12,2% при ХБП1; 22,7% - при ХБП2; 86,9% - при ХБП3 и 100% - при ХБП4 и ХБП5. Частота сочетания ЗРП и гипотрофии новорожденных также увеличивалась соответственно стадии заболевания почек родильниц и составляла у детей от матерей с ХБП1 - 2,6%; с ХБП2 - 11,4%; с ХБП3 - 25,0%; с ХБП4 - 60,0%, с ХБП5 - 50,0%. Чаще всего данные изменения наблюдались у детей, матери которых имели ПНУ, ПЭ, а также персистенцию инфекции МВП во время гестации.

Аналогично признакам ЗРП и гипотрофии у детей от матерей с ХБП имели место нарушения массо-ростовых параметров в виде замедления роста и недостаточности питания плода, определенного по шкале T.R. Fenton, 2013. Замедление роста и недостаточность питания плода выявляли в зависимости от степени дисфункции почек у матерей, а частота этих осложнений увеличивалась по мере прогрессирования их ХБП, составляя 9,2%, 13,6%, 21,2% и 40,0% при ХБП1-4 соответственно, несколько снижаясь до 25,0% при ХБП5.

В настоящем исследовании осложнения раннего неонатального периода отмечены у каждого пятого (21,1%) ребенка от матерей с ХБП1; у каждого третьего (38,6%) - при ХБП2 и у большинства детей, матери которых имели ХПН, достигая среди них 77,3% (76,9% с ХБП3; 80,0% с ХБП4 и 75,0% с ХБП5). Необходимость пребывания новорожденных в ОРИТ росла соответственно стадиям ХБП у их матерей, составив 8,8% для детей из группы женщин с ХБП1. Она увеличивалась в 3 раза у матерей с ХБП2 (25,0%), в 6 раз - с ХБП3 (50,0%), в 10 раз - с ХБП4 и ХБП5. В целом, среди всех детей матерей изучаемой когорты этот показатель составил 21,1% (63 из 299). Тяжелые дыхательные расстройства, при которых требовалась ИВЛ, проявились у 11,7% детей с той же тенденцией роста их частоты в зависимости от прогрессирования стадии ХБП у матерей: 4,1% - с ХБП1; 13,6% - с ХБП2; 30,8% - с ХБП3; 80% - с ХБП4. В группе детей от матерей с ХБП5 данное состояние наблюдали лишь у одного ребенка, рожденного в гестационном сроке 29 нед. Поражение ЦНС было выявлено у 47 детей, составив 15,7% в целом, характеризуясь аналогичной закономерностью роста частоты осложнения от ХБП1 к ХБП4: 5,7%; 18,2%; 46,2% и 80% соответственно. В группе детей от матерей с ХБП5 оно зафиксировано у 2 детей, рожденных в 29 и 34,5 нед беременности (50,0%).

Частота выписки новорожденных домой из отделения неонатологии, в противоположность тенденции роста числа осложнений, описанных выше, по мере усугубления стадии ХБП родильниц снижалась, составив по группе детей в целом 75,5% (225 из 298, с учетом смерти трех детей в перинатальном периоде). Особенно редко выписывались домой дети от матерей с ХПН. Лишь каждый четвертый (24,6%) ребенок не нуждался в переводе на дальнейшие этапы выхаживания. В основном это были доношенные дети, гестация у матерей которых протекала без присоединения ПЭ, высокой ПУ или персистенции ИМП. Выписаны домой из отделения неонатологии 91,2% детей от матерей с ХБП1; 75,0% - с ХБП2; 25,0% - с ХБП3 и по одному ре-

бенку - с ХБП4 и ХБП5.

Полученные данные доказывают возможность благоприятного завершения беременности без присоединения ПЭ даже при высокой гиперазотемии у матери при тяжелых стадиях ХПН. В переводе на дальнейшие этапы выхаживания нуждались 73 (24,5%) ребенка. Важно отметить, что даже при легком снижении функции почек у матери (группа ХБП2) необходимость перевода на дальнейшее выхаживание (в реанимацию или на второй этап выхаживания) требовалась каждому четвертому ребенку. При ХПН данный показатель был очень высок - 75,4% (46 из 61). На второй этап выхаживания в профильные отделения были переведены 4,6% детей от матерей с ХБП1; 11,4% - с ХБП2; 28,8% - с ХБП3; и 50,0% - с ХБП5 (при ХБП4 всех переводили в ОРИТ).

Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных от матерей с ХБП разных стадий отмечены у 47 (15,7%) детей. Среди новорожденных в изучаемой когорте исследованных групп выявлена особенно высокая частота врожденных пневмоний: 4,6% от матерей с ХБП1; 15,9% — с ХБП2; 36,5% — с ХБП3; 80,0% — с ХБП4 и 25,0% — с ХБП5. Всего по поводу пневмонии получал лечение 41 новорожденный ребенок, что составило 13,6% в группе с ХБП в целом. Большинство этих детей были недоношенными, что в сочетании с необходимостью проведения им ИВЛ и определяло данное осложнение. Пребывание на ИВЛ потребовалось 85,4% детей с врожденной пневмонией, все они нуждались в переводе на дальнейшее выхаживание, большинство - в реанимационные отделения. Один новорожденный (0,5%), мать которого с ХБП1 переносила за время гестации неоднократные рецидивирующие обострения вторичного пиелонефрита на фоне МКБ и неоднократное стентирование МВП, родился с внутриутробным сепсисом и погиб в первые часы жизни.

Перинатальная смертность детей от матерей с ХБП разных стадий составила 10,0‰ и была обусловлена потерей трех детей из группы ХБП1 (15,4‰). Причиной антенатальной смерти двух плодов в сроках 26 и 37 нед. явилась антенатальная гипоксия. Ранняя неонатальная гибель еще одного новорожденного из этой же группы была обусловлена внутриутробным сепсисом. Три летальных исхода были констатированы у детей на 10-е, 11-е и 12-е сутки жизни, родоразрешение матерей которых было необходимо из-за развившейся тяжелой ПЭ в сроках гестации соответственно 25, 31,5 и 28 нед. Поздняя неонатальная смертность, к которой и были отнесены данные летальные исходы, в целом составила 10,0‰, при этом гибель детей имела место лишь в группе с ХПН (49,2‰). Суммарно перинатальная и поздняя неонатальная смертность составили 20,0‰.

При сборе анамнеза новорожденных до одного года жизни была выяснена потеря еще трех детей: двух - от матерей с ХБП1 и ХБП3, и одного - вследствие несчастного случая у матери с ХБП2. Следовательно, общие репродуктивные и перинатальные потери от момента зачатия до одного года жизни составили 6,1% (19 из 311), а благоприятное завершение беременности имели 97,5% пациенток с ХБП1, 93,5% с ХБП2, 89,1% с ХБП3 и лишь 57,1% с ХБП4. Подобное положение дел с новорожденными от матерей с ХБП4, хотя и отражает их крайне тяжелое состояние при рождении, но не может быть расценено как «плохой исход», так как многие авторы подчеркивают, что, по данным литературы, еще в конце прошлого столетия неоднократно указывалось на полную бесперспективность благоприятного завершения беременностей у подобного контингента женщин (Fisher M.J., 2007). В группе пациенток с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную терапию методом ГД, благоприятное завершение беременности отмечено в 66,7% случаев и выглядит обнадеживающим.

