

Особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек

Н.Л. Козловская^{1,2}, М.В. Алексеева¹, С.В. Апресян^{1,2}, К.А. Демьянова^{1,2}, А.О. Луговой², Ю.В. Коротчаева^{2,3}, А.Г. Чегодаева², А.Р. Габриелян²

¹ Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, 129327, Москва, ул. Ленская, д.15/1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., 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

Features of preeclampsia in patients with chronic kidney disease

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, M.V. Alekseeva¹, S.V. Apresyan^{1,2}, K.A. Demyanova^{1,2}, A.O. Lugovoy², Yu.V. Korotchaeva^{2,3}, A.G. Chegodaeva², A.R. Gabrielyan²

¹ Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

² A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital, 15/1, Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Alekseeva M.V., Apresyan S.V. 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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, преэклампсия, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия

Резюме

Цель: изучить особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) в сравнении с преэклампсией у пациенток общей популяции.

Материалы и методы: в проспективном наблюдательном исследовании проанализировано течение преэклампсии у 24 женщин с ХБП (группа 1) и 39 женщин общей популяции (группа 2) без отягощенного соматического анамнеза. Проведен анализ соматического и акушерского анамнеза, срок манифестации и наличие осложнений преэклампсии, АД, стандартных клинических и биохимических показателей. У пациенток с ХБП с известным догестационным уровнем креатинина

Адрес для переписки: Алексеева Мария Владимировна
e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Maria V. Alekseeva
e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

оценивали физиологический ответ почек на беременность, определяемый как снижение креатинина сыворотки в I триместре более чем на 10%. У 13 пациенток с ХБП в качестве дополнительного лабораторного маркера преэклампсии исследовали ангиогенный коэффициент (sFlt-1/PLGF).

Результаты: пациентки в обеих группах не различались по возрасту и паритету. В первой группе ХБП 1 стадии имели 13 (54%) пациенток, ХБП 2-3 (12,5%), ХБП 3А-5 (21%) и по одной пациентке с ХБП 3Б, 4 и 5 (получающей гемодиализ). 19 (79%) женщин с ХБП до зачатия имели АГ и/или ПУ и/или нарушение функции почек либо сочетание этих факторов. Физиологический ответ почек на беременность имели 3 пациентки из 16. Ранняя преэклампсия развилась у 58,3% пациенток первой группы против 35,3% во второй ($p = 0,082$). Срок преэклампсии обратно коррелировал со стадией ХБП ($r = -0,630$; $p = 0,001$). У всех пациенток с ХБП по мере прогрессирования беременности отмечалось нарастание ПУ, достигшей к моменту преэклампсии нефротического уровня у 54% женщин. Острое повреждение почек наблюдалось у 20% пациенток первой группы и 18% – второй. Микроангиопатические осложнения преэклампсии (HELLP-синдром и изолированные гематологические признаки ТМА) отмечены 8 пациенток в общепопуляционной группе и у 1 – основной. Несоответствие выраженности артериальной гипертензии тяжести преэклампсии наблюдалось у 33% пациенток с ХБП и 26% второй группы. Среднее значение sFlt-1/PLGF у пациенток с ранними стадиями ХБП ($n = 9$) составило $81,0 \pm 24,0$, с поздними ($n = 4$): 14 ± 8 .

Заключение: особенностями преэклампсии при ХБП можно считать ранний дебют, нарастание ПУ, достигающей в половине случаев нефротического уровня к моменту диагностики преэклампсии, и отсутствие физиологического ответа почек на беременность в I триместре беременности. Недостаточная информативность ангиогенного коэффициента как дополнительного маркера преэклампсии при поздних стадиях ХБП, оказалась неожиданностью, требующей исследования на большей группе пациенток.

Abstract

Aims: to study the characteristics of preeclampsia (PE) in women with chronic kidney disease (CKD) compared to PE in the general population.

Method: a prospective observational study analyzed the course of PE in 24 women with a previously established diagnosis of CKD (Group 1) and 39 women in the general population (Group 2) without a complicating somatic history. In patients with CKD with a known pregestational creatinine level, the physiological response of the kidneys to pregnancy was assessed, defined as a decrease in serum creatinine by more than 10% in the first trimester. The angiogenic ratio (sFlt-1/PLGF) was studied in 13 patients with CKD.

Results: the two groups did not differ in age or parity. In the first group, 16 patients had CKD stage 1-2, 5 had CKD 3A, and one patient each had CKD 3B, 4 and 5 (the later receiving hemodialysis). Nineteen (79%) of women with CKD had hypertension, proteinuria (PU), renal impairment or a combination of these factors before conception. Only 3 out of 16 patients had a physiological renal response. Early PE developed in 58.3% of patients with CKD compared to 35.3% in second group ($p = 0.082$). The duration of PE inversely correlated with the stage of CKD ($r = -0.630$; $p = 0.001$). As pregnancy progressed in patients with CKD, PU increased, reaching nephrotic level in 54% of women by the time of PE. HELLP syndrome or isolated hematological signs of TMA were noted in 8 patients in the general population group, and in 1 in the CKD group. The average sFlt-1/PLGF value in patients with early stages of CKD ($n = 9$) was 81.0 ± 24.0 , with late stages ($n = 4$) it was 14 ± 8 .

Conclusion: the study identified the features of PE in CKD: early onset, increased PU reaching nephrotic level in half of the cases by the time PE is diagnosed, and the absence of a histological renal response to pregnancy in the 1st trimester. The lack of changes in the angiogenic coefficient in women with PE and late-stage CKD requires further study in a larger group of patients.

Key words: chronic kidney disease, preeclampsia, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy

Введение

Преэклампсия (ПЭ) по-прежнему остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Помимо неблагоприятных акушерских и перинатальных последствий, перенесенная ПЭ связана с развитием у женщины в будущем сердечно-сосудистых заболеваний, нару-

шения углеводного и липидного обменов [3-5]. Кроме того, в последнее время с перенесенной ПЭ всё чаще связывают развитие хронической болезни почек (ХБП) [6-8]. В свою очередь, ХБП является признанным фактором риска ПЭ [9, 10]. ПЭ определяется как осложнение беременности, родов и послеродового периода, клинически характеризующееся повышением после 20-й недели беременности

САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. в сочетании с протеинурией (ПУ) или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганного поражения [11, 12]. В соответствии с классификацией артериальной гипертензии (АГ) во время беременности Международного сообщества по изучению гипертензивных расстройств беременности (ISSHP), выделяют ПЭ, развившуюся на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ), которую обозначают термином «superimposed preeclampsia» [12]. Эквивалентом ему может служить русский термин «наложенная» или «наложившаяся» ПЭ. Хотя акушерские и почечные исходы беременностей у пациенток с ХБП достаточно хорошо изучены, особенности ПЭ у пациенток с ХБП, которую, как и у пациенток ХАГ, можно называть «наложенной», до сих пор неизвестны [13, 14]. Диагностика ПЭ у этого контингента беременных женщин затруднена ввиду сходства ее клинических проявлений с симптомами прогрессирования ХБП, в первую очередь – обострения хронического гломерулонефрита (ХГН) и многообразием патологических механизмов. В последнее время высказано предложение о выделении новой формы ПЭ – «ГМА-подобной ПЭ», под которой подразумевают ПЭ с признаками тромбоцитопении и/или микроангиопатического гемолиза (МАГА) [15]. По срокам развития выделяют раннюю (до 34 нед.) и своевременную (после 34 нед.) ПЭ. Считается, что ранняя ПЭ связана с исходной дисфункцией плаценты и имеет более тяжелое течение и грозные прогнозы для здоровья ребенка и матери в сравнении с своевременной, при которой прогноз в целом благоприятный. В настоящее время существуют лишь немногочисленные описания клинических наблюдений, в которых констатируется развитие ПЭ у пациенток с ХБП разных стадий без детализации особенностей этого осложнения [16, 17]. Целью нашего исследования было изучить особенности ПЭ у пациенток с ХБП в сравнении с ПЭ у пациенток общей популяции.

