

Плацента-ассоциированные осложнения у женщин с хронической болезнью почек: распространенность и состояние материнской системы гемостаза

Е.В. Шестеро¹, О.Н. Ветчинникова¹, И.Г. Никольская²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) Минздрава Московской области, 129110, Москва, Щепкина ул., 61/2, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Минздрава Московской области, 101000, Москва, Покровка ул., 22а, стр.1, Российская Федерация

Для цитирования: Шестеро Е.В., Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г. Плацента-ассоциированные осложнения у женщин с хронической болезнью почек: распространенность и состояние материнской системы гемостаза. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):281-294. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-281-294

Placenta-associated complications in women with chronic kidney disease: prevalence and status of the maternal hemostasis system

E.V. Shestero¹, O.N. Vetchinnikova¹, I.G. Nikol'skaya²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute ("MONIKI"), 61/2, Schepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

² V.I. Krasnopol'sky Moscow Regional Research Institute of obstetrics and gynecology, 22a, Pokrovka st., bld 1, Moscow, 101000, Russian Federation

For citation: Shestero E.V., Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G. Placenta-associated complications in women with chronic kidney disease: prevalence and status of the maternal hemostasis system. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):281-294. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-281-294

Резюме

Введение. Риск развития плацента-ассоциированных осложнений у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) велик, однако механизмы их развития исследованы недостаточно.

Цель. У беременных с ХБП оценить распространенность плацента-ассоциированных осложнений и характерные для них особенности функционирования материнской системы гемостаза.

Пациенты и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 150 пациенток с ХБП С1-С3 во втором триместре беременности: ХБП С1 – 58, ХБП С2 – 45, ХБП С3 – 47. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO по расчетной скорости клубочковой фильтрации у женщин с известной догестационной сывороточной концентрацией креатинина и по клиренсу эндогенного креатинина на момент включения в исследование при отсутствии таковой. При сроке беременности 28-39,5 недель у 74 пациенток развились плацента-ассоциированные осложнения: у 55 – преэклампсия (ПЭ) в сочетании с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и у 19 – ПЭ с ФПН и острым повреждением почек (ОПП). Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Продолжительность наблюдения

Адрес для переписки: Шестеро Елена Владимировна
e-mail: shestero.doc@mail.ru

Corresponding author: Elena V. Shestero
e-mail: shestero.doc@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

составила 13-27 недель (до родоразрешения). Исследование и анализ материнской системы гемостаза проведен в третьем триместре (28-37 недель), у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями – при появлении клинической симптоматики.

Результаты. Частота плацента-ассоциированных осложнений у женщин с ХБП С1-С3 составила 50,7%, у женщин без ХБП – 0, (ОР 10,195% ДИ 1,5; 68,9); при ХБП С1-С2 – 34,9% при ХБП С3 – 80,9% (ОР 2,395% ДИ 1,7; 3,1). Частота плацента-ассоциированных осложнений была одинаковой при гломерулярной и негломерулярной патологии. Пациентки с плацента-ассоциированными осложнениями демонстрировали нарастание количества тромбоцитов в сочетании с тромбоцитом, увеличение сывороточных концентраций гомоцистеина, фибриногена и Д-димера, а также укорочение активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с условно здоровыми женщинами с физиологическим течением беременности и пациентками с ХБП и неосложненным течением беременности. Развитие ОПП сопровождалось тенденцией к снижению количества тромбоцитов крови и сывороточных концентраций гомоцистеина и Д-димера. Установлена обратная корреляционная зависимость сывороточной концентрации креатинина с количеством тромбоцитов ($p=0,046$), тромбоцитом ($p=0,007$), средним объемом тромбоцита ($p=0,001$), прямая – с агрегацией тромбоцитов с индуктором ристомидином ($p=0,043$) и содержанием фибриногена ($p=0,048$); суточная протеинурия в прямой корреляционной связи с уровнем фибриногена ($p=0,005$) и Д-димера ($p=0,007$).

Заключение. Пациентки с ХБП представляют группу высокого риска развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, протекающих со сложными нарушениями в материнской системе гемостаза и формированием состояния гиперкоагуляции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, беременность, плацента-ассоциированные осложнения, гемостаз

Abstract

Introduction. Women with chronic kidney disease (CKD) are at high risk of developing placenta-associated complications.

Aim. To investigate the prevalence of placenta-associated complications and characterize maternal hemostasis in pregnant women with CKD.

Patients and methods. This prospective observational study included 150 women with CKD stages G1-G3 in the second trimester of pregnancy: CKD G1 – 58, CKD G2 – 45, CKD G3 – 47 patients. The CKD stage was determined according to KDIGO criteria for estimated glomerular filtration rate (eGFR) in women with known before pregnancy serum creatinine and endogenous creatinine clearance at study entry. Between 28 and 39.5 weeks of gestation, 55 patients developed preeclampsia combined with fetoplacental insufficiency, and 19 had preeclampsia with fetoplacental insufficiency and acute kidney injury (AKI). A comparison group included 20 healthy women with uncomplicated pregnancies. Observation lasted 13-27 weeks before delivery, and maternal. The study and analysis of the maternal hemostasis parameters were analyzed in the third trimester.

Results. The overall frequency of placenta-associated complications in pregnant women with CKD G1-G3 was 50.7%, compared to 0% in women without CKD (HR 10.195% CI 1.5; 68.9). Among CKD stages, the complication rates were 34.9% in G1-G2, and 80.9 % in G3 (HR 2.3, 95% CI 1.7; 3.1), similar across glomerular and non-glomerular pathologies. Women with placenta-associated complications showed increased in platelet counts with thrombocrit, elevated homocysteine, fibrinogen, and D-dimer levels, and decreased activated partial thromboplastin time compared with healthy women with uncomplicated pregnancies. The addition of AKI was associated with a trend toward lower platelet counts and serum homocysteine and D-dimer levels. Serum creatinine negatively correlated with platelet count ($p=0.046$), thrombocyte ($p=0.007$), and mean platelet volume ($p=0.001$), and positively correlated with fibrin level ($p=0.048$). Daily proteinuria correlated directly with fibrinogen ($p=0.005$) and D-dimer ($p=0.007$) the levels.

Conclusion. Pregnant women with CKD are at high risk for developing placenta-associated complications and exhibit complex maternal hemostasis disturbances, leading of a hypercoagulable state.

Key words: chronic kidney disease, pregnancy, placenta-associated complications, hemostasis

Введение

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди беременных в развитых странах достигает 3% и имеет тенденцию к дальнейшему росту вследствие наступления беременности в более позд-

нем возрасте и присутствия ассоциированных с ХБП заболеваний – сахарного диабета, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, а также вследствие использования вспомогательных репродуктивных технологий [1-4]. Наличие ХБП у женщины увеличивает риск развития осложненного течения

беременности, которое является ведущей причиной материнской и перинатальной смертности. К наиболее серьезным осложнениям беременности относятся плацента-ассоциированные осложнения – преэклампсия (ПЭ), эклампсия и фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Женщины с ХБП находятся в «замкнутом круге»: с одной стороны, почечная патология предрасполагает к возникновению плацента-ассоциированных осложнений, с другой – перенесенная ПЭ/эклампсия при любом сроке беременности способствует развитию/прогрессированию ХБП с исходом в терминальную почечную недостаточность [5-11].