В заключение следует отметить, что для детей от матерей с ХБП характерна более высокая перинатальная заболеваемость, которая предопределяется более высокой частотой недоношен-

ности - 1,3% (в популяции Московской области - 5,7%), порой экстремально низкой массой тела - 1,8% (в популяции Московской области - 0,9%), необходимостью проведения ИВЛ - 11,7% (в популяции Московской области - 0,3%), частыми внутриутробными инфекциями - 24,3% (в популяции Московской области - 2,1%), необходимостью перевода на дальнейшие этапы выхаживания - 23,7% (в популяции Московской области - 6,8%). Тем не менее, несмотря на столь тяжелые и частые осложнения неонатального периода, перинатальная смертность в этой группе новорожденных, по нашим данным, составила 15,2%, превысив в 3 раза средний популяционный показатель перинатальной смертности в Московской области, соответствующей 5,4%. Следует подчеркнуть, что при столь тяжелой патологии при «естественном» течении беременности можно было ожидать увеличения перинатальной смертности как минимум на порядок. Это доказывает перспективность работы с такими беременными и новорожденными на современном этапе развития медицины в целом и акушерства и гинекологии в частности.

Проведенный анализ показал, что с возрастанием степени тяжести основного заболевания отмечается снижение перцентильной массы плаценты, статистически значимое ($p > 0,05$) у пациенток с ХБП3 (29,5‰) и ХБП4 (13‰) по сравнению с пациентками с ХБП1 (50,5‰). При этом последняя, равно как и пациентки с ХБП2 (55,5‰), не отличались от группы сравнения (60,0‰, $p > 0,05$). Снижению массы плаценты соответствовало снижение массы и роста новорожденных от матерей с ХБП3 (35,8‰) и ХБП4 (1‰) при оценке по Г.М. Дементьевой (1981). Задержка роста плаценты, как правило, обусловлена длительным сокращением объема маточно-плацентарного кровотока с I триместра беременности в процессе формирования маточно-плацентарного ложа, с развитием ишемии плаценты, морфологические признаки проявления которой прогрессируют по мере ухудшения функции почек.

В настоящем исследовании патология сосудов базальной пластинки оказалась характерна для обследованных с ХБП2, ХБП3 и ХБП4. Она проявлялась неадекватной гестационной трансформацией спиральных артерий, тромбозом, кровоизлияниями и некрозами децидуальной ткани, приводящими к снижению маточно-плацентарного и внутриплацентарного кровотоков, облитерации межворсинчатого пространства фибриноидом, развитию инфарктов плацентарного диска. В наших наблюдениях преждевременное созревание ворсин было статистически значимым для пациенток с ХБП4. При этом вектор морфологических особенностей плаценты с возрастанием степени тяжести ХБП был стойко направлен на ухудшение васкуляризации ворсин.

С применением иммуногистохимического метода исследования плацент было доказано, что пролиферация эндотелия отдельных капилляров не обеспечивает васкуло-, ангиогенез и компенсацию тяжелой маточно-плацентарной и плацентарно-плодовой ишемии, не приводит к компенсаторному ангиоматозу, отсутствующему в плацентах пациенток с ХБП4. В группах ХБП2, ХБП3 и ХБП4 отмечена стойкая тенденция как к резкому уменьшению количества капилляров до 1-2 в ворсине, так и к сужению их просвета до нескольких квадратных микрометров с отсутствием такового в части из них. Площадь суммарного сечения капилляров в ворсинах плаценты группы сравнения была достоверно больше, чем в других группах исследования (Рисунок 3).

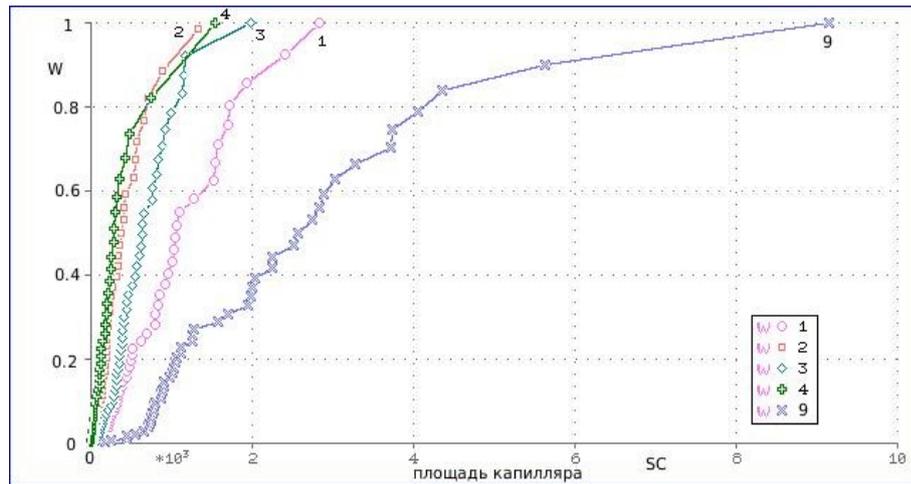


Рисунок 3 — Функция распределения для площади сечения капилляра в ворсинах плаценты при разной степени тяжести ХБП [по оси абсцисс площадь капилляра SC на срезе, по оси ординат доля W меньших значений (0,1). Числами отмечены функции для соответствующих групп пациентов (ХБП1-4, группа сравнения -9)]

Согласно законам гидродинамики, узкие капилляры оказывают большее сопротивление плацентарно-плодовому кровотоку, что сопряжено с тяжелым течением заболевания почек. Поскольку нам удалось показать, что уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt1 и PlGF), а также коэффициента sFlt1/PlGF не зависят от стадии ХБП, то патогенез ухудшения васкуляризации ворсин, вероятнее всего, определяется не стадией ХБП, а ПЭ. В пользу этого утверждения свидетельствуют и значения коэффициента sFlt1/PlGF на фоне ХБП, определенные во II и III триместрах беременности: у беременных с последующим развитием ПЭ они достоверно выше, чем у женщин без ПЭ, как за счет повышения уровня антиангиогенного фактора sFlt1, так и в результате выраженного снижения PlGF.

Такие признаки хронической маточно-плацентарной ишемии, как облитерационная ангиопатия, многочисленные синцитиальные узлы были обнаружены у каждой третьей из всех обследованных с ХБП. Следует подчеркнуть, что в 42,0% при исследовании выявлен хорошо выраженный компенсаторный ангиоматоз ворсин. Отсутствие тяжелых ишемических поражений плаценты в большинстве наблюдений и хорошо выраженные компенсаторные изменения ворсинча-

того дерева мы связываем с длительным и тщательным наблюдением за течением беременности на фоне динамического контроля основных маркеров почечной дисфункции и гестационных осложнений, а также с проводимой пациенткам антикоагулянтной и антиагрегантной терапией. Зона воздействия терапии - это, безусловно, спиральные артерии базальной пластинки, в которых при лечении предотвращается тромбоз, нет кровоизлияний (имели место единичные наблюдения преждевременной отслойки у обследованных с ХБП3), предотвращается формирование фибриноида в межворсинчатом пространстве, инфаркты мелкие, нет декомпенсации плацентарной функции и полной блокировки маточно-плацентарного кровотока, поддерживается внутриплацентарный кровоток, есть возможность компенсации за счет ангиоматоза (кроме ХБП4), есть пролиферация эндотелия сосудов, несмотря на преобладающие антиангиогенные факторы. Воздействие АК и АА на «плацдарме» базальной пластинки и в межворсинчатом пространстве обеспечивает функционирование ФПС и значительное улучшение перинатальных исходов

(Рисунки 4-5).