Пациенты и методы

В проспективном наблюдательном исследовании проанализировано течение ПЭ у 63 беременных женщин, 24 из которых – с установленным до беременности диагнозом ХБП, наблюдавшиеся в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы, начиная с ранних сроков гестации, и 39 пациенток общей популяции без отягощенного соматического анамнеза (до беременности не имевших ХБП и сахарного диабета, СД). В зависимости от сроков развития ПЭ пациентки были разделены на подгруппы: с ранней (развившейся до 34 недели) и своевременной ПЭ (развившейся на 34 неделе и позднее). В зависимо-

сти от степени АГ, ПУ или признаков присоединения органной дисфункции выделяли ПЭ умеренную и тяжелую.

Критерием АГ у беременных считали повышение САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., измеренного как минимум дважды с интервалом не менее 4 часов. Тяжелой АГ считалась при САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. ПУ определяли как выделение белка $\geq 0,3$ г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом 6 час. или $\geq 0,3$ г/сут.

Умеренной ПЭ считали ПЭ, протекающую с умеренной АГ (при САД 140-159 и/или ДАД 90-104 мм рт.ст.) в сочетании с ПУ $\geq 0,3$ г/сут.

Диагноз тяжелой ПЭ устанавливался при выявлении АГ в сочетании с признаком/признаками поражения органов-мишеней:

- почек: олигурия, ОПП, ПУ более 3 г/сут, нефротический синдром;
- печени: АЛТ или АСТ >40 МЕ/л с болями или без них в эпигастральной области/правом квадранте живота;
- нервной системы: головные боли, нарушение зрения, эклампсия, угнетение сознания, инсульт;
- гематологические осложнения: тромбоцитопения менее 150 тыс/мкл, гемолитическая анемия, ДВС;
- нарушение плацентарного кровотока, задержка роста плода, антенатальная гибель плода, и развитии HELLP-синдрома. При значениях АД более 160/110 мм рт.ст. – ПЭ интерпретировалась как тяжелая.

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

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

Функцию почек во время беременности оценивали по уровню креатинина сыворотки крови (СКр) и его динамике в крови. У женщин с заболеваниями почек стадия ХБП рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ с применением догестационных значений СКр.

У пациенток с ХБП и известным догестационным значением СКр оценивали физиологический ответ почек на беременность, который определяли как снижение в первом триместре беременности СКр $\geq 10\%$ в сравнении с его показателем до зачатия.

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали при внезапном повышении СКр ≥ 90 мкмоль/л., или темпе диуреза $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч / ану-

Таблица 1 | Table 1

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

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

Use of the sFlt-1/PlGF ratio in the prognosis and diagnosis of PE depending on the stage of pregnancy.

Adapted from <https://www.lalpathlabs.com/blog/pre-eclampsia/>

Срок беременности	Прогнозирование		Диагностика
	Пациентка не разовьет ПЭ в течение 1 недели	Пациентка с большей вероятностью разовьет ПЭ в течение 4 недель	Диагноз ПЭ высоко вероятен
34 нед.	< 38	> 38 - < 110	> 110
20 нед.	< 38	> 38 - < 85	> 85
		38 85 110	sFlt-1/PlGF соотношение

рии, или необходимости диализа. [18] У пациенток, до зачатия имеющих нарушение функции почек, диагноз ОПП устанавливали на основании повышения уровня СКр на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза и более в течение 7 дней по сравнению с исходными данными и/или при снижении объема выделяемой мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов.

Синдром тромботической микроангиопатии (ТМА) диагностировали в случае выявления у пациентки Кумбс-негативной гемолитической анемии в сочетании с тромбоцитопенией и признаками поражения органов-мишеней. У пациенток с выявленной триадой ТМА исследовали уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гаптоглобина в крови. Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при госпитализации беременной женщины в роддом либо с подозрением на ПЭ, либо для проведения планового или экстренного родоразрешения.

У 13 пациенток с ХБП в качестве дополнительного лабораторного маркера ПЭ исследовали уровни ангиогенного плацентарного фактора роста (Placental grow factor – PlGF), антиангиогенного фактора (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1) и их соотношение sFlt-1/PlGF. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с данными, указанными в таблице 1 [19].

Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 21. При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили Me [25; 75%] либо среднее арифметическое и стандартное отклонение в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность средних оценивали методом непараметрической статистики Манна-

Уитни или с помощью Т-теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий согласия Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Значимыми считали корреляции с $p < 0,05$.

Результаты исследования

Медиана возраста в обеих группах беременных не различалась, составляя 31,5 [25-36] года для пациенток с ХБП и 32 [27,2-34,7] года для пациенток общей популяции [$p = 0,938$]. Средний возраст женщин, у которых данная беременность была первой, составил 28,6 лет и 27,6 лет соответственно.

У всех пациенток с ХБП беременность наступила самостоятельно. Половину наблюдаемых составили пациентки с ХБП 1 стадии, а ведущей причиной ХБП явился ХГН (табл. 2) представлено распределение пациенток в зависимости от стадий и причины ХБП). Одной пациентке с ХБП 4 стадии из-за высокого уровня мочевины, превышающего допустимый во время беременности – 17 ммоль/л, на сроке 16 недель была начата заместительная почечная терапия (ЗПТ), направленная на профилактику её фетотоксического действия (т.н. протективный гемодиализ). Еще одна пациентка с ХБП 5 стадии получала лечение программным гемодиализом в течение нескольких лет до наступления беременности. Большая часть пациенток (79%) с 12-16 нед. беременности получали профилактику ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты в половине случаев в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (табл. 3).

Таблица 2 | Table 2

Причины и стадия ХБП у беременных женщин с ПЭ
Causes and stage of CKD in pregnant women with PE

	Стадия ХБП, n						Итого, n (%)
	ХБП1	ХБП2	ХБП3А	ХБП3Б	ХБП4	ХБП5 (ГД)	
Скр мкмоль/л, Ме	65 [49-69,7]	84 [81-91]	108 [100-128]	139	268	763	
рСКФ (СКД-EPI) мл/мин, Ме	106,5 [101-128]	82 [72-85]	57 [49-59]	39	25	5	
Этиология, n	ХГН	8	0	1	0	0	9 (38)
	ХТИН	0	1	2	0	0	3 (12,5)
	ПБП	2	1	0	0	0	3 (12,5)
	Аномалия МВП	2	1	0	0	1	4 (17)
	ДН	0	0	2	0	0	2 (8)
	МКБ	1	0	0	0	0	1 (4)
	Неизвестной этиологии	0	0	0	1	0	1 (4)
Итого, n (%)	13 (54)	3 (12,5)	5 (21)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	24

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

Note: Scr – serum creatinine; eGFR – estimated glomerular filtration rate, calculated using the CKD-EPI formula; CKD – chronic kidney disease; CGN – chronic glomerulonephritis; TIN – chronic tubulointerstitial nephritis; PKD – polycystic kidney disease; CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract anatomy; Anomaly of the UVP is an anomaly of the urinary tract; DN – diabetic nephropathy; ICD – urolithiasis.