Механизмы, по которым ХБП приводит к увеличению частоты плацента-ассоциированных осложнений беременности, изучены недостаточно. В последние годы внимание специалистов направлено в сторону исследования функционального состояния материнской системы гемостаза как при ХБП, так и при плацента-ассоциированных осложнениях беременности. Исследования свидетельствуют, что для ХБП характерен протромботический потенциал, который проявляется в различных звеньях системы гемостаза: установлено повышение функциональной активности тромбоцитов, снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки, угнетение фибринолиза [12, 13]. Предполагается, что протромботическое состояние имеет многофакторное происхождение. Оно тесно связано с накоплением в крови уремических токсинов – мочевины, гомоцистеина и др., развитием системного воспаления в результате нарушенной мочевой экскреции провоспалительных веществ, продуктов вторичного гликозилирования, а также в результате снижения защитных механизмов против окислительного стресса [13-15]. Определенный вклад в изменение системы гемостаза вносит сопутствующая ХБП анемия, вероятнее всего, за счет снижения взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосуда [13, 16]. Эритроциты считаются динамическими регуляторами механизмов свертывания крови, оказывая влияние на уровень оксида азота, высвобождение аденозиндифосфата (АДФ) и тромбосана А₂, экзovesикуляцию мембран и прямого взаимодействия с тромбоцитами [14].

Развитие ПЭ, подобно ХБП, сопровождается смещением равновесия в системе гемостаза в сторону формирования протромботического состояния, проявляющегося активацией тромбопоэза, укорочением активированного частичного тромбопластинового и тромбинового времени, увеличением уровня Д-димера в крови [17-19].

Учитывая общность патогенетических механизмов нарушения гемостаза, лежащих в основе прогрессирования ХБП и развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, комплексная оценка материнской системы гемостаза у женщин с сочетанием обеих патологий представляется перспективной для клинической практики.

Цель настоящего исследования: оценить встречаемость плацента-ассоциированных осложнений у беременных с ХБП и характерные для них особенности функционирования материнской системы гемостаза.

Пациенты и методы Характеристика беременных

В проспективное когортное исследование включены 150 беременных с ХБП (возраст 18-41 год, в среднем 29 ± 4) и сроком беременности 14-22 недели, медиана 17 (15; 20), наблюдавшиеся в клинико-диагностическом центре Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского и в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского. Критерии включения: 1. наличие документально подтвержденных клинических и лабораторных признаков ХБП; 2. наличие прогрессирующей беременности сроком от 14 до 22 недель (второй триместр); 3. подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения/исключения: 1. отсутствие документально подтвержденных клинических и лабораторных признаков ХБП; 2. наличие лабораторно-подтвержденного диагноза наследственной и приобретенной тромбофилии; 3. наличие экстраренальной патологии (заболевания сердца, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, костно-суставной системы); 4. многоплодная беременность; 5. использование вспомогательных репродуктивных технологий при зачатии; 6. срок беременности менее 14 и более 22 недель; 7. отказ от участия в исследовании.

Длительность ХБП колебалась от 1 года до 3-х лет, у 11 женщин почечная патология была впервые выявлена при обращении по поводу протекающей беременности. ХБП С1 диагностирована у 58 (38,7%), ХБП С2 – у 45 (30%) и ХБП С3 – у 47 (31,3%) женщин. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с критериями Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO) [20] по расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF), определяемой по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), у женщин с известной сывороточной концентрацией креатинина до наступления беременности (139 пациенток) и по клиренсу эндогенного креатинина при включении пациентки в исследование в случае отсутствия информации о догестационной сывороточной концентрации креатинина (у 11 пациенток).

В структуре нозологических диагнозов у пациенток преобладали хронический гломерулонефрит – 56 (37,3%) с гистологическим подтверждением у 18 и врожденные аномалии развития мочевыделительной системы – 47 (31,3%); другие заболева-

ния почек встречались реже: волчаночный нефрит (6,7%), мочекаменная болезнь (9,3%), поликистозная болезнь почек (6%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (3,3%), диабетическая болезнь почек (5,3%), ишемическая нефропатия (0,8%). У пациенток с волчаночным нефритом проведен скрининг на наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела IgG и IgM изотипов, волчаночный антикоагулянт, антитела к В2-гликопротеину I IgG и IgM изотипов), который не выявил их наличия. Одна пациентка с установленным диагнозом ишемическая нефропатия ранее оперирована по поводу синдрома «аорто-мезентериального пинцета».

Согласно анамнезу и медицинской документации до наступления беременности наиболее частыми клиническими проявлениями ХБП были артериальная гипертензия (42,7% пациенток) и мочевого синдром (49,3% пациенток), реже – нефритический (32% пациенток) и еще реже нефротический синдромы (18,7% пациенток).

На момент включения в исследование регистрировались повышение артериального давления ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) у 50 (33,3%), отечный синдром у 28 (18,7%), изменение в осадке мочи у 24 (16%), протеинурия ($\geq 0,3$ г/сут.) у 48 (32%) беременных. Сывороточная концентрация креатинина колебалась от 30 до 156 мкмоль/л, медиана составила 72 (62; 99), сывороточная концентрация мочевины – от 1,6 до 14,8 ммоль/л, медиана – 3,6 (2,8; 5,1), суточная протеинурия – от 0,02 до 2,5 г/л, медиана – 0,4 (0,2; 1,0), СКФ – от 40 до 142 мл/мин, медиана – 97 (67; 114).

У 74 женщин в третьем триместре беременности развилась ПЭ: ранняя (на сроках 28-33 недели) – у 20 (27%) и своевременная (на сроках 34,5-39 недель) – у 54 (73%). Критериями для установления диагноза ПЭ служили:

- клиническая симптоматика (появление или прогрессирование артериальной гипертензии с необходимостью назначения или усиления антигипертензивной терапии, впервые возникшие или нарастающие протеинурия и отечный синдром);
- результаты определения специфических маркеров (антиангиогенного фактора fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и проангиогенного плацентарного фактора роста (PlGF) и их соотношения (sFlt-1/PlGF); при sFlt-1/PlGF >38 на сроке беременности 24-36 недель диагноз ПЭ считался установленным).

Развитие ПЭ у всех женщин сопровождалось присоединением вторичной ФПН, документированной по результатам ультразвукового исследования плода и ультразвуковой доплерографии маточных сосудов: 1-й степени – у 34, 2-й степени – у 40 беременных. У 19 пациенток диагностировано острое повреждение почек (ОПП): ОПП 1 ст. (18 беремен-

ных) и ОПП 2 ст. (1 беременная). В течение всего периода наблюдения выполнялись динамический контроль диуреза, определение уровня креатинина, мочевины крови и СКФ по клиренсу эндогенного креатинина. Все пациентки имели неолитурический вариант ОПП, его констатация основывалась на следующих критериях:

- нарастание сывороточной концентрации креатинина равное или более 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или
- увеличение креатинина равное или более, чем в 1,5 раза от исходного, произошедшее в течение 7 суток.

Стадия ОПП определялась согласно градации KDIGO (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) с учетом степени нарастания креатинина крови: в 1,5-1,9 раз выше исходного за семь суток или на 26,5 мкмоль/л и более за 48 часов – стадия I; в 2-2,9 раза от базального уровня за семь суток – стадия II [21].

Всем беременным проводилась оценка риска тромботических осложнений с использованием шкалы «Аntenатальная и постнатальная оценка факторов риска и тактика ведения беременности», принятые в акушерской практике. Данная шкала включает следующие факторы риска, оцениваемые в баллах: нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа с нефропатией, возраст >35 лет, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, ПЭ в настоящую беременность. В антенатальном периоде при сумме баллов ≥ 4 проведение тромбопрофилактики возможно с первого триместра, при сумме баллов 3 возможно с 28 недели [22-23].

По результатам анализа данной шкалы были выбраны следующие алгоритмы профилактики развития ПЭ:

- беременным (61 пациентка) с низким риском тромботических осложнений (1-2 балла) проводилась монотерапия ацетилсалициловой кислотой;
- беременным (15 пациенток) с умеренными рисками тромботических осложнений (3 балла), ранее не получавших антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, назначена монотерапия низкомолекулярным гепарином с 28 недели.
- беременным (74 пациентки) с высоким риском тромботических осложнений (>3 баллов) дополнительно к проводимой терапии ацетилсалициловой кислотой назначалась профилактическая доза низкомолекулярного гепарина, начиная со второго триместра [22-25].

Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин в возрасте 20-39 лет (в среднем 28 ± 5) с физиологическим течением беременности. На момент включения в исследование (второй триместр) сывороточная концентрация креатинина находилась в диапазоне 48-77 мкмоль/л, медиана 61 (58; 69); СКФ – 115-130 мл/мин, медиана 115 (105; 120); мо-

чевина 1,8-3,9, медиана 2,65 (2; 2,8); суточная протеинурия 0,02-0,3, медиана 0,17 (0,15; 0,22).

Наблюдение за беременными основной группы и группы сравнения продолжалось 13-27 недель, медиана 21 (17; 23) (до родоразрешения).

Методы исследования

Динамическое обследование во втором и третьем триместрах выполнено всем беременным основной группы и группы сравнения. В настоящем исследовании представлен анализ результатов обследования в третьем триместре: на сроках беременности 28-37 недель, у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями при появлении клинической симптоматики.

Исследование материнской системы гемостаза включало оценку состояния тромбоцитарного, сосудистого и плазменного звеньев гемостаза с использованием венозной крови. Состояние тромбоцитарного гемостаза оценивалось на основании:

- определения количества тромбоцитов, величины тромбокрита, среднего объема тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов по объему;
- функциональная активность тромбоцитов определялась в реакции агрегации с индукторами адезиндифосфат (АДФ), коллагеном, ристомидином на лазерном анализаторе АЛАТ-2 «Биола»;

Состояние сосудистого гемостаза оценивали по косвенному параметру – сывороточной концентрации гомоцистеина, который при избыточном накоплении в крови оказывает повреждающее действие на клетки эндотелия.

Исследование состояния плазменного звена гемостаза проведено с использованием анализатора ACL-TOPCTS и включало определение следующих параметров: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, фибриноген, D-димер, а также международное нормализованное отношение (МНО – расчетный показатель, равный отношению протромбинового времени пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы; используется для повышения информативности диагностики свертываемости крови).

Традиционные биохимические показатели крови и мочи (мочевина, креатинин, белок) определяли по общепринятым методикам на многоканальном автоматическом анализаторе.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнена в программе "Statistica 10". Вид распределения признака определялся по средствам построения гистограммы распределения и оценки симметричности распределения признаков, имеющих только положительное значение. Вид распределения признака в генеральной совокупности был установлен

по выборке. Описание параметров, отвечающих нормальному распределению, осуществлялось посредством отражения среднего значения и среднего квадратического отклонения ($M \pm SD$). Описание параметров, имеющих отличное от нормального распределения, проводилось с использованием: медианы – значение, справа и слева от которого на оси значений признака располагаются равные количества значений признака данной выборки. Меры рассеяния отражены по средствам интерквартильного размаха – значения 25-го и 75-го процентилей [$Me (Q25-Q75)$]. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел (n) и долей (%). При нормальном и альтернативном от нормального виде распределения для статистической оценки применялись непараметрические методы статистического анализа. Для сопоставления двух групп по нескольким количественным признакам, которые не являются нормально распределенными использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 -квадрат. Связь двух количественных признаков или количественного и качественного порядкового признака анализировалась с применением непараметрического метода Спирмена. Проводилась оценка меры линейной связи между количественными или количественным и качественным порядковым признаком (R). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использован параметр относительного риска (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Результаты расценивались как статистически значимые при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

Беременные с ХБП, включенные в исследование, были разделены на группы: первую составили 76 (50,7%) пациенток с неосложненным течением беременности, вторую – 74 (49,3%) с плацента-ассоциированными осложнениями: 55 (74,3%) – с изолированно протекавшими ПЭ и ФПН и 19 (25,7%) – с ПЭ, ФПН и ОПП.

До наступления беременности пациентки, развившие плацента-ассоциированные осложнения, имели более тяжелое течение ХБП, по сравнению с теми, у кого эти осложнения не были диагностированы: у них чаще регистрировались артериальная гипертензия, нефритический и нефротический синдромы и реже мочевого синдром. Анализ функции почек в третьем триместре показал, что в группе беременных с плацента-ассоциированными осложнениями она была значимо хуже, чем в группе беременных без осложнений – половина беременных, развивших плацента-ассоциированных осложнений, имели ХБП С3. Максимальные изменения со стороны функции почек зарегистрированы у беременных с тяжелым течением плацента-ассоциирован-

Таблица 1 | Table 1

Клинико-лабораторная характеристика беременных с плацента-ассоциированными осложнениями и неосложненным течением беременности
Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with placenta-associated complications and uncomplicated pregnancy

Параметр	Беременные с ХБП С1-С3 (n=150)			
	Без осложнений (n=76)	С плацента-ассоциированными осложнениями		
		Все (n=74)	ПЭ+ФПН (n=55)	ПЭ+ФПН+ОПП (n=19)
Характеристика ХБП в догестационном периоде, n (%)				
Артериальная гипертензия	16 (21,1)	48 (64,9)*	37 (67,3)	11 (57,9)
Мочевой синдром	52 (68,4)	21 (28,4)*	19 (34,5)	3 (15,7)
Нефритический синдром	16 (21,1)	32 (44,6)*	21 (38,2)	11 (57,9)
Нефротический синдром	8 (10,5)	20 (27,0)*	15 (27,3)	5 (26,4)
Стадии ХБП (на момент включения в исследование), n (%)				
ХБП 1 ст.	39 (51,3)	19 (25,7)*	18 (32,7)	1 (5,3)**
ХБП 2 ст.	28 (36,8)	17 (23,0)*	15 (27,3)	2 (10,5)
ХБП 3 ст.	9 (11,9)	38 (51,3)*	22 (40,0)	16 (84,2)**
Функция почек (третий триместр), [Me (Q1-Q3)]				
СКФ, мл/мин	97 (81;116)	63 (41;89)*	75 (51; 101)	49 (37; 66)**
Креатинин, мкмоль/л	72 (62; 83)	103 (77; 148)*	89 (69; 124)	127 (98; 159)**
Мочевина, ммоль/л	3,3 (2,6; 4,1)	5,2 (3,8;7,6)*	4,5 (3,5; 6,5)	6,8 (4,6; 10,4)**
Суточная протеинурия, г	0,2 (0,1; 0,5)	1,1 (0,3;4,0)*	0,6 (0,2; 4,3)	1,4 (0,5; 3,0)
Срок беременности (родов), нед. [Me (Q1-Q3)]	38 (37;39)	37 (33;38)*	37 (34; 38)	35 (32; 37)**

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI);
* – различия статистически значимы между группами без и с плацента-ассоциированными осложнениями; ** – различия статистически значимы между группами ПЭ+ФПН и ПЭ+ФПН+ОПП
* – statistical significances of differences between groups without and with placenta-associated complications; ** – statistical significances of differences between groups PE+FPI and PE+FPI+AKI

ных осложнений (ПЭ+ФПН+ОПП) – практически все они были с ХБП С3. Беременных с плацента-ассоциированными осложнениями также имели меньший срок беременности, особенно пациентки с ПЭ+ФПН+ОПП (табл. 1).
Частота плацента-ассоциированных осложнений была сопоставимой у пациенток с ХБП С1-С2 и существенно возрастала у женщин с ХБП С3 ($p<0,001$) (рис. 1). Частота изолированно протекавших ПЭ и ФПН оказалась практически одинаковой у всех

женщин, в то время как развитие ОПП преобладало у женщин с ХБП С3 ($p<0,001$).
При анализе встречаемости плацента-ассоциированных осложнений у беременных, включенных в исследование, установлена высокая вероятность их развития у женщин, страдающих ХБП, и особенно у пациенток с ХБП С3. В последнем случае регистрировался максимально высокий риск развития тяжелого течения плацента-ассоциированных осложнений – ПЭ+ФПН+ОПП (табл. 2).