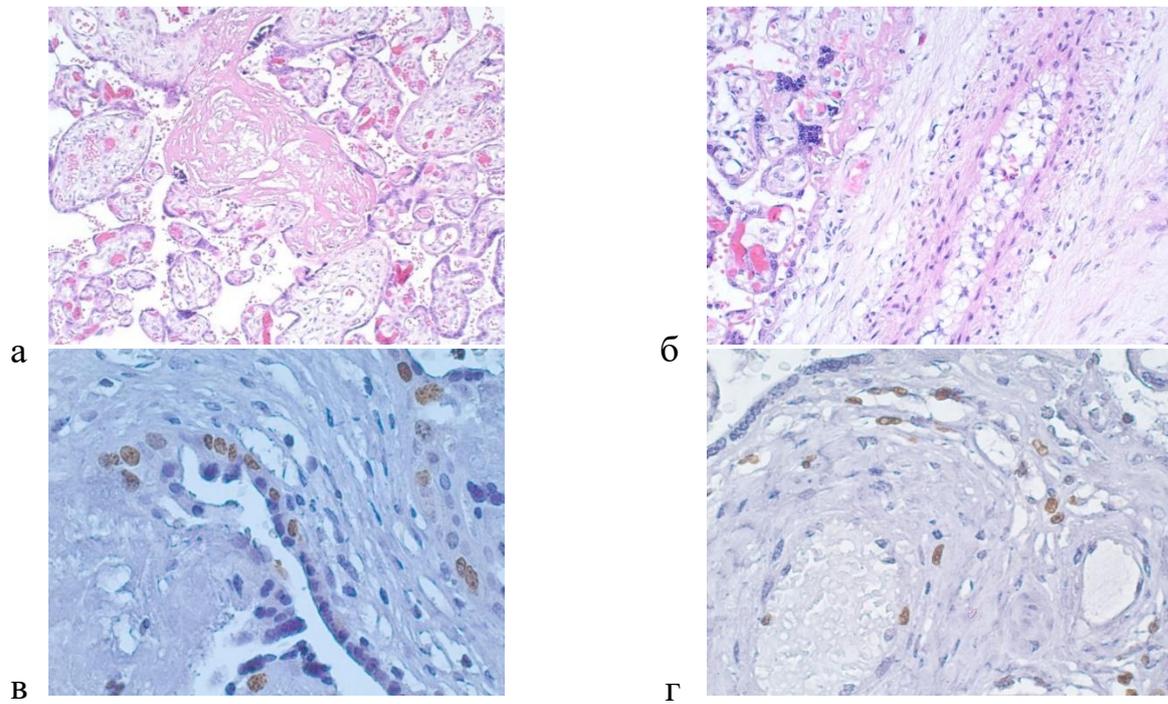


Рисунок 4 — Морфологические особенности плаценты при ХБП разной степени тяжести. а — распространенный межворсинчатый фибриноид в плацентах пациенток с ХБП2, $\times 100$; б — облитерационная ангиопатия в плацентах пациенток с ХБП3, $\times 100$; в — пролиферация Ki-67-позитивного цитотрофобласта ворсин, $\times 400$; г — пролиферация Ki-67-позитивного эндотелия капилляров ворсин, $\times 400$

Результаты клинико-анатомических сопоставлений и статистического анализа позволяют достоверно утверждать, что морфофункциональное состояние ФПС у беременных с ХБП1 не имеет значимых структурных гипоксических изменений при сопоставлении с таковыми в группе сравнения за исключением васкуляризации ворсин хориона. С возрастанием степени тяжести основного заболевания в плацентах, начиная со стадии ХБП2 прогрессивно снижаются перцентильная масса, а также и массо-ростовые показатели новорожденного ($p < 0,05$). Это обусловлено хронической маточно-плацентарной ишемией, в основе которой лежат последствия развития дисфункции эндотелия в виде измененного кровотока, проявляющегося

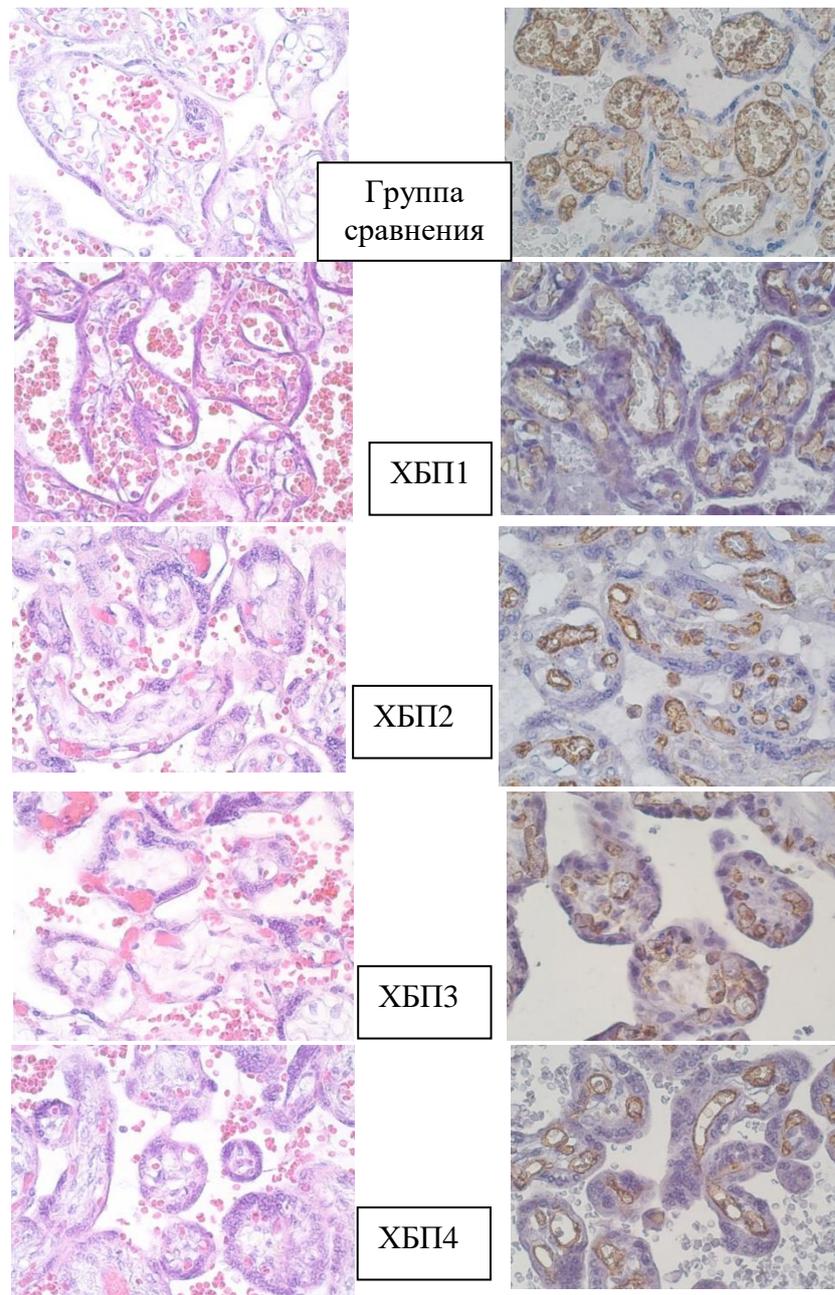


Рисунок 5 — Уменьшение количества и площади сечения капилляров ворсин плаценты с ростом степени тяжести ХБП (пояснение в тексте)