Таблица 3 | Table 3

Акушерско-гинекологическая характеристика пациенток
Obstetric and gynecological characteristics of patients

Показатель	ХБП n=24	Общая популяция n=39	P-value
Возраст, Ме, лет	31,5 [25-36]	32 [27-34,7]	0,938
Возраст первобеременной, Ме, лет	28,6	27,6	0,175
Первая беременность, n (%)	13 (54)	20 (51)	0,824
Отягощенный акушерский анамнез, n (%)	3 (12,5)	7 (18)	0,489
Профилактика ПЭ (старт терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты с 12-16 нед.), n (%)	19 (79)	7 (18)	0,000
Терапия НМГ во время беременности, n (%)	13 (54)	0	0,000
ХАГ до беременности, n (%)	13 (54)	0	0,000
ХАГ, диагностированная во время беременности, n (%)	0	5 (12,8)	0,705
Гестационная АГ, n (%)	4 (16,7)	16 (41)	0,467
АГ впервые при ПЭ, n (%)	4 (16,7)	17 (43,5)	0,737

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ХАГ – хроническая артериальная гипертензия; гестационная АГ – гестационная артериальная гипертензия.

Note: CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia; LMWH – low molecular weight heparins; CAH – chronic arterial hypertension; gestational hypertension – gestational arterial hypertension.

У 16 пациенток с известным догестационным значением СКр оценивали физиологический ответ почек на беременность. Его наличие констатировано только у 3 из них и было представлено снижением СКр на 11%, 24% и 47% соответственно, тогда как у 13 (81,5%) женщин физиологический ответ отсутствовал. Отмечена обратная корреляция между сроком развития ПЭ и наличием физиологического ответа почек на беременность ($r = -0,462$; $p = 0,071$).

У 19 из 24 (79%) женщин с ХБП до вступления в беременность имелись АГ и/или ПУ и/или нарушение функции почек (СКр более 90 мкмоль/л)

либо сочетание этих факторов (рис. 1). Таким образом, у 79% пациенток еще до наступления беременности присутствовали один или несколько критериальных признаков ПЭ. У других 5 женщин причиной ХБП была аномалия строения мочевыводящих путей, поликистозная болезнь почек и мочекаменная болезнь.

Группу общей популяции составили 39 женщин без отягощенного соматического анамнеза (не имеющих в анамнезе СД и ХБП), развивших ПЭ. У всех пациенток беременность наступила самостоятельно и у половины из них была первой ($n = 20$). Отягощен-

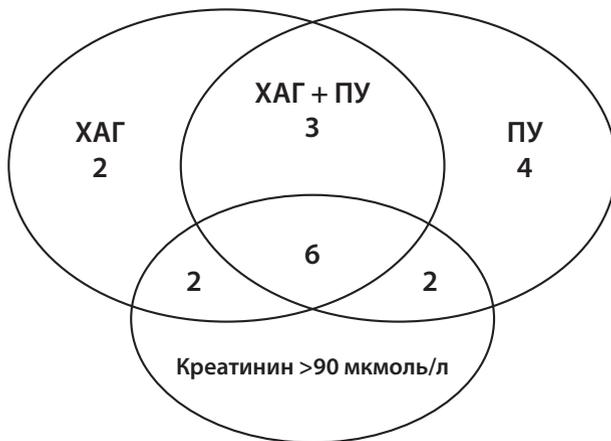


Рис. 1. Наличие АГ и/или ПУ и/или нарушения функции почек до беременности у пациенток с ХБП

Fig. 1. Hypertension and/or PU and/or renal dysfunction before pregnancy in patients with CKD

Примечание: ХАГ – хроническая артериальная гипертония; ПУ – протеинурия.

Note: CAH – chronic arterial hypertension; PU – proteinuria.

ный акушерский анамнез в виде перенесенной ранее ПЭ имели 7 (18%) из 39 женщин, что послужило основанием для назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики повторной ПЭ (табл. 3).

Характеристика сроков ПЭ и родов

В сравнении с пациентками общей популяции у пациенток с ХБП ПЭ развивалась на более раннем сроке: Ме 33 [31-35,6] нед. vs 35,3 [33-36,5] нед. ($p=0,022$), а срок её манифестации обратно коррелировал со стадией ХБП ($r=-0,630$; $p=0,001$). Также отмечена тенденция к более частому развитию ранней ПЭ у пациенток с ХБП, у которых последняя развивалась в полтора раза чаще: в 58,3% vs 35,3% [$p=0,082$], что нашло отражение в большей частоте экстренного досрочного родоразрешения (<37 недель): 66,7% vs 38,4% [$p=0,031$], осуществленного путем кесарева сечения (в 79%).

У пациенток с ХБП, имевших сопутствующую ХАГ, ПЭ развивалась в более ранние сроки, чем её в отсутствии: Ме 32 [27,6-35] недели у пациенток с ХАГ и 35 [33-37] недель у пациенток без ХАГ ($p=0,021$). Обнаружена обратная корреляция между сроком развития ПЭ и уровнем САД при поступлении ($r=-0,477$, $p=0,018$). В группе ХБП преобладала тяжелая ПЭ, диагностированная в 15 случаях против 9 случаев умеренной ПЭ. В общепопуляционной группе случаи тяжелой и умеренной ПЭ разделились практически поровну: 21 vs 18 соответственно.

Характеристика АД у пациенток с ХБП: у пациенток с ХАГ и ГАГ ($n=17$), ПЭ потребовала усиления АГТ почти двум третям из них ($n=11$; 64,7%). 4 пациенткам с АГ, которая была выявлена лишь

в момент ПЭ, АГТ была назначена впервые. У трех (12,5%) женщин ПЭ протекала атипично – АД не превышало 140/90 мм рт.ст. Следует отметить, что у всех троих пациенток, имевших ХБП 1 стадии, отмечено раннее развитие ПЭ, диагноз которой был установлен на основании сочетания нарастающей ПУ и дисбаланса ангиогенного соотношения (sFlt1/PlGF, среднее значение составило $128 \pm 68,8$), и был подтвержден быстрой положительной динамикой после родов.

У 3 женщин, две из которых получали терапию ГД, имелась тяжелая АГ, которая сохранялась несмотря на применение комбинированной АГТ тремя классами препаратов. Во всех трех случаях ПЭ была ранней.

Характеристика АД у пациенток общей популяции: до наступления беременности у пациенток этой группы отсутствовали сведения о наличии АГ. Во время беременности АГ была выявлена у 21 пациентки: ХАГ у 5 (12,8%) и ГАГ у 16 (41%). К моменту ПЭ 17 (43,5%) из них потребовалось усиление АГТ. У 17 (43,5%) женщин АГ была выявлена впервые в момент манифестации ПЭ. У одной пациентки с HELLP-синдром и ОПП на всем протяжении заболевания АД не превышало 120/80 мм рт.ст.

При анализе клинического АД при поступлении цифры АД в группах ХБП и общей популяции значимо не различались, как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ (табл. 4). Лучший ответ на АГТ имели пациентки с ХБП и умеренной ПЭ и пациентки общей популяции, развившие тяжелую ПЭ.

ПУ у пациенток с ХБП: ПУ до беременности или на ранних сроках беременности имелась у 15 (62,5%) женщин, у 9 из которых превышала 1 г/сут. По мере развития беременности наблюдалось постепенное нарастание имеющейся ПУ, которое резко усилилось в момент манифестации ПЭ. У 9 (37%) женщин ПУ развилась de novo как проявление ПЭ. К моменту постановки диагноза ПЭ ПУ нефротического уровня (СПУ более 3 г/сут.) имелась более, чем у половины пациенток ($n=13$, 54%), однако нефротический синдром (НС) сформировался лишь у 4 из них (альбумин, Ме 23 [19-23] г/л, общий белок – 49 [46-56] г/л).