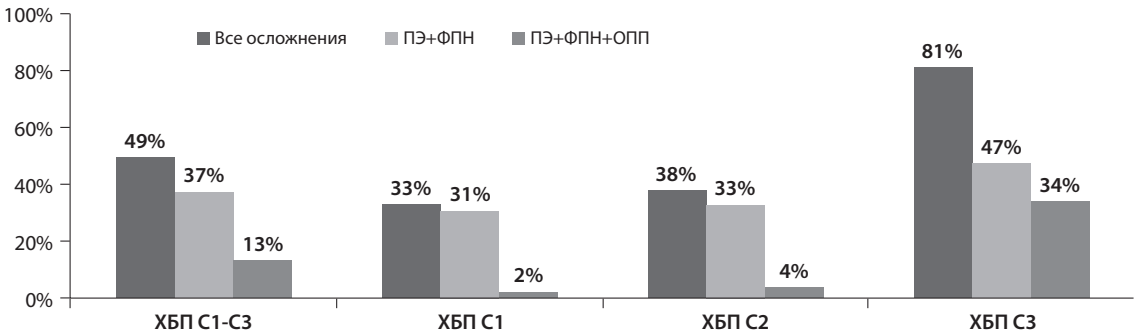


Рис. 1. Частота плацента-ассоциированных осложнений у женщин с ХБП С1-С3
Fig. 1. Frequency of placenta-associated complications in women with CKD G1-G3

Таблица 2 | Table 2

Относительный риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности у пациенток с ХБП

Relative risk of placenta-associated pregnancy complications in patients with CKD

Влияние ХБП на развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности				
Осложнения беременности	Беременные без ХБП (n=20)	Беременные с ХБП С1-С3 (n=150)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Плацента-ассоциированные осложнения, n (%)	0	76 (50,7%)	10,1 [1,5; 68,9]	<0,01
Влияние тяжести ХБП на развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности				
Осложнения беременности	Беременные ХБП С1-С2 (n=103)	Беременные с ХБП С3 (n=47)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Плацента-ассоциированные осложнения, n (%)	36 (34,9%)	38 (80,9%)	2,3 [1,7; 3,1]	p<0,05
Плацента-ассоциированные осложнения без ОПП, n (%)	33 (60%)	22 (40%)	1,5 [0,9; 2,1]	p>0,05
Плацента-ассоциированные осложнения + ОПП, n (%)	3 (2,9%)	16 (34,0%)	11,7 [3,6; 38,2]	p<0,01

Примечание. ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI); ДИ – доверительный интервал

Таблица 3 | Table 3

Состояние системы гемостаза у беременных с ХБП С1-С2 и плацента-ассоциированными осложнениями

The state of the hemostasis system in pregnant women with CKD G1-G2 and placenta-associated complications

Параметр	Беременные без ХБП (n=20)	Беременные с ХБП С1-С2 (n=103)			p ₁	p ₂
		Без осложнений (n=67)	С ПЭ+ФПН (n=33)	С ПЭ+ФПН+ОПП (n=3)		
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	181 (148,5; 209)	204 (176; 278)	234 (203; 280)	211; 240; 134	0,00001	0,01
Тромбоцит	0,11 (0,09; 0,12)	0,13 (0,11; 0,15)	0,13 (0,10; 0,17)	0,08; 0,14; 0,13	0,0016	0,94
Средний объем тромбоцита, fl	6,1 (5,1; 7,5)	5,9 (5,3; 6,9)	5,9 (5,0; 6,9)	4,5; 4,6; 5,5	0,76	0,81
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	17,6 (17,4; 18,1)	17,8 (17,4; 18,1)	17,6 (17,1; 18,0)	18,5; 17,0; 17,6	0,72	0,03
Агрегация тромбоцитов с индуктором:						
– аденозиндифосфатом, %	58 (56; 62)	58 (54; 61)	58 (54; 63)	58; 59; 57	0,36	0,65
– коллагеном, %	55 (56; 62)	54 (49; 58)	56 (49; 58)	55; 49; 22	0,3	0,53
– ристомидин, %	52 (51; 55)	52 (50; 57)	53 (49; 57)	54; 50; 34	0,9	0,86
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,3 (7,1; 8,0)	7,3 (5,9; 9,5)	8,1 (6,1; 10,7)	7,4; 3,8; 11,6	0,94	0,43
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек.	28,5 (27,5; 30,5)	29,0 (26,6; 31,6)	28,4 (26,2; 31,3)	29,4; 23,9; 27,4	0,59	0,44
Протромбин, %	103,6 (92,5; 112,8)	98,6 (89,7; 105,4)	99,8 (93,7; 108,7)	113,8; 99,4; 100,2	0,08	0,03
Фибриноген, г/л	4,3 (3,6; 4,7)	4,4 (3,7; 5,1)	4,4 (4,0; 5,0)	4,5; 4,5; 5,0	0,38	0,66
Д-димер, нг/мл	760 (543; 1140)	686 (434; 1181)	690 (530; 1055)	1000; 912; 1200	0,79	0,58
Международное нормализованное отношение, ед.	1,0 (0,96; 1,01)	1,0 (0,95; 1,04)	0,96 (0,92; 1,02)	0,87; 0,96; 0,97	0,59	0,01

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI)

p₁ – различия между параметрами у беременных без ХБП и у беременных с ХБП С1-С2 без осложнений; p₂ – различия между параметрами у беременных с ХБП С1-С2 без осложнений и беременных с ХБП С1-С2 и ПЭ+ФПН

p₁ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women without CKD and in pregnant women with CKD G1-G2 and without complications; p₂ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G1-G2 and without complications and in pregnant women with CKD G1-G2 and PE+FPI

Мы сопоставили встречаемость плацента-ассоциированных осложнений с и без ОПП у беременных с гломерулопатиями (хронический гломерулонефрит, волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия, ишемическая нефропатия) и негломерулярной патологией (аномалия развития мочевы-

водящих путей, поликистоз почек, мочекаменная болезнь, хронический интерстициальный нефрит) (рис. 2). Оба осложнения, независимо от характера почечного заболевания, одинаково часто встречались у беременных с ХБП в каждой группе (p>0,05).

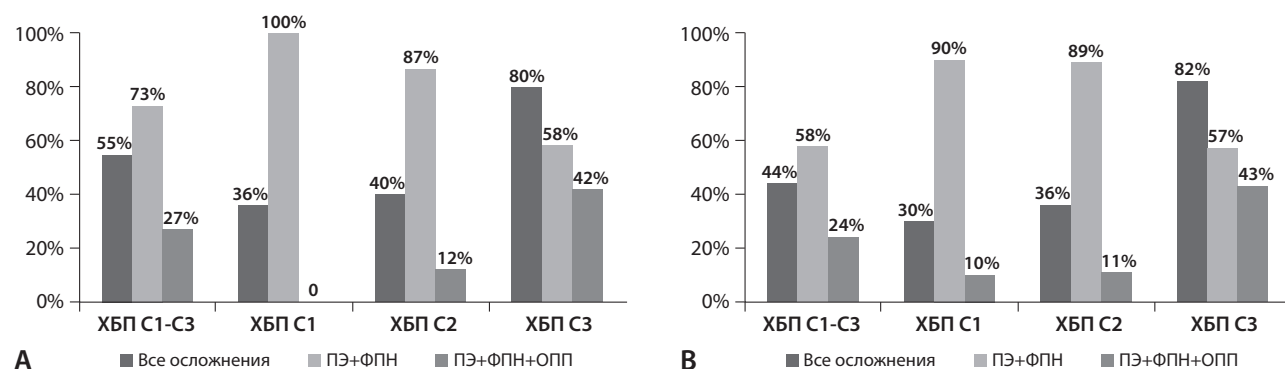


Рис. 2. Частота плацента-ассоциированных осложнений у беременных с гломерулярной (А) и негломерулярной (В) почечной патологией

Fig. 2. Frequency of placenta-associated complications in women with glomerular (A) and non-glomerular (B) renal pathology

Показатели материнской системы гемостаза у пациенток с ХБП С1-С3 и осложненным течением беременности представлены в таблицах 3 и 4. Учитывая сопоставимую частоту изолированно проте-

кающих плацента-ассоциированных осложнений и плацента-ассоциированных осложнений в сочетании с ОПП у беременных с ХБП С1-С2, мы объединили их в одну группу.