тромбозом, кровоизлияниями и некрозами в базальной децидуальной пластинке, формированием псевдоинфарктов и инфарктов плацентарного диска, облитерационной ангиопатией стволых артерий с пролиферацией эндотелия и перекалибровкой плодового кровотока с магистрального на капиллярный. С прогрессированием стадии ХБП, начиная с первой, ухудшается васкуляризация ворсин хориона: количество капилляров снижается, площадь их сечения прогрессивно суживается (в 2 раза при первой стадии против 10-кратного сужения - при четвертой, $p < 0,01$).

Как видно на Рисунке 3, кривые групп ХБП2, ХБП3 и ХБП4 (2-4) не показывают капилляров большого сечения, кривая группы ХБП1 (1) - уже дает 15% увеличенных капилляров, а группы сравнения (9) - указывает на половину капилляров более 2 мкм².

Улучшение перинатальных исходов в случае применения дипиридамола, АСК и гепарина (НФГ или НМГ) с целью профилактики плацентарных осложнений широко обсуждалось и про-

должает обсуждаться в медицинской литературе (De Jong P.G., 2014; Atallah A., 2017). В проведенном исследовании наглядно доказана перспективность профилактического назначения АК и АА беременным высокого риска присоединения ПЭ и развития ФПН.

Если в проспективной группе было 97,1% (66 из 68) беременностей с благоприятным перинатальным исходом, то в ретроспективной группе анамнестического контроля, не получавшей АК и АА, - только 49,6% (или 58 из 117, $p < 0,001$). При этом из-за меньшей длительности течения ХБП у беременных ретроспективной группы, беременности пациенток основной проспективной группы, в которую вошли именно последние беременности, протекали в заведомо более неблагоприятных условиях. Улучшение исходов беременности, подтвержденное статистическими расчетами, наблюдали вне зависимости от стадии ХБП. Пациентки с ХБП основной группы, особенно группы ХБП3, имели более высокую, чем в популяции, частоту ПЭ и более ранние сроки родоразрешения, но, несмотря на это, большинство матерей, получивших во время беременности гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный) и АА в виде дипиридамола и АСК, родили живых детей, выживших в постнатальном периоде. Важным представляется и то, что на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии их беременность не привела к существенному снижению функции почек, по крайней мере, в течение одного года наблюдения после родов.

Безусловно, к авторам данного исследования можно предъявить ряд замечаний, касающихся его нерандомизированности, относительно небольшого числа больных, неполной проспективности (беременности группы сравнения анализировали ретроспективно), отсутствия унифицированности в выборе АК и способу его введения (ряд пациенток получал нефракционированный гепарин подкожно, другие - в виде ингаляций, третьи - один из препаратов НМГ подкожно), но по этическим соображениям рандомизированность подобных исследований у столь тяжелого контингента больных вряд ли может быть признана целесообразной, с чем выражают согласие участники итальянской исследовательской группы по ведению беременности у пациенток с ХБП (Cabbidu G. et al., 2016). Можно также предположить, что на улучшение исходов беременности на фоне профилактики осложнений АК и АА влиял «эффект Центра», где сказались лучшая техническая оснащенность практических подразделений научно-исследовательского института, более тщательное наблюдение и возможность более полного обследования пациенток, ранней диагностики осложнений и их лечения, своевременное принятие решений о необходимости досрочного родоразрешения, наличие современной неонатологической службы и т.д. Тем не менее наиболее существенным отличием протокола ведения беременных с ХБП, применявшегося в ГБУЗ МО МОНИИАГ, было использование индивидуального алгоритма ведения с применением АК в течение всей беременности, начиная с ее ранних сроков, дипиридамола в сроках гестации до 13 и после 35 недель, а также АСК в сроках гестации 13-35 нед у пациенток с высоким риском присоединения ПЭ и ФПН, которые, как мы считаем, и позволили добиться высокой частоты благоприятных исходов беременности у женщин с неблагоприятным соматическим статусом и отягощенным акушерским анамнезом.

В результате исследования установлено, что выявленные у беременных с ХБП нарушения маточно-плацентарного кровотока могут быть отчасти нивелированы путем включения в комплексную терапию вазоактивных препаратов (АК и АА), что способствует улучшению исходов беременности ($p < 0,01$). При первой и второй стадиях ХБП их использование полностью нивелирует неблагоприятные исходы беременности, при третьей - способствует снижению доли суммарных потерь желанных беременностей во всех триместрах до 10,5% (без применения АК и АА суммарные потери составили соответственно 49,4%, 46,2%

и 56,0% у пациенток с ХБП1, ХБП2, ХБП3; $p < 0,01$). Таким образом, беременность у женщин с ХБП относится к категории высокого риска неблагоприятных акушерских и «нефрологических» исходов, однако может завершиться благополучно при условии планирования, целенаправленной прегравидарной подготовки, интенсивного мультидисциплинарного наблюдения, динамического скринингового обследования маркеров дисфункции почек и гестационных осложнений, а также их своевременной профилактики и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования показано, что беременность у пациенток с ХБП характеризуется повышенной в сравнении с общей популяцией частотой акушерских и перинатальных осложнений (АГ, ПЭ, анемия, преждевременные роды), необходимости в оперативном родоразрешении, потребности новорожденных в реанимационном лечении и переводе на второй этап выхаживания. Частота данных осложнений четко зависит от стадии ХБП, нарастая с ее увеличением, а также от исходной ПУ и уровня АД. Важно отметить, что среди пациенток с ХБП всех стадий, в том числе, с ХПН, у каждой пятой женщины нефрологическое заболевание было впервые диагностировано только во время беременности.

У беременных с ХБП выявлен комплекс изменений ФПС в основе которого лежат нарушения адаптации гомеостатических реакций во всех звеньях ФПС, характеризующиеся наличием эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, а именно повышением уровней ГЦ и триглицеридов сыворотки при сопоставлении с группой практически здоровых беременных. При этом данные параметры были достоверно выше у пациенток с тяжелой ХБП по сравнению с ее начальными стадиями, а также у пациенток с развившейся в последствии ПЭ по сравнению с беременными без данного осложнения.