ПУ у пациенток общей популяции: изолированная ПУ как проявление ПЭ была выявлена у 36 (92,1%) пациенток, у 8 (20,5%) из которых достигала нефротического уровня, хотя НС развился только у 2 из них (альбумин 21 и 25 г/л, общий белок 45 и 56 г/л). У 3 женщин ПУ отсутствовала, несмотря на развитие тяжелой ПЭ, диагноз которой у 2 пациенток был установлен на основании трудно контролируемой тяжелой АГ в сочетании с нарушением маточно-плацентарного кровотока (НМПК) и задержкой роста плода (ЗРП), а у 1 пациентки на основании развития HELLP синдрома с ОПП. В последнем случае, помимо отсутствия ПУ, обращало на себя внимание несоответствие тяжести АГ

Таблица 4 | Table 4

Характеристика артериального давления в исследуемых группах
Characteristics of blood pressure in the study groups

		ХБП n=24	Общая популяция n=39	P-value
<i>При поступлении</i>				
Умеренная ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=9	n=18	0,470
	ДАД мм рт.ст., Ме	n=9	n=18	0,393
Тяжелая ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=15	n=21	0,724
	ДАД мм рт.ст., Ме	n=15	n=21	0,664
<i>При антигипертензивной терапии</i>				
Умеренная ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=9	n=18	0,081
	ДАД мм рт.ст., Ме	n=9	n=18	0,110
Тяжелая ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=15	n=21	0,065
	ДАД мм рт.ст., Ме	n=15	n=21	0,839

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Таблица 5 | Table 5

Характеристика протеинурии в исследуемых группах
Characteristics of proteinuria in the study groups

		ХБП n=24	Общая популяция n=39	P-value
Умеренная ПЭ	ПУ г/л, Ме	n=9	n=18	0,137
	СПУ г/сут, Ме	n=9	n=18	0,009
Тяжелая ПЭ	ПУ г/л, Ме	n=15	n=21	0,822
	СПУ г/сут, Ме	n=15	n=21	0,230
ПУ >3 г/сут	n	13 (54%)	9 (23%)	0,006

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия; ПУ – протеинурия; СПУ – суточная протеинурия.

Note: CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia; PU – proteinuria; SPU – daily proteinuria (24-Hour Urine Protein).

течению ПЭ: АГ отвечала критериям умеренной ПЭ и легко корригировалась монотерапией умеренной дозой допегита 750 мг/сут.

В момент ПЭ у пациенток с ХБП отмечалась более выраженная ПУ и более чем в 2 раза чаще – ПУ нефротического уровня, чем у пациенток общей популяции. У пациенток с ХБП величина СПУ при умеренной ПЭ значимо, а при тяжелой ПЭ – статистически не значимо превосходила таковую у пациенток общей популяции (табл. 5), приводя к формированию НС в 16,7% случаях против 5,1% в последней.

Другие проявления ПЭ

Обращает на себя внимание тенденция к более частому развитию микроангиопатических проявлений ПЭ: HELLP-синдрома ($n=6$) и изолированных гематологических признаков ТМА в отсутствие поражения печени ($n=2$) у пациенток в группе общей популяции по сравнению с женщинами из группы ХБП, в которой отмечен единственный случай HELLP-синдрома у пациентки с ХГН и ХБП стадии 1. При статистическом анализе разницы в ча-

стоте проявлений микроангиопатических осложнений ПЭ в группах выявлено не было ($p=0,135$), что обусловлено, по-видимому, малой выборкой групп. Следует отметить, что единственный случай эклампсии зарегистрирован у одной пациентки из общей популяции, и в той же группе отмечен единственный случай преждевременной отслойки плаценты. Подобные осложнения ПЭ у пациенток с ХБП отсутствовали. Признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) выявлялись у пациенток обеих групп практически с одинаковой частотой: у пациенток с ХБП в 9 (37%) случаях *vs* 12 (30,7%) у пациенток общей популяции ($p=0,585$).

Острое нарушение азотовыделительной функции почек (без признаков ТМА и HELLP-синдрома) наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах (в группе с ХБП $n=5$ (20%), общей популяции – $n=7$ (17%), ($p=0,776$). У пациенток с ХБП, продемонстрировавших развитие ОПП, отмечалось повышение СКр в среднем на $36,0 \pm 4,0$ мкмоль/л.

Анализ динамики средних показателей СКр у пациенток с ХБП (без включения пациенток, получающих терапию ГД) установил, что у всех женщин с ХБП 3А и 3Б стадий имелось ухудшение функции

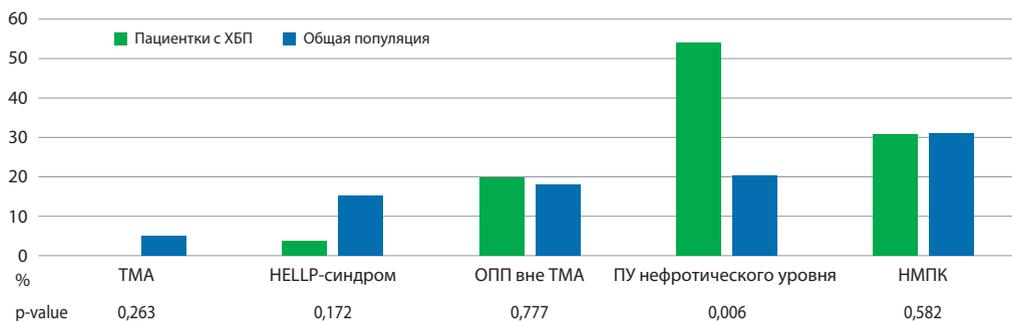


Рис. 2. Частота осложнений ПЭ у пациенток с ХБП и общей популяции

Fig. 2. Incidence of PE complications in patients with CKD and the general population

Примечание: ТМА – тромботическая микроангиопатия; HELLP-синдром – внутри сосудистый гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов; ОПП – острое повреждение почек; ПУ – протеинурия; НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Note: TMA – thrombotic microangiopathy; HELLP syndrome – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; AKI – acute kidney injury; PU – proteinuria; UBFD – uteroplacental blood flow disorders.

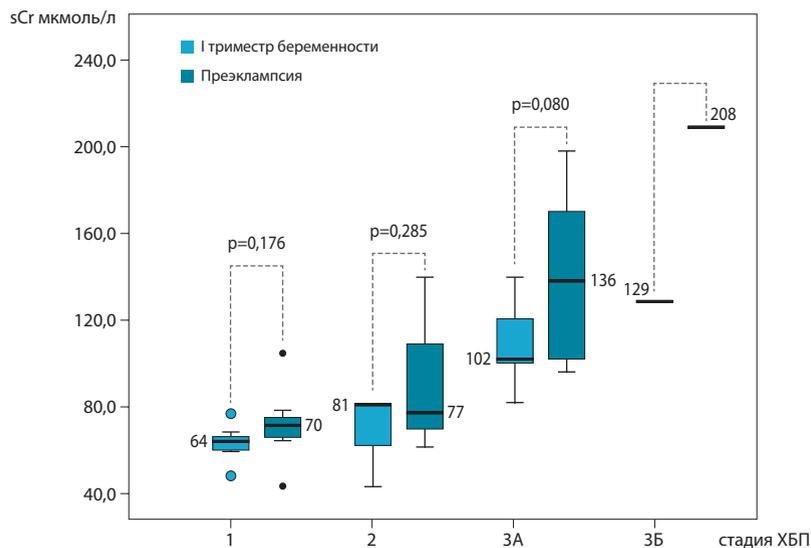


Рис. 3. Динамика Скр у пациенток с ХБП от I триместра к ПЭ

Fig. 3. Dynamics of sCr in patients with CKD from the first trimester to PE

Примечание: Скр – сывороточный креатинин; ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия.