Таблица 4 | Table 4

Состояние системы гемостаза у беременных с ХБП С3 и плацента-ассоциированными осложнениями

The state of the hemostasis system in pregnant women with CKD G3 and placenta-associated complications

Параметр	Беременные без ХБП (n=20)	Беременные с ХБП С3 (n=47)			p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
		Без осложнений (n=9)	С ПЭ+ФПН (n=22)	С ПЭ+ФПН+ОПП (n=16)				
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	181 (148,5; 209)	193 (175; 221)	227 (198; 260)	218 (187; 289)	0,11	0,01	0,11	0,75
Тромбоцитрит	0,11 (0,09; 0,12)	0,12 (0,105; 0,13)	0,12 (0,09; 0,15)	0,13 (0,12; 0,14)	0,12	0,94	0,12	0,75
Средний объем тромбоцита, фл	6,1 (5,1; 7,5)	6,0 (5,3; 6,6)	5,6 (4,8; 6,1)	5,5 (4,4; 7,1)	0,74	0,81	0,59	0,1
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	17,6 (17,4; 18,1)	17,8 (17,4; 18,2)	17,3 (17,1; 18,1)	17,5 (17; 18,1)	0,33	0,02	0,24	0,82
Агрегация тромбоцитов с индуктором:								
– аденозиндифосфатом, %	58 (56; 62)	55 (28; 62)	52 (47; 58)	60 (53; 61)	0,11	0,65	0,53	0,17
– коллагеном, %	55 (56; 62)	50 (41; 55)	54 (46; 56)	57 (53; 65)	0,02	0,53	0,13	0,31
– ристомидин, %	52 (51; 55)	56 (49; 63)	53 (49; 55)	56 (51; 60)	0,51	0,86	1,0	0,18
Гомоцистеин, мкмоль/л*	7,3 (7,1; 8,0)	8,4 (7,9; 13,7)	10,8 (8,2; 12,9)	6,7 (5,8; 7,8)	0,07	0,04	0,61	0,003
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек.*	28,5 (27,5; 30,5)	29,6 (27,8; 32,1)	28,2 (26,7; 31,4)	28,1 (26,8; 30,7)	0,23	0,44	0,03	0,9
Протромбин, %	103,6 (92,5; 112,8)	98,6 (98,7; 117,2)	100,2 (92,8; 107,2)	101,9 (82,6; 113,8)	0,40	0,03	0,78	1,0
Фибриноген, г/л	4,3 (3,65; 4,68)	5,7 (5,4; 6,2)	4,7 (4,2; 5,9)	4,7 (4,3; 5,2)	0,001	0,66	0,04	0,8
Д-димер, нг/мл*	760 (543; 1140)	1552 (880; 2569)	3506 (2794; 4709)	1300 (1220; 1410)	0,26	0,58	0,77	0,004
Международное нормализованное отношение, ед.	0,1 (0,96; 1,01)	1,0 (0,95; 1,03)	0,98 (0,93; 1,01)	0,96 (0,89; 1,0)	0,45	0,01	0,17	0,12

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI)

p₁ – различия между параметрами у беременных без ХБП и беременных с ХБП С3 без осложнений; p₂ – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 без осложнений и у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН; p₃ – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 без осложнений и у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН+ОПП; p₄ – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН и у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН+ОПП;

p₁ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women without CKD and in pregnant women with CKD G3 and without complications; p₂ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G3 and without complications and in pregnant women with CKD G3 and PE+FPI; p₃ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G3 and without complications and in pregnant women with CKD G3 and PE+FPI+AKI; p₄ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G3 and PE+FPI and in pregnant women with CKD G3 and PE+FPI+AKI

* нормативные значения показателей в III триместре: агрегация тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом 60-90%; агрегация тромбоцитов с индуктором коллагеном 50-80%; агрегация тромбоцитов с индуктором ристомидином 50-80%; Д-димер <644 нг/мл; активированное частичное тромбопластиновое время 28-38 сек.; гомоцистеин 6,0-12,5 мкмоль/л.

У женщин с ХБП регистрировались отдельные отклонения в системе гемостаза как в группе без осложнений, так и в группе с плацента-ассоциированными осложнениями. Большинство параметров материнской системы гемостаза у женщин с ХБП С1-С2 и неосложненным течением беременности были такими же, как и у беременных без ХБП. Исключение составили количество тромбоцитов, уровень которых нарастал без изменения их функциональной активности. Развитие плацента-ассоциированных осложнений приводило к дальнейшему нарастанию количества тромбоцитов и противоположному сдвигу со стороны протромбина и международного нормализованного отношения (МНО) – увеличению первого и снижению второго. Регистрировалась четкая тенденция к нарастанию уровня гомоцистеина без достижения статистической значимости показателей. Женщины, развившие ОПП, демонстрировали различные отклонения в системе гемостаза: у двух отмечено снижение количества тромбоцитов и их среднего объема, а также увеличение концентрации Д-димера.

Нарушения в системе гемостаза у пациенток с ХБП С3 были выражены в большей степени, хотя многие параметры не достигли статистической значимости. В группе беременных без осложнений, также как и в аналогичной группе женщин с ХБП С1-С2, регистрировалось увеличение количества тромбоцитов без изменения их агрегационной активности. Определялось удвоение сывороточного уровня Д-димера и некоторое увеличение сывороточной концентрации гомоцистеина. У женщин с осложненным ПЭ и ФПН течением беременности наблюдалось дальнейшее нарастание количества тромбоцитов без изменения их функциональной активности. В плазменном звене гемостаза определялось некоторое увеличение протромбина и снижение МНО, а также удвоение по отношению к беременным без осложнений сывороточной кон-

центрации Д-димера. Сывороточная концентрация гомоцистеина составила 148% по отношению к беременным без ХБП и 129% по отношению к пациенткам с ХБП и неосложненным течением беременности. В группе беременных с ПЭ, ФПН и ОПП регистрировалась тенденция к снижению количества тромбоцитов крови, а также сывороточных уровней Д-димера и гомоцистеина. В целом, нарушения в материнской системе гемостаза у наблюдаемых нами пациенток были не столь выражены, не все параметры достигали статистической значимости вследствие и малого числа наблюдений, и проведения антикоагулянтно-агрегационной терапии, и развития ОПП преимущественно 1 ст.

Анализ влияния антикоагулянтной и антиагрегантной терапии на исходы беременности у пациенток с ХБП С1-3 показал, что пациентки с неосложненным течением беременности получали монотерапию ацетилсалициловой кислотой или комбинированную терапию с антикоагулянтом, начиная со II триместра (96%). В группе женщин, имевших осложненное течение беременности, такую терапию получали только 84%.

Функция почек у женщин с ХБП С1-С2 и плацента-ассоциированными осложнениями не претерпела изменений, в то время как у женщин с ХБП С3 была значимо хуже (табл. 5).