В патогенезе одного из самых грозных акушерских осложнений — ПЭ — у больных с ХБП, как и в общей популяции, важнейшую роль играет дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов, характеризующийся коэффициентом $sFlt1/PLGF$. При динамическом контроле данного показателя было обнаружено, что его значения достоверно выше у женщин с развившейся впоследствии ПЭ и не зависят от стадии ХБП. Полученные результаты доказывают возможность эффективного использования коэффициента $sFlt1/PLGF$ для дифференциальной диагностики ПЭ, которая всегда сложна при заболеваниях почек, а также для прогнозирования данного осложнения у беременных с ХБП.

При беременности, протекающей на фоне ХБП, почти неизбежна патология ФПК: с каждой следующей стадией болезни уменьшаются масса плаценты и массо-ростовые показатели новорожденного, уже со второй стадии ХБП (первая отличается от группы сравнения лишь ухудшением васкуляризации ворсин хориона) статистически значимы патологические изменения сосудов базальной пластинки как проявление генерализованной эндотелиальной дисфункции у матери, в третьей стадии возникают проявления эндотелиальной дисфункции ворсин, т.е. у плода (облитерационная ангиопатия), а в четвертой стадии наблюдается преждевременное созревание и гиповаскуляризация ворсин, плацента не растет, просвет капилляров резко сужен. Тем не менее, имеется возможность компенсации данных изменений за счет ангиоматоза, поддержания внутриплацентарного кровотока, предотвращения тромбозов, инфарктов плаценты при использовании профилактической АК и АА терапии. В результате исследования обнаружено значимое снижение частоты неблагоприятных перинатальных исходов в группе беременных с ХБП, получавших в период гестации АА и АК, по сравнению с группой контроля.

В исследовании продемонстрированы повышение частоты и более тяжелое течение ане-

мии и ИМП при беременности на фоне ХБП, что делает коррекцию данных осложнений гестации крайне важной в достижении благоприятного исхода беременности. В изученной группе беременных обнаружены принципиальные клиничко-патогенетические особенности указанных осложнений — значимая роль дефицита Эпо и системного воспаления в развитии анемии, а также необычный спектр уропатогенов с высокой долей грамположительной флоры и полирезистентность возбудителей мочевой инфекции, оказывающей значимое негативное влияние на сроки родоразрешения и состояние новорожденных.

В результате исследования разработан и внедрен научно обоснованный алгоритм ведения беременных с ХБП, предполагающий интенсивное наблюдение, мониторинг контроля почечной функции и состояния ФПК, профилактическое применение АК и АА, строгую коррекцию АД, активное лечение анемии, частое мониторирование бактериурии и лечение ИМП, персонализированный подход к определению перинатальных рисков, оптимальных сроков родоразрешения. Показано, что применение данного алгоритма может существенно ($p < 0,05$) улучшить исходы беременности у женщин, страдающих ХБП, даже при наличии ХПН.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Беременность у пациенток с ХБП характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, формирование которых зависит от стадии болезни, наличия артериальной гипертензии и степени протеинурии ($p < 0,05$). Частота встречаемости хронической артериальной гипертензии при прогрессировании стадии ХБП увеличивается в 2,8 раза ($p < 0,05$), преждевременных родов — в 2,9 раза ($p < 0,05$), а необходимости искусственной вентиляции легких и других реанимационных пособий новорожденным — в 20 раз ($p < 0,001$). Перинатальная смертность при ХБП в целом составляет 10,0%, суммарная перинатальная и поздняя неонатальная смертность — 20,0% (возрастает в 13 раз при четвертой стадии в сравнении с первой: 15,3% против 200%). Благоприятное завершение беременности зависит от степени почечной дисфункции, снижаясь при прогрессировании стадии ХБП с 98% до 57% ($p < 0,001$).

2. Морфофункциональное состояние фетоплацентарной системы у пациенток изучаемой когорты зависит от нарастания степени тяжести заболевания и характеризуется прогрессирующим снижением перцентильной массы плаценты и массо-ростовых показателей новорожденного ($p < 0,05$). Это обусловлено хронической маточно-плацентарной ишемией, в основе которой лежат последствия развития дисфункции эндотелия в виде измененного кровотока, проявляющегося тромбозом, кровоизлияниями и некрозами в базальной децидуальной пластинке, формированием псевдоинфарктов и инфарктов плацентарного диска, облитерационной ангиопатией стволочных артерий с пролиферацией эндотелия и перекалибровкой плодового кровотока с магистрального на капиллярный. С прогрессированием стадии ХБП, начиная с первой, ухудшается васкуляризация ворсин хориона: количество капилляров снижается, площадь их сечения прогрессивно суживается (в 2 раза при первой стадии против 10-кратного сужения - при четвертой, $p < 0,01$).

3. У беременных с ХБП при сопоставлении с беременными группы сравнения достоверно выше уровни маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления: гомоцистеина, триглицеридов и фибриногена. Имеет место сильная обратная корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови в первом триместре и сроком родоразрешения ($r = -0,798$; $p < 0,001$).

4. Частота выявления протеинурии более одного грамма в сутки по мере прогрессирования болезни от первой до третьей стадии возрастает в 6,5 раз ($p < 0,05$) и является изолированным неблагоприятным фактором, позволяющим прогнозировать исход беременности. Частота преждевременных родов в сроках гестации менее 34 нед при суточной протеинурии до 1,0 г со-

ставляет 6,3%, возрастает в 2 раза при протеинурии в диапазоне 1,0—3,0 г/сут и почти в 5 раз - при протеинурии нефротического уровня. Частота потерь желанной беременности в сроках до 22 недель при суточной протеинурии свыше 3,0 г/сутки в 6 раз превышает аналогичный показатель у пациенток с суточной протеинурией не более 1,0 г/сутки ($p < 0,001$).

5. Прогноз возникновения преэклампсии может быть основан на оценке значения ангиогенного коэффициента sFlt1/PLGF, характеризующего баланс антиангиогенных и ангиогенных факторов. При его повышении более 20,705 во втором триместре беременности и более 65,055 в третьем триместре, независимо от стадии ХБП, имеет место абсолютный риск присоединения преэклампсии (соответственно $AUC=0,815$; 95% ДИ 0,680 – 0,950; $p < 0,0001$ и $AUC= 0,735$; 95% ДИ 0,582 – 0,897; $p=0,001$).

6. Преэклампсия при ХБП разных стадий осложняет течение беременности достоверно чаще, чем в популяции (30,0%; у жительниц Московской области - 2,3%, $p < 0,001$). Ее частота зависит от стадии хронической болезни почек (при первой стадии – 18,8%, при четвертой – 71,4% $p < 0,001$). При ХБП наблюдаются четыре клинических сценария проявления преэклампсии: присоединение артериальной гипертензии после 20 недель гестации *de novo*; усугубление хронической артериальной гипертензии; декомпенсация фето-плацентарной недостаточности у беременных с исходной хронической артериальной гипертензией; сочетание фето-плацентарной недостаточности и роста протеинурии на фоне исходной хронической артериальной гипертензии. Преэклампсия у 77,5% пациенток служит причиной досрочного родоразрешения по показаниям со стороны плода, у 71,4% - прерывания беременности по медицинским показаниям, у 75% - является причиной острого повреждения почек. Маркерами риска развития преэклампсии у беременных могут служить повышение гомоцистеина в первом триместре ($p < 0,05$) и триглицеридов - в третьем ($p < 0,05$).