Note: sCr – serum creatinine; CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia.

почек, тогда как у пациенток с ранними стадиями ХБП средний показатель Скр оставался в пределах допустимых для беременности значений (рис. 3). Однако следует отметить, что 4 из 13 пациенток с ХБП 1 ст. на момент постановки диагноза ПЭ имели Скр >90 мкмоль/л, что, в соответствии с критериями, было интерпретировано как ОПП у пациентки с ХБП и ранее сохранной азотвыделительной функцией почек.

У пациенток общей популяции повышение Скр было незначимо большим при ОПП в рамках микроангиопатических осложнений ПЭ (при развитии HELLP-синдрома и синдрома ТМА), чем вне

них: Me Скр 107,5 [98-165] мкмоль/л и 94,9 [91-106] мкмоль/л, (p = 0,105) соответственно.

Ангиогенное соотношение исследовано у 13 пациенток: у 9 с ХБП 1-2 стадий и у 4 пациенток с ХБП 3-5 стадий. Анализ ангиогенного соотношения показал, что у пациенток с ранними стадиями ХБП ангиогенный коэффициент был повышен в сравнении с референсными показателями для данных сроков беременности и в среднем составил 81±24. У пациенток с ХБП поздних стадий, при не вызывающем сомнений диагнозе ПЭ ангиогенное соотношение определялось в пределах референсных значений, в среднем составляя 14±8.

Обсуждение

Известно, что диагностика ПЭ у пациенток с ХБП затруднена ввиду схожести клинических проявлений ПЭ и прогрессирования заболевания почек, даже если к моменту наступления беременности оно находилось в состоянии ремиссии. Тем более сложно диагностировать ПЭ, развивающуюся у пациенток с ХБП. Особенности клинических проявлений «наложенной» на ХБП ПЭ в настоящее время неизвестны. Проведенное нами исследование – первая попытка выявить и охарактеризовать особенности клинических проявлений ПЭ у пациенток с ХБП.

ПЭ определяется как осложнение второй половины беременности, патоморфологическую основу которой составляет системная эндотелиальная дисфункция, поражающая многие органы, в первую очередь почки. Самым частым признаком поражения почек при ПЭ является впервые возникшая ПУ, обусловленная сочетанием гломерулярного эндотелиоза и подоцитопатии (распластывание ножек подоцитов), которые обнаруживают при морфологическом исследовании ткани почки у пациенток, перенесших ПЭ [20, 21].

В настоящее время появляется все больше исследований, результаты которых свидетельствуют, что пациентки, перенесшие ПЭ, имеют высокий риск развития ХБП в будущем [6-8]. В свою очередь, ХБП (даже ранних стадий) является фактором риска развития осложнений беременности, в том числе – ПЭ [9, 10, 13, 22]. Результаты нашего исследования подтверждают это: из 24 пациенток с ХБП и развившейся ПЭ у 16 диагностирована ХБП 1-2 стадий, причем большинство женщин имели первую стадию. Следует отметить, что у 7 из 9 (у 77,8%) пациенток с указанными стадиями ХБП и известными догестационными значениями СКр отсутствовал физиологический ответ почек на беременность, что, по-видимому, могло способствовать развитию ПЭ у этих женщин. Ранее в одной из публикаций, посвященных прогнозу беременности при ХБП 3-5 ст., было показано, что физиологический ответ не только возможен даже у пациенток с поздними стадиями ХБП, но и является практически единственным фактором, снижающим риск ранних преждевременных родов в этой популяции беременных женщин [23]. Можно предположить, что физиологический ответ отражает сохранность остаточного почечного функционального резерва, а отсутствие ответа, вероятно, является следствием снижения его у части пациенток, начиная уже с ранних стадий ХБП, что, однако, требует дальнейших исследований.

Распространенность ХБП среди беременных достоверно неизвестна. Это обусловлено как отсутствием рутинного обследования молодых женщин и в большинстве случаев прегравидарной подготовки [24, 25], так и физиологическими изменениями, свойственными процессу гестации, которые

могут маскировать существующее до беременности нарушение азотовыделительной функции почек и артериальную гипертензию [26-28]. По данным ряда авторов, в странах с высоким уровнем дохода ХБП встречается у 3-6% женщин в возрасте 20-36 лет [29, 30] и у 3% всех беременных [30, 31]. Указывается также, что ХБП 3-5 стадий наблюдается у одной из 150 женщин детородного возраста [32] и лишь у одной из 750 беременных пациенток [33].

В настоящее время отмечается неуклонное увеличение среднего возраста женщин, вступающих в свою первую беременность. Только за последние 20 лет, в период 2000-2020 гг., средний возраст матери при рождении первенца возрос в нашей стране с 25,8 до 28,8 лет [34, 35]. Результаты нашего исследования подтверждают эту тенденцию: средний возраст беременных, как имеющих ХБП, так и без соматической патологии, составил 32 года, а возраст первородящих – 28 лет. Увеличение возраста рожениц обуславливает больший груз сопутствующих соматических состояний, могущих повлиять на течение и исходы беременности, что подтверждают результаты нашей работы: несмотря на молодой возраст пациенток основной группы, треть из них уже имела продвинутую стадию ХБП (в ряде случаев с потребностью в ЗПП) и в половине случаев – сопутствующую АГ, требующую медикаментозной коррекции. Следует отметить, что в настоящем исследовании нашел отражение и другой известный факт, касающийся структуры ХБП: в популяции молодых взрослых и подростков именно ХГН является самой частой причиной последней [36]. Очевидно, что это заболевание, наряду с диабетической нефропатией и волчаночным нефритом, будет доминировать и в популяции беременных, что и подтвердили результаты работы: ранее диагностированный ХГН явился причиной ХБП у 9 (38%) из 24 наших пациенток. Таким образом, к 30 годам число женщин, имеющих ХБП и/или АГ, ожидаемо увеличивается, а вместе с этим закономерно будет нарастать частота «наложенной» ПЭ.

Подходы к диагностике ПЭ в клинических рекомендациях Российской Федерации (РФ) и Международном сообществе по изучению гипертензивных расстройств беременности (ISSHP) [11, 12] разнятся: в РФ для постановки диагноза ПЭ остается обязательным наличие ПУ, тогда как в рекомендациях ISSHP этого не требуется, поскольку, по данным исследований, выявляется не более чем в 75% случаев [37], подтверждая нарастающую частоту атипичных форм ПЭ [38]. Следует отметить, что в последнем пересмотре рекомендаций РФ по ПЭ и гипертензивным расстройствам беременности от 2021 г упоминается, что при наличии симптомов тяжелой ПЭ (тяжелая же АГ в сочетании с признаками органного поражения (тромбоцитопения, церебральная, почечная или печеночная патология) «выраженная ПУ» необязательна для постановки данного диагноза.

Диагностика «наложенной» ПЭ сегодня является важной задачей акушерской нефрологии, в особенности у пациенток с ХБП, имеющих «догестационные» АГ и ПУ. Однако решение ее возможно лишь при выявлении неизвестных пока особенностей этой формы ПЭ, поскольку общий клинический фенотип прогрессирования нефрологического заболевания в виде гипертонии, протеинурии, нарушения экскреторной функции почек и ПЭ усложняет диагностику присоединившейся ПЭ у женщин с ХБП [13, 14]. Еще в 1996 году когортное исследование с включением 60 беременных пациенток с ХБП показало, что стандартные диагностические критерии ПЭ не могут быть использованы у 45 (75%) из них [39], хотя, по данным литературы, ПЭ усложняет течение беременности у 20-75% женщин с ХБП [13, 33, 40].