Регистрировался более низкий, но не достигавший статистической значимости, уровень креатинина крови у пациенток с ХБП С3, развивших плацента-ассоциированные осложнения и ОПП, чем у беременных с изолированным течением этих осложнений. Полученный результат обусловлен, скорее всего, состоянием гемодилюции, что подтверждалось наличием у них более низкого показателя гематокрита: 26% (22; 28), против 28% (25; 32), $p=0,048$.

Корреляционный анализ параметров материнской системы гемостаза с сывороточной концен-

Таблица 5 | Table 5

Функциональное состояние почек у беременных с ХБП С1-С3 и плацента-ассоциированными осложнениями

Renal functional state in pregnant women with CKD G1-G3 and placenta-associated complications

	Беременные с ХБП С1-С2 (n=103)			Беременные с ХБП С3 (n=47)			p_1	p_2	p_3
	Без осложнений (n=67)	С ПЭ+ФПН (n=33)	p_1	Без осложнений (n=9)	С ПЭ+ФПН (n=22)	С ПЭ+ФПН+ОПП (n=16)			
Креатинин, мкмоль/л	71 (60; 77)	72 (62; 85)	0,08	113 (107; 120)	142 (114; 165)	129 (111; 171)	0,001	0,51	<0,001
Мочевина, ммоль/л	3,2 (2,5; 3,8)	3,9 (3,1; 4,5)	<0,001	6,6 (4,5; 7,6)	7,2 (5,7; 8,6)	8,1 (5,3; 11)	0,21	1,0	<0,001
Суточная протеинурия, г	0,2 (0,1; 1,3)	0,3 (0,1; 1,3)	0,07	0,4 (0,2; 1,5)	3,1 (1,5; 6,2)	1,6 (0,5; 3,4)	0,001	0,04	<0,001

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI);

p_1 – различия между параметрами у беременных с ХБП С1-С2 и ХБП С3 без осложнений и беременных с ПЭ+ФПН; p_2 – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 с ПЭ+ФПН и беременными с ПЭ+ФПН+ОПП; p_3 – различия между параметрами у беременных с ХБП С1-С2 и ПЭ+ФПН и ХБП С3 и ПЭ+ФПН

p_1 – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G1-G2 and CKD G3 without complications and pregnant women with PE+FPI; p_2 – statistical significances of differences of pregnant women with CKD G3 and PE+FPI and pregnant women with PE+FPI+AKI; p_3 – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G1-G2 and PE+FPI and CKD G3 and PE+FPI

Таблица 6 | Table 6

Корреляция параметров гемостаза с функцией почек у беременных с плацента-ассоциированными осложнениями в третьем триместре

Correlation of hemostasis parameters with renal function in pregnant women with placenta-associated complications in the third trimester

Параметр	Креатинин		Суточная протеинурия	
	R	p	R	p
Количество тромбоцитов	-0,141	0,046	0,134	0,135
Тромбоцит	-0,212	0,007	0,024	0,809
Средний объем тромбоцита	-0,258	0,001	-0,028	0,779
Ширина распределения тромбоцитов по объему	-0,03	0,662	0,018	0,857
Агрегация тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфат	-0,017	0,890	-0,008	0,959
Агрегация тромбоцитов с индуктором коллагеном	0,118	0,332	0,191	0,208
Агрегация тромбоцитов с индуктором ристомиином	0,262	0,043	0,137	0,448
Активированное частичное тромбопластиновое время	-0,002	0,974	-0,062	0,527
Протромбин	0,058	0,422	0,069	0,469
Международное нормализованное отношение	0,025	0,771	-0,030	0,786
Фибриноген	0,152	0,048	0,285	0,005
Д-димер	0,244	0,194	0,586	0,007
Гомоцистеин	0,141	0,243	0,171	0,259

трацией креатинина и суточной протеинурией у беременных с плацента-ассоциированными осложнениями в третьем триместре выявил наличие следующих взаимосвязей (табл. 6). Количество тромбоцитов, тромбоцит и средний объем тромбоцита имели обратную зависимость с уровнем креатинина крови; агрегация тромбоцитов с индуктором ристомиином и содержание фибриногена – прямую зависимость. Суточная протеинурия была напрямую связана с уровнем фибриногена и Д-димера.

Обсуждение

В 2008 г. Vikse B.E. и соавт. [26] сообщили о наличии связи между ПЭ и ХБП, установив высокий относительный риск последующего развития терминальной почечной недостаточности у женщин, перенесших ПЭ. Опубликованные позже систематические обзоры и мета-анализы подтвердили существование такой связи [27, 28]. Представленные данные созвучны имеющимся – женщины с ХБП составляют группу высокого риска осложненного течения беременности. До половины таких женщин переносят ПЭ, протекающую чаще в сочетании с ФПН, реже с ОПП [5, 6, 8]. В нашем исследовании относительный риск развития плацента-ассоциированных осложнений при наличии заболевания почек возрастал в 10 раз по сравнению с женщинами без почечной патологии. Подобные результаты получены и другими исследователями [29]. Прогрессирование ХБП связано с повышением риска осложненного течения беременности – наибольшую угрозу имеют беременные с СКФ менее 60 мл/мин. В наблюдаемой группе беременных определялась четкая зависимость развития плацента-ассоциированных осложнений от функции

почек – у трети пациенток с ХБП С1-С2 и у 81% – с ХБП С3.

Существование связи между этиологией ХБП и предрасположенностью к плацента-ассоциированным осложнениям беременности обсуждается. Согласно нашему исследованию, подобная зависимость отсутствовала – частота плацента-ассоциированных осложнений была сопоставимой при гломерулярной и негломерулярной патологии. Такие же результаты опубликовали и другие авторы [4, 6, 30]. Наряду с этим, представлены и противоположные данные – более высокая частота плацента-ассоциированных осложнений диагностирована у женщин с врожденными аномалиями развития мочевыводящих путей, ишемической нефропатией, а также при всё чаще встречающемся сочетании ХБП и артериальной гипертензии [4, 7, 31].

В исследованиях последних лет обсуждаются изменения в материнской системе гемостаза в качестве вероятной причины высокого риска развития ПЭ у беременных с ХБП. Известно, что и физиологическое течение беременности и ХБП характеризуются формированием состояния гиперкоагуляции. Полученные нами данные подтверждают сказанное. У беременных с ХБП С1-С3 в сравнении с беременными без ХБП регистрировались те или иные изменения со стороны всех звеньев материнской системы гемостаза, отражающие состояние гиперкоагуляции крови: активация тромбоцитарного звена гемостаза, нарастание уровня гомоцистеина, принимающего участие в возникновении эндотелиальной дисфункции, увеличение сывороточной концентрации фибриногена. Эти отклонения в большей степени наблюдались у пациенток с ХБП С3, что в некоторой степени может объяснить у них высокую склонность к развитию плацента-ассоциированных осложнений.

Можно предполагать, что совокупный протромботический потенциал у беременных с ХБП принимает участие в развитии ишемии и гипоксии плаценты с последующим высвобождением различных плацентарных факторов; последние, попадая в материнский кровоток, способствуют системной воспалительной реакции и системной эндотелиальной дисфункции [18]. Наличие хронической маточно-плацентарной ишемии, тяжесть которой нарастала при прогрессировании ХБП, получило подтверждение при морфологическом исследовании плацент у родивших женщин с ХБП С1-С4 [32]. Авторы показали, что по мере прогрессирования ХБП регистрируется стойкая тенденция к уменьшению количества капилляров до нескольких единиц в ворсине, а также сужение их просвета до полного отсутствия в некоторых ворсинах; площадь суммарного сечения капилляров в ворсинах плаценты у пациенток с ХБП по сравнению с практически здоровыми женщинами была в несколько раз меньше.