7. Родоразрешение беременных с ХБП и присоединившейся ранней или поздней преэклампсией происходит достоверно раньше, чем у беременных данной когорты без преэклампсии: соответственно 32,0 [29,8; 33,0] и 37,5 [36,1; 38,4] нед против 38,7 [37,7; 39,7] недель ($p < 0,001$). Новорожденные от матерей с протеинурией более 1,0 г/сут в 1,7 раза чаще рождаются с нарушением массо-ростовых параметров и в 3 раза чаще нуждаются в реанимационных мероприятиях ($p < 0,001$). Наблюдается обратная зависимость между уровнем протеинурии накануне родов и сроком родоразрешения ($r = -0,544$, $p < 0,001$), а также между протеинурией и массой ($r = -0,568$, $p < 0,001$) и ростом новорожденного ($r = -0,568$, $p < 0,001$).

8. Анемия в изучаемой когорте беременных наблюдается достоверно чаще, чем у здоровых (81,8% против 36,8%, $p < 0,05$). Ее частота зависит от стадии заболевания (от первой к пятой стадии нарастает в 2,8 раза, $p < 0,001$). Ключевым моментом в патогенезе анемии на фоне ХБП является утрата физиологической обратной связи между концентрацией гемоглобина и выработкой эритропоэтина. При этом имеет место взаимосвязь между содержанием гемоглобина во всех триместрах беременности и сроками родоразрешения ($r=0,310$, $p=0,002$ для первого триместра; $r=0,209$, $p=0,004$ - для второго триместра; $r=0,226$, $p < 0,001$ - для третьего), а также между снижением гемоглобина во всех триместрах беременности и развитием гипотрофии у новорожденных ($r=0,322$, $p=0,002$ для первого триместра; $r = 0,27$, $p < 0,001$ - для второго, $r=0,953$, $p=0,018$ - для третьего).

9. Особенностью инфекций мочевых путей у беременных с ХБП следует считать высокую распространенность бактериурии (49,2%), с ее персистенцией у каждой третьей беременной ($p < 0,05$). Частота бактериурии зависит от стадии заболевания (22,7-57,5%, $p < 0,05$), характера нефрологического поражения (34,8% - при гломерулярной нефропатии, 58,3% - при тубулоинтерстициальной, 66,7% - при диабетической нефропатии, $p < 0,05$) и достоверно нарастает в

динамике беременности при любых нефрологических поражениях, $p < 0,05$. Типичными для женщин изучаемой когорты возбудителями инфекций мочевых путей являются *E.coli* (26,9%), а также *E. faecalis* и коагулазообразующие стафилококки (соответственно 22,6% и 20,9%), характеризующиеся почти тотальной антибиотикорезистентностью. Достоверное влияние на перинатальный исход (снижение массо-ростовых параметров новорожденных - 2550 г [2010; 2889] г против 3100 [2795; 3390] г; гестационный срок при рождении - 36,0 [34,6; 37,3] нед. против 38,3 [37,4; 39,6] недель, $p < 0,001$) оказывает рецидивирующее течение хронического пиелонефрита.

10. Выявленные у беременных с ХБП нарушения маточно-плацентарного кровотока могут быть отчасти нивелированы путем включения в комплексную терапию вазоактивных препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), что способствует ($p < 0,01$) улучшению исходов беременности. При первой и второй стадиях ХБП их использование способствует нивелированию неблагоприятных исходов беременности, при третьей— снижению доли суммарных потерь желанных беременностей во всех триместрах до 10,5% (в группе без применения антиагрегантов и антикоагулянтов - соответственно 49,4%, 46,2% и 56,0%, $p < 0,01$).

11. Алгоритм ведения беременных с ХБП должен быть основан на разработке индивидуальной программы диспансеризации и оценке степени перинатального риска с учетом таких персональных параметров, как значение пробы Реберга, креатинина сыворотки крови, гомоцистеина, триглицеридов, гемоглобина, ангиогенного коэффициента, показателя суточной протеинурии и артериального давления. Лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на нормализацию хронической артериальной гипертензии и предусматривать профилактическое использование низкомолекулярных гепаринов и антиагрегантов, своевременную коррекцию бактериурии, лечение анемии с использованием препаратов железа и эритропоэтинов. Внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику позволяет нивелировать материнскую смертность в изучаемой когорте, снизить частоту неблагоприятных исходов у пациенток с ХБП 1—3 стадий и перинатальную смертность до 10%.

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

1. При планировании беременности, оценке риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с ХБП необходимо учитывать стадию ХБП, наличие исходной артериальной гипертензии и уровень исходной протеинурии, а также акушерский анамнез.

2. В дифференциальной диагностике преэклампсии и обострения заболевания почек кроме динамики артериальной гипертензии и протеинурии в качестве дополнительного критерия следует использовать определение ангиогенного коэффициента $sFlt1/PLGF$. При значении коэффициента, соответствующему более 20 во II триместре беременности и 65 в третьем показана экстренная госпитализация в акушерский стационар для обследования и решения вопроса о сроке и методе родоразрешения.

3. У беременных с ХБП и снижением функции почек (ХБП2—5), имеющих артериальную гипертензию (при условии ее коррекции), протеинурию более 1 г/сутки, преэклампсию или перинатальные потери в анамнезе следует в течение всей беременности применять комбинированную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, которую целесообразно продолжить в течение 6 недель послеродового периода.

4. Большинство беременных с ХБП нуждаются в применении препаратов железа с ранних сроков беременности, часть пациенток в III триместре требует назначения эритропоэтинов, а в лечении анемии в послеродовом периоде практически у всех родильниц с ХБП необходимо сочетание парентеральных препаратов железа и эритропоэтинов.

5. Всем беременным с ХБП целесообразно проводить мониторинг бактериурии с частотой не менее 1 раз в 14 дней независимо от основного нефрологического заболевания, а также

лечение бактериурии антибактериальными препаратами, разрешенными у беременных.

Перспективы развития научного направления. Перспективным представляется создание регионального, а в дальнейшем — и объединенного, национального Регистра беременных с ХПН с продолжением наблюдения пациенток после родоразрешения и оценкой влияния гестации и особенностей осложнений беременности на темпы прогрессирования ХБП.

Учитывая огромное значение нарушений коагуляционных процессов в патогенезе осложнений беременности у пациенток с ХБП, важную информацию могли бы дать масштабные исследования системы гемостаза с применением различных методов ее оценки, включая глобальные.

Изучение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью определения экспрессии различных видов микро-РНК плацентой в разные сроки беременности, вероятно, позволило бы выделить новые маркеры ПЭ у беременных с ХБП, а также найти возможные мишени терапевтических воздействий.