Течение и исходы ранней (развившейся до 34 недели гестации) и своевременной ПЭ (развившейся после этого срока) разнятся: ранняя ПЭ характеризуется тяжелым течением с развитием многих осложнений у матери (ОПП, НС, неврологические и гематологические осложнения [41]) и ребенка (антенатальная гибель и задержка роста плода (ЗРП), недоношенность, малая масса тела при рождении), тогда как при своевременной ПЭ исходы, в целом, благоприятные. Учитывая разницу в течении и исходах заболевания, было высказано предположение, что два этих типа ПЭ имеют разные причины развития и генез. Раннюю ПЭ, на которую приходится около 10% от всех случаев ПЭ, связывают с изначальной патологией плаценты, наступающей в результате нарушения плацентации на ранних сроках гестации, что, по мере прогрессирования беременности, приводит к дисбалансу между ангиогенными (VEGF, PlGF) и антиангиогенными факторами (sFlt-1, эндоглин), вырабатываемыми плацентой. Именно этот дисбаланс служит одним из основных механизмов системного эндотелиоза, приводящего к развитию ПЭ в будущем [42].

Своевременная ПЭ, развивающаяся в 90% случаев, связана с формированием дисбаланса между метаболическими потребностями плаценты и её перфузией, а ангиогенная дисрегуляция при таком течении ПЭ менее выражена [43]. Кроме того, наличие двух фенотипов ПЭ дало начало дискуссии о том, что же представляет собой ПЭ: болезнь или синдром? Еще в 2015 году в работе Л.И. Меркушевой и Н.Л. Козловской впервые было высказано предположение, что ранняя ПЭ представляет собой первичную болезнь плаценты, а своевременная – синдром, который служит сигналом о необходимости завершения беременности [44]. В последующем данное представление нашло отражение в работах других авторов [41, 45].

Считается, что своевременная ПЭ в большей степени обусловлена «материнским фактором» и является результатом воздействия различных стрессорных механизмов, которые формируются как следствие ранее существующих заболеваний матери – ожире-

ния, артериальной гипертонии, сахарного диабета, ХБП, аутоиммунной патологии [46, 47] для которых, как и для ПЭ, также характерна эндотелиальная дисфункция, хотя они, безусловно, могут способствовать развитию патологии плаценты и трофобласта [45].

По-видимому, при наличии на догестационном этапе заболеваний, при которых имеется нарушение функции эндотелия, такой «стресс», как беременность, может стать достаточным триггером для развития ПЭ даже при отсутствии существенной ангиогенной дисрегуляции, поскольку ангиогенный порог, при котором проявляется ПЭ, в подобных случаях может быть снижен [48], что и приведет к более ранней манифестации этого осложнения. Однако патологические процессы, посредством которых этот риск реализуется, и сегодня остаются объектом активного изучения.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у пациенток с ХБП чаще, хотя и не значимо, развивалась ранняя ПЭ ($p = 0,082$), опережающая по срокам манифестации ПЭ у пациенток общей популяции в среднем на 2 недели ($p = 0,022$). Выявленная нами обратная связь между сроком развития ПЭ и стадией ХБП ($r = -0,630$; $p = 0,001$) подтверждает результаты предшествующих зарубежных исследований, установивших, что у пациенток с поздними стадиями ХБП ПЭ развивается на более ранних сроках. [13] Анализ сроков развития ПЭ в группе пациенток с ХБП показал, что при наличии сопутствующей АГ ПЭ манифестирует в среднем на три недели раньше, чем у пациенток с ХБП, не имеющих АГ: 32 нед. vs 35 нед. ($p = 0,021$). Что именно лежит в основе более ранней манифестации ПЭ у пациенток с ХБП – ответить затруднительно. В нашем исследовании ХАГ чаще сопровождала пациенток с ХБП продвинутой стадий (87,5% у пациенток с ХБП 3-5 vs 37,5% у пациенток с ХБП 1-2). По-видимому, у пациенток с сочетанием продвинутой ХБП и ХАГ имеется более выраженное эндотелиальное повреждение, чем у пациенток с ранними стадиями ХБП и отсутствием АГ, что может обуславливать ранее присоединение ПЭ.

Выявленное нами неуклонное и устойчивое нарастание ПУ по мере пролонгирования беременности у пациенток с ХБП независимо от ее стадии и этиологии, по-видимому, может отражать нарастание ишемии почки вследствие усугубляющегося со временем эндотелиоза, обусловленного сочетанием ХБП и развивающейся ПЭ. Наше исследование показало, что ПЭ может проявляться развитием НС, причем у пациенток с ХБП более чем в 3 раза чаще, чем у беременных из общей популяции: 16,7% vs 5,1% соответственно. Эти результаты дают основание считать ПЭ серьезной причиной НС, что до настоящего времени не признаётся не только акушерами, но и некоторыми нефрологами, рассматривающими каждый случай НС у беременной женщины независимо от срока его развития как проявление ранее не диагностированного гломе-

рулонефрита. Мы полагаем, что появление НС у пациенток с ХБП любой этиологии после 20-й недели гестации должно настораживать врачей в отношении возможного развития ранней ПЭ у этой категории беременных. Наша позиция совпадает с точкой зрения коллег, утверждающих, что развитие НС в этом сроке беременности следует считать проявлением ПЭ, пока не доказано обратное [49].

Анализ показателей СКр в динамике у пациенток с ХБП позволил установить, что у беременных с ранними стадиями ХБП функция почек в большинстве случаев осталась прежней: в момент развития ПЭ средние значения СКр практически не изменились по сравнению с таковыми в начале беременности, хотя у 4 из 13 женщин с ХБП ст. 1 СКр превысил 90 мкмоль/л, что было расценено как ОПП, которым манифестировала ПЭ. Напротив, у пациенток со стадиями ХБП 3А и 3Б СКр неуклонно повышался в течение всей беременности и достиг максимальных значений в момент установления диагноза ПЭ. Наши данные дают основания предполагать, что у пациенток со стадиями ХБП 1 и 2 значения СКр, превышающие, пусть и незначительно, допустимые для беременности 90 мкмоль/л, могут маркировать развитие ПЭ, даже при относительно не высоких показателях ПУ и АД. У пациенток с ХБП 3-й стадии в целом, демонстрирующих нарастающее ухудшение функции почек по мере пролонгирования беременности, заподозрить дебют ПЭ, очевидно, сложнее.

Как предполагалось, рост величины ангиогенного коэффициента (sFlt1/PlGF) мог стать инструментом, помогающим клиницистам разграничить ПЭ от первичной нефропатии, что и было подтверждено рядом исследований [50, 51]. Аналогично им в нашей работе у пациенток с ранними стадиями ХБП показатель sFlt1/PlGF составил $81,0 \pm 24,0$. Однако при продвинутых стадиях ХБП ангиогенный коэффициент неожиданно оказался в референсных пределах. Такое несоответствие, во-первых, может быть связано с малым числом пациенток (всего 4), которым этот показатель определяли, причем одна из них получала терапию гемодиализом, что само по себе может снижать диагностическое значение маркеров ПЭ [52], а во-вторых, с массивной ПУ, превышавшей 3 г/сут и приведшей к развитию НС, у трех остальных. Поскольку sFlt-1 и PlGF являются белковыми структурами, нельзя исключить их потерю с ПУ. По-видимому, у женщин, получающих терапию гемодиализом и у пациенток с НС требуются иные подходы к интерпретации маркеров ПЭ, которые могут стать дополнительным элементом для диагностики ПЭ. Однако диагностика ПЭ у этих пациенток по-прежнему должна основываться на клинических проявлениях с прицельным выявлением признаков поражения органов мишеней и оценкой состояния маточно-плацентарных кровотоков и плода. Требуются дополнительные исследования на большей популяции пациенток.