Нарушения в материнской системе гемостаза у женщин с ХБП, характеризующиеся состоянием гиперкоагуляции, не только предрасполагают к развитию ПЭ, но и усугубляются на фоне её течения. Установлено, что ПЭ сопровождается дальнейшей активацией тромбоцитарного звена, усилением эндотелиальной дисфункции, нарастанием гиперфибриногенемии и уровнем Д-димера, укорочением АЧТВ, что регистрировалось в настоящем исследовании и в исследованиях других авторов [17, 18]. Ассоциативная связь параметров системы гемостаза с функцией почек при развитии плацента-ассоциированных осложнений подтверждалась результатами корреляционного анализа.

Развитие тяжелой ПЭ часто сопровождается присоединением ОПП, существенно ухудшающим исход беременности и родов. В последние десятилетия регистрируется увеличение частоты данного осложнения вследствие различных причин, в том числе пролонгирования беременности у женщин с ХБП. Так, в США показатель частоты ОПП составил 0,04% в 2006 г. и 0,12% в 2015 г. [33]. В нашем наблюдении у 26% пациенток с ХБП регистрировалось тяжелое течение ПЭ с развитием ОПП. Очень близкий показатель (20%) установлен и в исследовании Козловской Н.А. и соавт. [6]. Прослеживалась четкая зависимость развития ОПП от стадии ХБП: его частота была на порядок выше у пациенток с ХБП С3 – 84,2%, против 5,3% и 10,5% у пациенток с ХБП С1 и ХБП С2 соответственно.

Нельзя исключить наличие связи между развитием ОПП и прогрессированием нарушений в материнской системе гемостаза на фоне ПЭ, хотя полученные в ходе исследования результаты оказались не очень убедительными; у наших пациенток регистрировалась фрагментарная гемокоагуляционная сдвиги – тенденция к снижению тромбоцитов, повышению фибриногена и укорочению

активированного частичного тромбопластинового времени.

Подходы к диагностике ПЭ в клинических рекомендациях Российской Федерации (РФ) и Международном сообществе по изучению гипертензивных расстройств (ISSHP) [22, 34] разнятся: в РФ для постановки диагноза ПЭ обязательным остается наличие протеинурии, тогда как в рекомендациях ISSHP этого не требуется, поскольку по данным исследований, протеинурия выявляется не более чем в 75% случаев, подтверждая нарастающую частоту атипичных форм ПЭ [35]. Следует отметить, что в последнем пересмотре рекомендаций РФ по ПЭ и гипертензивным расстройствам беременности упоминается, что при наличии симптомов тяжелой ПЭ (тяжелая АГ в сочетании с признаками органного поражения (тромбоцитопения, церебральная, почечная или печеночная патология) "выраженная ПУ" необязательна для постановки данного диагноза [22], что также нашло отражение в нашем исследовании у пациенток, развивших плацента-ассоциированные осложнения с присоединением ОПП. Диагностика "наложенной" ПЭ является важной задачей для акушерской нефрологии особенно у пациенток, имеющих исходную ХБП в сочетании с артериальной гипертензией и протеинурией, поскольку общий клинический фенотип прогрессирования нефрологического заболевания в виде гипертензии, протеинурии, нарушения почечной функции, усложняет диагностику присоединившейся ПЭ у женщин с ХБП. Дополнительными признаками, свидетельствующими в пользу ПЭ, в нашем исследовании считались ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и прогрессивный рост биохимического маркера преэклампсии – ангиогенного коэффициента sFlt1/PlGF.

В последние годы также получены интересные данные в отношении тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с тяжелым течением ПЭ. Установлено, что развитие данного осложнения сопровождается тромбоцитопенией вследствие существенного уменьшения продолжительности жизни клеток и одновременной склонностью к увеличению размеров тромбоцитов [36, 37]. Повышенная агрегация и адгезия форменных элементов к измененному сосудистому эндотелию и сдвиги в плазменном гемостазе обуславливают нарушение внутрисосудистого гемостаза с образованием тромбоцитарно-фибриновых микротромбов и формированием тромботической микроангиопатии почек [19].

Обращает внимание, что нарушения в материнской системе гемостаза у наблюдаемых пациенток регистрировались на фоне проведения профилактического антиагрегантного и антикоагулянтного лечения. Допустимо, что при отсутствии такового эти нарушения были бы еще более выраженными. Другой момент – несмотря на антиагрегантную и ан-

тикоагулянтную профилактику развития плацента-ассоциированных осложнений, у половины пациенток с ХБП они были диагностированы. Полученный результат свидетельствует, во-первых, о сложном генезе плацента-ассоциированных осложнений, в котором принимают участие и другие механизмы, помимо состояния гиперкоагуляции крови, во-вторых, возможно, о недостаточном объеме проводимой антиагрегантной и антикоагулянтной профилактики. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят получить новую информацию, которая может быть использована для оптимизации схемы антиагрегантной и антикоагулянтной профилактики развития плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с ХБП.

Женщины с ХБП имеют не только высокую предрасположенность к осложненному течению беременности. Доказано, что перенесенные плацента-ассоциированные осложнения, независимо от первичного почечного заболевания, приводят к серьезным прогностическим последствиям в отношении функции почек. Так, данные систематического обзора и мета-анализа, оценивающие влияние осложнений беременности на функцию почек, показали, что относительный риск терминальной ХБП возрастает в 4,9 раза у женщин, перенесших ПЭ, и – в 3,6 раза у женщин с гестационной артериальной гипертензией [7, 31]. Недавно опубликованное ретроспективное исследование подтвердило существование тесной связи между перенесенной ПЭ и долгосрочной функцией почек или развитием терминальной почечной недостаточности у женщин с ХБП [38]. Авторы наблюдали группу беременных с ХБП и ПЭ и группу беременных с ХБП без ПЭ (по 103 пациентки в каждой группе) в течение от одного года до 14 лет. У пациенток с ХБП и развившейся ПЭ при сравнении с пациентками ХБП и неосложненным течением беременности отмечено значимое уменьшение СКФ и более быстрый темп снижения данного показателя, зарегистрированные в первый месяц после родов или до конца наблюдения: СКФ снизилась на 17,4% против 10,1%, соответственно. Очень вероятно, что расстройства гемостаза

в период осложненного течения беременности у пациенток с ХБП не в полной мере компенсируются в послеродовом периоде и играют определенную роль в прогрессировании ХБП.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются: (а) выполнение исследования на базе одного центра в условиях реальной клинической практики; (б) включение в исследование лимитированного числа женщин с ХБП, особенно со сниженной функцией почек.

Заключение

Женщины с ХБП имеют высокий риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, в 10 раз превышающий таковой у женщин без почечной патологии. Частота этих осложнений оказалась сопоставимой при гломерулярной и негломерулярной патологии, но возрастала при снижении функции почек, составляя 34,9% при ХБП С1-С2, против 80,9% при ХБП С3 (ОР 2,395% ДИ 1,7; 3,1).

Определенная роль в генезе плацента-ассоциированных осложнений принадлежит индуцируемому как самой беременностью, так и ХБП сдвигам в материнской системе гемостаза, выражающимся в формировании состояния гиперкоагуляции. Характерны активация тромбоцитарного звена гемостаза, отклонения в сосудистом звене гемостаза, обусловленные накоплением гомоцистеина, а также в плазменном звене гемостаза за счет увеличения концентрации фибриногена и уровня Д-димера. У 26% беременных с ХБП, в основном с ХБП С3 и плацента-ассоциированными осложнениями, развивалась ОПП, вероятно, обусловленная тяжелым течением этих осложнений и прогрессированием нарушений в материнской системе гемостаза. Применение ацетилсалициловой кислоты в монотерапии или с профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина со второго триместра беременности позволяет улучшить исходы беременности у пациенток с ХБП С1-3.

Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол №9 от 27.05.2021 г.