Весьма полезным было бы изучение динамики экспрессии различных белков в ткани плаценты (в том числе плацента-ассоциированного белка 8 типа — PLAC8), а также свободной фетальной ДНК в крови у женщин с ХБП на фоне ПЭ и без ПЭ по сравнению со здоровыми беременными, что позволило бы понять особенности молекулярных механизмов развития ПЭ при ХБП.

Перспективными следует считать попытки создания прогностических моделей исходов беременностей для матери и для плода у женщин с ХБП, включающие как клинические, так и лабораторно-инструментальные показатели состояния материнского организма при планировании беременности и в ранние сроки гестации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Показатели центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда в процессе родов у пациенток с хроническим вторичным пиелонефритом / Бабаев В.А., Мазурская Н.М., Никольская И.Г., Тареева Т.Г. // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 2003. — № 3. — С. 15.
2. Никольская, И.Г. Пиелонефрит и беременность. Профилактика, принципы диспансерного наблюдения, лечение, родоразрешение / Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 2003. — Т. 3. — № 3. — С. 23.
3. Никольская, И.Г. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 2003. — Т. 3. — №2. — С. 34.
4. Никольская, И.Г. Акушерские и перинатальные аспекты хронического пиелонефрита в ранние сроки беременности / Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2003. — № 1. — С. 45.
5. Мазурская, Н.М. Особенности внутрипочечного кровотока у беременных с хроническим пиелонефритом по данным дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием и трехмерной доплерографии / Мазурская Н.М., Никольская И.Г., Тареева Т.Г. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 5. — С. 13.
6. Алгоритм ведения беременных женщин с инфекциями мочевыводящих путей / Логотова Л.С., Тареева Т.Г., Шугинин И.О. и др. // М.: «МАКС-Пресс». — 2006. — С. 30.
7. Современные представления о течении беременности, осложненной пиелонефритом.

том / Чернявская Л.В., Никольская И.Г., Новикова С.В., Микаелян А.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — Т. 9. — № 5. — С. 30-34.

8. Беременность у пациенток с хронической почечной недостаточностью: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии / Никольская И.Г., Новикова С.В., Будыкина Т.С. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12. — № 6. — С. 21-28.

9. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / Никольская И.Г., Новикова С.В., Барина И.В. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12. — № 5. — С. 21-30.

10. Мочекаменная болезнь и беременность / Никольская И.Г., Новикова С.В., Бирюкова Н.В. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — Т. 12. — № 1. — С. 82-86.

11. Экстрагенитальная патология и беременность / под редакцией Логутовой Л.С. — М.: Литтера, — 2012. — Глава V. — С. 333-449.

12. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. // Нефрология и диализ. — 2013. — Т. 15. — №2. — С. 124-134.

13. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — Т. 13. — № 3. — С. 60-70.

14. Хроническая болезнь почек и беременность / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. — М.: Издательский дом ООО «Буки Веди», 2018. — 200 с. 15.

15. Прокопенко, Е.И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. Часть I / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. // Врач. — 2013. — С. 9-12.

16. Прокопенко, Е.И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. Часть II / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. // Врач. — 2013. — С. 13-18.

17. Успешное завершение беременности у пациентки с терминальной почечной недостаточностью, более 10 лет находящейся на лечении программным гемодиализом (клиническое наблюдение и обзор литературы) / Беспалова А.В., Бондаренко Т.В., Никольская И.Г. и др. // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 16. — № 4. — С. 480-487.

18. Никольская, И.Г. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения соавторами / Никольская И.Г., Новикова С.В., Барина И.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — № 5. — С. 21.

19. Никольская, И.Г. беременность при терминальной стадии хронической почечной недостаточности и лечении гемодиализом / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14. — № 2. — С. 29-36.

20. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде / Никольская И.Г., Будыкина Т.С., Бочарова И.И. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14. — № 1. — С. 44-50.

21. Никольская, И.Г. Течение, исходы и принципы ведения беременности у пациенток с почечным трансплантатом / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — Т. 14. — № 5. — С. 93-100.

22. Никольская, И.Г. Беременность у пациенток с трансплантированной почкой / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 30. — С. 99-107.

23. Никольская, И.Г. Патогенез перинатальных осложнений у беременных с хронической болезнью почек / Никольская И.Г., Будыкина Т.С., Крупская М.С. // Патогенез. — 2014. —

Т. 12. — № 1. — С. 36-45.

24. Пичугина, И.С. Принципы диетотерапии у беременных с хронической болезнью почек / Пичугина И.С., Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г. // *Consilium Medicum*. — 2014. — Т. 16. — №6. — С. 15-21.

25. Повторная успешная беременность и необычное течение преэклампсии у пациентки с почечным аллотрансплантатом / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. // *Клиническая нефрология*. — 2014. — № 5. — С. 36-39.

26. Никольская, И.Г. Беременность у пациенток с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — № 45. — С. 18-27.

27. Инфекции мочевыводящих путей при беременности / Никольская И.Г., Ветчинникова О.Н., Синякова Л.А., Будыкина Т.С. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — № 35. — С. 34-48.

28. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и др. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — № 11. — С. 4-14.

29. Никольская, И.Г. Беременность у пациенток с хронической болезнью почек / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — № 35. — С. 50-65.

30. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. // *Нефрология и диализ*. — 2013. — Т. 15. — № 2. — С. 124-134.

31. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В. и др. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — Т. 13. — № 3. — С. 60-70.

32. Упрямова, Е.Ю. Хроническая почечная недостаточность и беременность: диагностика, родоразрешение и интенсивная терапия / Упрямова Е.Ю., Никольская И.Г. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2015. — Т. 60. — № 4. — С. 117.

33. Влияние гепарина и антиагрегантов на исход беременности у женщин с хронической почечной недостаточностью / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. // *Нефрология и диализ*. — 2015. — Т. 17. — № 2. — С. 185-192.

34. Улучшение исходов беременности при использовании гепарина и антиагрегантов у пациенток с хронической болезнью почек разных стадий / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2015. — Т. 15. — № 5. — С. 56-63.

35. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В. и др. // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — № 37. — С. 52-69.

36. Допплерометрическая оценка почечного кровотока при ренальной патологии: хронической болезни почек и преэклампсии / Марьянова Т.А., Чечнева М.А., Климова И.В. и др. // *Поликлиника*. — 2015. — № 6-1. — С. 36-39.

37. Прокопенко, Е.И. улучшение перинатальных исходов на фоне применения антиагрегантов и гепарина при хронической болезни почек разных стадий / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. // *Эффективная фармакотерапия*. — 2015. — № 25. — С. 4-13.

38. Остеопенический синдром у беременных с хронической болезнью почек: информационно-методическое письмо / Логутова Л.С., Зайдиева Я.З., Никольская И.Г. и др. — Москва: Типография ООО «Принт-2», 2015. — 14 с.