Все чаще отмечается, что частой особенностью современной ПЭ является несоответствие её клинических проявлений (в первую очередь основных критериев – АД и ПУ) тяжести течения ПЭ. Это наблюдают как отечественные [38], так и зарубежные авторы [53, 54].

В нашем исследовании несоответствие выраженности АД тяжести ПЭ отмечено у 33% пациенток с ХБП и 26% – у пациенток общей популяции, у которых тяжелая ПЭ протекала с умеренной АД и даже в ее отсутствие (у 3-х пациенток с ХБП и у 1-й в группе общей популяции). Некоторые авторы указывают, что подобное течение ПЭ (без АД) наиболее характерно для HELLP-синдрома [55] и эклампсии [56]. Обращает на себя внимание более частое развитие осложнений ПЭ (HELLP-синдром, синдром ТМА, эклампсия, преждевременная отслойка плаценты) у пациенток общей популяции, чем у пациенток с ХБП, у которых присоединение осложнений было бы более ожидаемо. По-видимому, это обусловлено тщательным нефрологическим сопровождением пациенток из группы ХБП, которые получали своевременно назначенную профилактику ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты и имели более частый контроль АД и лабораторных показателей крови и мочи с своевременным реагированием на тревожные изменения. Сегодня для профилактики ранней ПЭ у пациенток с высоким риском её развития, начиная с 12-й недели беременности, назначают препараты ацетилсалициловой кислоты, которые показали свою эффективность профилактики ранней ПЭ в крупных рандомизированных исследованиях [57-59]. Следует отметить, что, хотя 79% пациенток с ХБП получали профилактику препаратами ацетилсалициловой кислоты, это не предотвратило раннее присоединение ПЭ, но позволило избежать развития тяжелых осложнений ПЭ.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является малая выборка пациенток с ХБП, особенно поздних её стадий. Причиной этого служат как низкая частота беременностей у женщин с ХБП, так и регламентированные приказом №736 Минздравсоцразвития РФ от 03.12.07 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» ограничения возможности пролонгирования беременности у этих пациенток. Кроме того, сравнение беременных пациенток с ХБП с беременными в общей популяции затруднено отсутствием данных о течении беременности у женщин в последней группе и отсутствием своевременного исследования у них маркеров ПЭ. Важным фактором, ограничивающим исследование, является трудность логистики по рутинному исследованию ангиогенных факторов (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) у беременных женщин.

У 5 пациенток из общей популяции была выявлена ХАГ, поэтому полностью здоровыми их считать нельзя. Это могло повлиять на результаты анализа.

Заключение

Результаты нашего исследования, первого, принятого с целью выявить и охарактеризовать особенности ПЭ у пациенток с ХБП, позволяют прийти к следующему предварительному заключению относительно этой патологии беременности у женщин с заболеваниями почек. Основной особенностью ПЭ при ХБП можно считать ранний её дебют. Не зависящее от стадии и этиологии ХБП нарастание ПУ, достигающей в половине случаев нефротического уровня к моменту диагностики ПЭ, и отсутствие физиологического снижения креатинина крови в первом триместре беременности также можно рассматривать как особенности ПЭ у этих пациенток. Еще одной важной особенностью

у пациенток с продвинутой ХБП, безусловно, является нарастающий уровень креатинина крови, максимальные значения которого определяются в момент развития осложнения. Однако зафиксировать динамику показателя можно лишь при тщательном наблюдении пациентки, начиная с ранних сроков процесса гестации. У пациенток с ранними стадиями ХБП развитие ПЭ может манифестировать лишь небольшим повышением креатинина (ОПП 1 ст.), при отсутствии нарастания ПУ и невысоких значениях АД. Как и у женщин в общей популяции, у пациенток с ХБП в ряде случаев ПЭ протекает с несоответствующим тяжести течения артериальным давлением: у 33% у пациенток с ХБП и 26% пациенток общей популяции при несомненной тяжелой ПЭ АД было повышено умеренно или не повышалось совсем. И, наконец, недостаточная информативность ангиогенного коэффициента как дополнительного маркера ПЭ при поздних стадиях ХБП. Выявленные особенности, несомненно, требуют продолжения исследования на больших группах пациенток.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors have conflicts of interest.

Вклад авторов:

Н.Л.К. – концепция и дизайн исследования, написание и окончательное редактирование текста рукописи; М.В.А. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста; С.В.А. – сбор и обработка клинических данных; К.А.Д. – сбор и обработка клинических данных; А.О.Л. – сбор и обработка клинических данных; Ю.В.К. – сбор и обработка клинических данных; А.Г.Ч. – сбор и обработка клинических данных, А.Р.Г. – общее руководство.

Author's contribution:

N.L.K. – concept and design of the study, writing and final editing of the manuscript; M.V.A. – data collection and analysis, writing the original version of the text; S.V.A. – data collection and analysis; K.A.D. – data collection and analysis; A.O.L. – data collection and analysis; Yu.V.K. – data collection and analysis; A.G.Ch. – data collection and analysis; A.R.G. general direction.

Информация об авторах:

Наталья Львовна Козловская – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», руководитель Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Мария Владимировна Алексеева – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

Сергей Владиславович Апресян – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». e-mail: sapresyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>

Ксения Андреевна Демьянова – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Артем Олегович Луговой – анестезиолог-реаниматолог Родильного Дома ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: lugmd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>

Юлия Вячеславовна Коротчаева – канд. мед. наук., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: lumis-j@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>

Аяна Гармаевна Чегодаева – нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: ayana.dondokova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2049-9219>

Артур Рудольфович Габриелян – д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: gabrielyanarthur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8895-8074>

Author's information:

Natalia Kozlovskaya, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Maria Alekseeva, e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

Sergey Apersyan, e-mail: sapresyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>

Ksenia Demyanova, e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Artem Lugovoy, e-mail: lugmd@yandex.ru., <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>

Yulia Korotchaeva, e-mail: lumis-j@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>

Ayana Chegodaeva, e-mail: ayana.dondokova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2049-9219>

Arthur Gabrielyan, e-mail: gabrielyanarthur@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8895-8074>

Список литературы

1. *Kassebaum N. J., Barber R. M., Bhutta Z. A., et al.* Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016. 388(10053): 1775-1812. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2
2. *Rana S., Lemoine E. et al.* Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*. 2019. 124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
3. *Giorgione V., Ridder A., Kalafat E. et al.* Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021. 128(3):495-503. doi: 10.1111/1471-0528.16545
4. *Coutinho T., Lamai O., Nerenberg K.* Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018. 20(7):56. doi: 10.1007/s11936-018-0653-8
5. *Toober J., Thornton C., Makris A., et al.* All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2017. 70(4):798-803. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246
6. *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
7. *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
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. *Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., et al.* A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. 10(11):1964-1978 doi: 10.2215/CJN.09250914
10. *Cabiddu G., Castellino S., et al.* A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J. Nephrol*. 2016. 29(3):277-303. doi: 10.1007/s40620-016-0285-6
11. Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, child-
- birth and the postpartum period – 2021-2022-2023 (06.24.2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.
12. *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
13. *Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini A., et al.* Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *Am Soc Nephrol*. 2015. 26(8):2011-2022. doi: 10.1681/ASN.2014050459
14. *Bramham K., Seed P.T., Lightstone L., et al.* Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016. 89(4):874-885. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.012
15. *Lokki A.I., Heikkinen-Eloranta J.* Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Human Immunology*. 2021. 82(5):371-378. doi: 10.1016/j.humimm.2021.03.006
16. *Wiles K., Bramham K., Seed P. T., et al.* Diagnostic indicators of superimposed pre-eclampsia in women with chronic kidney disease. *Kidney International Reports*. 2019. 4(6):842-853. doi: 10.1016/j.ekir.2019.03.012
17. *Morton A., Burke M. et al.* Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. *Pregnancy Hypertension*. 2020. 20:92-95. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.005
18. *Prakash J., Pant P., Prakash S. et al.* Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016.26(4):262-267. doi: 10.4103/0971-4065.202406
19. *Stepan H., Herruiz I., Schlembach D. et al.* Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015. 45(3):241-246. doi: 10.1002/uog.14799
20. *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
21. *Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E. et al.* Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney International*. 2003. 67(6):2101-2113. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
22. *Piccoli G. B., Fassio F., Attini R. et al.* Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012. 27(3):iii111-iii118. doi: 10.1093/ndt/gfs302
23. *Wiles K., Webster P., Seed P. T. et al.* The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Ne-*

phrology Dialysis Transplantation. 2020. 36(11):2008-2017. doi: 10.1093/ndt/gfaa247