The study was approved by the local independent ethical committee in Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), protocol №9 of 05/27/2021.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ШЕВ – сбор, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание исходного текста рукописи. ВОИ – разработка концепции и дизайна научной работы, научная консультация, написание и окончательное редактирование текста рукописи. НИГ – руководство/координация исследования, консультирование по отдельным вопросам в рамках исследования, редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

SEV – data collection, analysis and interpretation, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing of the manuscript text. VON – development of the concept and design of scientific work, scientific consultation, writing and editing of the manuscript text. NIG – guiding/coordinating the study, advising on individual issues within the study, editing the text of the manuscript.

Информация об авторах:

Елена Владимировна Шестеро – врач-нефролог клинко-диагностического центра ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: shestero.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

Ольга Николаевна Ветчинникова – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Ирина Георгиевна Никольская – д-р мед. наук, ученый секретарь, акушер-гинеколог ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского. E-mail: nikolskaya.55@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>

Author's information:

Elena Shestero, e-mail: shestero.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

Olga Vetchinnikova, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Irina Nikol'skaya, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>

Список литературы

1. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R. *et al.* Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J. Clin. Med.* 2018;7(11):415. DOI: 10.3390/jcm7110415.
2. Webster P., Lightstone L., McKay D.B. *et al.* Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney International.* 2017;91(5):1047-1056. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.045.
3. Bello A.K., Levin A., Lunnay M. *et al.* Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross-sectional survey. *BMJ.* 2019; 367:l5873. DOI: 10.1136/bmj.l5873.
4. Al Khalaf S., Bodunde E., Maher G.M. *et al.* Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226:656-670. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.037.
5. Демьянова К.А., Козловская Н.А., Захарова Е.В. и соавт. Беременность при ХБП 4 стадии: серия наблюдений специализированного нефрологического центра. *Нефрология и диализ.* 2023; 25(2):284-293. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2284-293.
- Demjanova K.A., Kozlovskaya N.L., Zakharova E.V. *et al.* Pregnancy in chronic kidney disease stage 4: a case series from a referral center. *Nephrology and Dialysis.* 2023;25(2):284-293. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2-284-293.
6. Козловская Н.А., Алексеева М.В., Апресян С.В. и соавт. Особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ.* 2024; 26(3):319-333. DOI: 10.28996/2618-9801-2024-3-319-333.
- Kozlovskaya N.L., Alekseeva M.V., Апресян С.В. *et al.* Features of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis.* 2024;26(3):319-333. DOI: 10.28996/2618-9801-2024-3-319-333.
7. Barrett P.M., McCarthy F.P., Evans M. *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003255.
8. Khashan A. S., Evans M., Kublickas M. *et al.* Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *PLOS Medicine* 2019;16(7):e1002875. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002875.
9. Wiles K., Chappell L. C., Lightstone L. *et al.* Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1371-1380. DOI: 10.2215/CJN.15121219.
10. Moghaddas S.H., Zununi V.S., Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2019;109:408-416. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.
11. Kattab A. *Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect.* *Curr Hypertens Rep* 2020;22(11):91. DOI: 10.1007/s11906-020-01099-1.
12. Jain N., Corken A.L., Kumar A. *et al.* Role of Platelets in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1551-1558. DOI: 10.1681/ASN.2020121806.
13. Abdelmaguid A., Roberts L.N., Tugores L. *et al.* Evaluation of novel coagulation and platelet function assays in patients with chronic kidney disease. *J Thromb Haemost* 2022; 20:845-856. DOI: 10.1111/jth.15653.
14. Baaten C.C.F.M.J., Sternkopf M., Henning T. *et al.* Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1583-1589. DOI: 10.1681/ASN.2020101440.
15. Cohen E., Margalit I., Shochat T. *et al.* The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort. *J Nephrol* 2019;32:783-789. DOI: 10.1007/s40620-019-00618-x.
16. Lutz J., Jurk K. Platelets in Advanced Chronic Kidney Disease: Two Sides of the Coin. *Semin Thromb Hemost*

2020;46:342-356. DOI: 10.1055/s-0040-1708841.

17. *Łisowska M., Pietrucha T., Sakowicz A.* Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(8):71. DOI: 10.1007/s11906-018-0869-8.

18. *Zeng L., Liao C.* Multivariate logistic regression analysis of preeclampsia in patients with pregnancy induced hypertension and the risk predictive value of monitoring platelet, coagulation function and thyroid hormone in pregnant women. *Am J Transl Res* 2022; 14:6805-6813.

19. *Lokki A.I., Heikkinen-Eloranta J.* Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Human Immunol* 2021; 82:371-378. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.03.006.

20. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

21. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2(Suppl 1):1-138

22. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023: клинические рекомендации. Доступно по ссылке: http://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21O10O16MZ.pdf. Дата обращения: октябрь 2024.

Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodax i poslerodovom periode – 2021-2022-2023: klinicheskie rekomendacii. Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21O10O16MZ.pdf. Accessed October 2024. (In Russian)

23. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия – 2022-2023-2024: клинические рекомендации. Доступно по ссылке: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22O22MZ.pdf. Дата обращения: октябрь 2024.

Venozny'e oslozhneniya vo vremya beremennosti i poslerodovom periode. Akusherskaya tromboemboliya – 2022-2023-2024: klinicheskie rekomendacii. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22O22MZ.pdf. Accessed October 2024. (In Russian)

24. *Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K.H.* Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(3):287-293. e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.

25. *Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3

26. *Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. et al.* Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease *N Engl J Med.* 2008;359(8):800-809. DOI: 10.1056/NEJMoa0706790.

27. *Covella B., Vinturache A.E., Cabiddu G. et al.* A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int* 2019;96(3):711-727. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.033.

28. *Barrett P.M., McCarthy F.P., Kublickiene K. et al.* Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020;3:e1920964. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.20964.

29. *Reynolds M.L., Herrera C.A.* Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27(6):461-468. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.04.003.

30. *Attini R., Kooij I., Monterisino B. et al.* Reflux nephropathy and the risk of preeclampsia and of other adverse pregnancy-related outcomes: a systematic review and meta-analysis of case series and reports in the new millennium. *J Nephrol.* 2018;31(6):833-846. DOI: 10.1007/s40620-018-0515-1.

31. *Wiles K., Webster P., Seed P.T. et al.* The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2008-2017. DOI: 10.1093/ndt/gfaa247.

32. *Баранова И.В., Никольская И.Г., Котов Ю.Б. и соавт.* Плацента при хронической болезни почек у беременных. *Акушерство и гинекология* 2020;1:169-177. DOI: 10.18556/aig.2020.1.169-177.

Baranova I.V., Nikol'skaya I.G., Kotor Yu.B. i soavt. Placenta pri xronicheskoy bolezni pochek u beremenny'x. *Akusherstvo i ginekologiya* 2020;1:169-177. DOI: 10.18556/aig.2020.1.169-177.

33. *Taber-Hight E., Shab S.* Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27: 455-460. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.06.002.

34. *Brown M.A., Laura M.A., Louise K.C., et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension.* 2018;13:291-310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004

35. *Homer C.S., Brown M.A., Mangos G. et al.* Non-proteinuric preeclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J. Hypertens.* 2008;26(2):295-302. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f1a953

36. *Scully M., Neave L.* Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2023; 7: 100084. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100084

37. *Sachan R., Patel M.L., Vandana et al.* Role of platelet count and mean platelet volume and red cell distribution width in the prediction of preeclampsia in early pregnancy. *J Family Med Prim Care* 2021;10(2). 838-843. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1528_20.

38. *Li Z., Chen S., Tan Y., Lv J., Zhao M., Qian C., He Y.* The effect of preeclampsia on long-term kidney function among pregnant women with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2024. DOI: 10.1093/ndt/gfae172

Дата получения статьи: 25.11.2024

Дата принятия к печати: 11.07.2025

Submitted: 25.11.2024

Accepted: 11.07.2025