39. Анестезиологическая тактика родоразрешения беременных с хронической почечной недостаточностью / Упрямова Е.Ю., Никольская И.Г., Новикова С.В., Головин А.А. / III Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»: материалы конф. — С. 101-102.
40. Упрямова, Е.Ю. хроническая почечная недостаточность и беременность: диагностика, родоразрешение и интенсивная терапия / Упрямова Е.Ю., Никольская И.Г. // Анестезиология и реаниматология. — 2015. — Т. 60. — № 4. — С. 17.
41. К вопросу о родоразрешении беременных с хронической почечной недостаточностью / Новикова С.В., Упрямова Е.Ю., Никольская И.Г./ VII Всероссийский Образовательный-Конгресс «Анестезиология и реаниматология в акушерстве и гинекологии»: материалы конф. — С. 27-28.
42. Контроль антикоагулянтной терапии с помощью глобальных тестов гемостаза у беременных с хронической болезнью почек. / Сифкин М.И., Вуймо Т.А., Никольская И.Г., Крупская М.С. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. —2015. — № 1. — С. 12.
43. Роль и эффективность глобальных тестов оценки состояния системы гемостаза при антенатальной терапии беременных с хронической болезнью почек / Сидоркина М.С., Вуймо Т.А., Крупская М.С. и др. / Клиническая лабораторная диагностика. — 2015. — № 9. — С. 7.
44. Мониторинг антенатальной терапии у беременных на ранних стадиях хронической болезни почек. / Сидоркина М.С., Вуймо Т.А., Крупская М.С., Будыкина Т.С. и др. / Клиническая лабораторная диагностика. — 2015. — № 9. — С. 2-3.
45. Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента $sflt-1/plgf$ в прогнозировании и диагностике преэклампсии / Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Будыкина Т.С. // Нефрология и диализ. — 2016. — Т. 18. — № 4. — С. 440-451.
46. Ветчинникова, О.Н. беременность и хроническая болезнь почек: концепция рационального питания / Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С., Никольская И.Г. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16. — № 2. — С. 23-29.
47. Осложнения стентирования мочеточников при мочекаменной болезни и обструктивном пиелонефрите беременных / Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16. — № 3. — С. 52-59.
48. Тактика ведения беременности при обструктивном пиелонефрите / Никольская И.Г., Базаев В.В., Бычкова Н.В. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16. — №3. — С. 73-78.
49. Связь генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением метаболизма фолатов и риском тромбофилии с уровнем гомоцистеина у беременных с хронической болезнью почек / Жегулина И.О., Жегулина С.Г., Сидоркина М.И. и др. // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 3. — № 19. — С. 59-60.
50. Беременность пациентки с почечным тубулярным ацидозом (клиническое наблюдение): тактика ведения, родоразрешения и коррекция метаболических нарушений / Упрямова Е.Ю., Никольская И.Г., Прокопенко Е.И. и др. // Клиническая нефрология. — 2016. — № 1. — С. 43-48.
51. Беременность при обструктивном пиелонефрите / Никольская И.Г., Базаев В.В., Бычкова Н.В. и др. // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 31. — С. 38-43.
52. Эффективность применения бемипарина у беременных с хронической болезнью почек разных стадий / Будыкина Т.С., Сидоркина М.И., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. // Эф-

фективная фармакотерапия. — 2016. — № 31. — С. 4-11.

53. Ветчинникова, О.Н. Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие / Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. — Москва: Издательство ООО «Компания БОРГЕС». — 52 с.

54. Патент № 2623057 от 23.06.2016 г. «Способ диагностики преэклампсии у беременных с хронической болезнью почек

55. Патент на изобретение № 2623064 от 19.07.2016 г. «Способ профилактики фетоплацентарной недостаточности у беременных с хронической болезнью почек».

56. Осложнения беременности у пациентки с врожденной аномалией мочевыделительной системы: рефлюксирующим мегауретером и рецидивом пузырно-мочеточникового рефлюкса / Никольская И.Г., Базаев В.В., Прокопенко Е.И. и др. // *Анналы хирургии*. — 2017. — Т. 22. — №5. — С. 293-303.

57. Многомерный математический метод классификации пациентов / Барина И.В., Котов Ю.Б., Никольская И.Г., Семенова Т.А. // *Вестник Национального исследовательского ядерного университета МИФИ*. — 2017. — Т. 6. — № 2. — С. 183-190.

58. Анемия у беременных женщин с хронической болезнью почек / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В. и др. // *Нефрология и диализ*. — 2018. — Т.20. — №2. — С.189-201.

59. Ветчинникова, О.Н. Мочевая инфекция у беременных с хронической болезнью почек: клиника, диагностика, современные подходы к лечению и профилактике, перинатальные исходы (лекция) / Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г. // *Нефрология и диализ*. — 2018. — Т.20. — №2. — С 135-149.

60. Ветчинникова, О.Н. Особенности костного обмена у беременных с хронической болезнью почек / Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Иванова М.Ю. // *Нефрология и диализ*. — 2018. — Т.20. — №2. — С 202-211.60.

61. Хроническая болезнь почек и беременность / Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. Монография. — М.: Издательский дом ООО «Буки Веди», 2018. — 200 с.61.

62. Nikolskaya, I. G. Perinatal complications in deliveries from mothers with pyelonephritis / Nikolskaya I. G. // *European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. — Supplement XIV. European Congress of Obstetrics and Gynecology. — Granada, 1999. — P. 79.

63. Prokopenko, E. Angiogenic and antiangiogenic factors during pregnancy with or without preeclampsia in women with chronic kidney disease / Elena Prokopenko, Irina Nikolskaya, Andrey Vatazin // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2017. — Vol. 32. — P. 211–212.

64. Nikolskaya, I. Mineral and bone metabolism indicators in the blood of pregnancy women with chronic kidney disease / Irina Nikolskaya, Olga Vetchinnikova, Aleksei Sulkarnaev // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2017. — Vol. 32. — P. 487.

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК:
ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

Никольская Ирина Георгиевна (Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме создания патогенетически обоснованного алгоритма профилактики, выявления и коррекции гестационных осложнений у беременных с хронической болезнью почек (ХБП), частота которых четко зависит от стадии ХБП, нарастая с ее прогрессированием, а также от исходной протеинурии и артериального давления. Персонализированный подход к определению перинатальных рисков и оптимальных сроков родоразрешения, основанный на интенсивном наблюдении, мониторинге почечных функций и состояния фетоплацентарного комплекса, профилактическом применении антикоагулянтов и антиагрегантов у беременных с почечной недостаточностью (ХБП3-5), хронической артериальной гипертензией и исходной высокой суточной протеинурией позволяет нивелировать материнскую смертность, снизить частоту неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ХБП1-3 стадий и перинатальную смертность до 10%.

**PREGNANCY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE:
GESTATIONAL COMPLICATIONS AND PERINATAL MORTALITY**

Nikolskaya Irina Georgievna (Russia)

Dissertation research is devoted to the problem of creating pathogenetically proved algorithm for the prevention, detection and correction of gestational complications in pregnant women with chronic kidney disease (CKD), the frequency of which clearly depends on the stage of CKD and increases with its progression, as well as on the initial proteinuria and blood pressure. Personalized approach to the determination of perinatal risks and optimal timing of delivery, based on intensive control, monitoring of renal function and the state of the placental complex, the prophylactic use of anti-coagulants and antiaggregants in pregnant women with renal insufficiency (CKD3-5), chronic arterial hypertension and initial high daily proteinuria, allows to decrease the maternal mortality, reduce the frequency of adverse pregnancy in patients with CKD1-3 stages and perinatal mortality up to 10%.