24. *Piccoli G.B., Zakharova E., 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

25. *Николевская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В. и соавт.* Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. Альманах клинической медицины. 2015. 37:52-69. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-52-69

Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Novikova S.V. et al., Complications and outcomes of pregnancy in chronic renal failure. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015. 37:52-69. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-52-69

26. *Odutayo A., Hladunewich M.* Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2012. 7(12):2073-80. doi: 10.2215/CJN.00470112

27. *Williams D., Davison J.* Chronic kidney disease in pregnancy. *British medical journal.* 2008. 336(7637):211-215. doi: 10.1136/bmj.39406.652986.BE

28. *Меркушева Л.И., Козловская Н.А.* Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога. (Обзор литературы). *Нефрология.* 2018. 22(2):30-38. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38

Merkusheva L.I., Kozlovskaya N.A. Renal injury in preeclampsia: the view of nephrologist. (Literature review). *Nephrology.* 2018. 22(2):30-38. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38

29. *Bello A.K., Levin A., Lunney M. et al.* Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ.* 2019. 367:15873. doi: 10.1136/bmj.15873

30. *Webster P., Lightstone L. 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

31. *Munkhaugen J., Lydersen S., Romundstad P.R. et al.* Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(12):3744-3750. doi: 10.1093/ndt/gfp320

32. *Jones D.C., Hayslett J.P.* Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996. 335(4):226-32. doi: 10.1056/NEJM199607253350402

33. *Williams D., Davison J.* Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 336(7637):211-215. doi: 10.1136/bmj.39406.652986.BE

34. Демографический ежегодник России. Статистический сборник 2021. Стр. 66.

Demographic Yearbook of Russia. Statistical Handbook 2021. Page 66.

35. *Архангельский В.Н., Калачикова О.Н.* Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детерминация. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020. 13(5):200-217. doi: 10.15838/esc.2020.5.71.12

Arkhangelsky V.N., Kalachikova O.N. Mother's age at the

birth of the first child: dynamics, regional differences, determination. *Economic and social changes: facts, trends, forecast.* 2020. 13(5):200-217. doi: 10.15838/esc.2020.5.71.12

36. Перевод на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. И.Н. Бобкова, Н.М. Буланов, Е.В. Захарова и соавт. под общей редакцией Е.В. Захаровой. *Нефрология и диализ.* 2022. 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, translation into Russian. Bobkova I.N., Bulanov N.M., Zakharova E.V. et al. edited by E.V. Zakharova. *Nephrology and Dialysis.* 2022 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

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

38. *Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А. и соавт.* Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. 16(6):16-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23

Shalina R.I., Mikhalova L.M., Simukhina M.A., et al. Modern features of the clinical course of severe forms of preeclampsia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2017. 16(6):16-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23

39. *Roberts M., Lindheimer M.D., Davison J.M.* Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporos membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1996. 270(2 Pt):F338-F343. doi: 10.1152/ajprenal.1996.270.2.F338

40. *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

41. *Masini G., Foo L.F., Tay J. et al.* Reply: preeclampsia has 2 phenotypes that require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 2021. 227(1):114-115. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.006

42. *Терехина В.Ю., Николаева М.Г., Момот А.П. и соавт.* Сохраняющаяся дисфункция эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и особенности прегравидарной подготовки. Бюллетень медицинской науки. 2022. 3(27):65-73. doi: 10.31684/25418475_2022_3_65

Terekhina V.Yu., Nikolaeva M.G., Momot A.P. et al. Delayed endothelial dysfunction in patients with a history of early pre-eclampsia and features of pregravidary preparation. *Bulletin of Medical Science.* 2022. 3(27):65-73. doi: 10.31684/25418475_2022_3_65

43. *Soto E., Romero R., Kusanovic J.P. et al.* Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. 25(5):498-507. doi: 10.3109/14767058.2011.591461

44. *Козловская Н.А., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В. и соавт.* Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» ПЭ. Взгляд нефролога. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. 1(1):13-21.

- Kozłowska NL, Merkusheva LI, Kirsanova TV, Bobkova IN, Bobrova LA, Runikbina NK.* Angiogenesis placental factors imbalance and clinical features of «early» and «late» preeclampsia. *Archive of obstetrics and gynecology them V.F. Snigereva.* 2014. 1(1):13-21 <https://archivog.com/2313-8726/article/view/35458>
45. *Myatt L., Roberts J.M.* Preeclampsia: syndrome or disease? *Curr Hypertens Rep.* 2015.17(11):83. doi: 10.1007/s11906-015-0595-4
46. *Jena M.K., Sharma N.R., Pettit M. et al.* Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020. 10(6):953. doi: 10.3390/biom10060953
47. *Vaisbuch E., Mazaki-Toni S.* Preeclampsia, portliness, and perturbation of adipose tissue function-are we beginning to connect the Dots? *Am J Hypertens.* 2017. 30(6):559-560. doi: 10.1093/ajh/hpx040
48. *Roberts J.M., Catov J.M.* Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension.* 2008. 51(4):989-990. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100248
49. *Cote A.M., Sauve N.* The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. *Obstetric Medicine.* 2011. 4:133-139 doi: 10.1258/om.2011.110001
50. *Rolfo A., Attini R., Nuzzo A.M. et al.* Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013. 83(1):177-181. doi: 10.1038/ki.2012.348
51. *Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В.* Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2019; 23 (1):45-50. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
- Temirbulatov R.R., Bezenar V.F., Smirnov A.V.* Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(1):45-50. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
52. *Morisawa H., Hirashima C., Sano M. et al.* Difficulty of predicting early-onset super-imposed preeclampsia in pregnant women with hemodialysis due to diabetic nephropathy by serum levels of sFlt-1, PlGF, and sEng. *Case Reports.* 2019. 9(2):101-105. doi: 10.1007/s13730-019-00435-y
53. *Sibai B.M., Stella C.L.* Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2009. 200(5):481-487. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048
54. *Stevens A.B., Brasuell D.M., Higdon R.N.* Atypical pre-eclampsia – Gestational proteinuria. *Journal of family medicine and primary care.* 2017. 6(3):669-671. doi: 10.4103/2249-4863.222029
55. *Stella C.L., Malik K.M., Sibai B.M.* HELLP syndrome: an atypical presentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008. 198(5):e6-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.034
56. *Zeeman G.G.* Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009. 33(3):166-72. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.003
57. *Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y. et al.* ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2017. 50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816
58. *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
59. *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

Дата получения статьи: 11.04.2024

Дата принятия к печати: 26.06.2024

Submitted: 11.04.2024

Accepted: 26.06.2024