

И.Н.Посохов

БЕРЕМЕННОСТЬ, ПОЧКИ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Посохов Игорь Николаевич: igor@posohov.ru

Резюме

Преэклампсия, часто проявляющаяся в виде впервые возникшей гипертензии и протеинурии в третьем триместре беременности, может быстро прогрессировать до серьезных осложнений и поэтому представляет собой уникальную проблему, одновременно затрагивая и мать, и плод, иногда ставя их благополучие в противоречие друг с другом. Такое состояние может требовать довольно высоких компетенций не только у акушеров-гинекологов, но и врачей других специальностей, включая терапевтов и врачей общей практики, кардиологов, нефрологов, врачей лабораторной и функциональной диагностики. Данный обзор литературы подготовлен с целью обобщить и кратко изложить современные представления о теоретических и практических вопросах, связанных со взаимоотношениями беременности, состояния почек, артериального давления, важные для указанных специалистов.

Ключевые слова: HELLP-синдром, артериальная гипертензия, беременность, гломерулярный эндотелиоз, измерения артериального давления, подоцитопатия, протеинурия, предсказание преэклампсии, преэклампсия, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, синдром задней обратимой энцефалопатии, тромботическая микроангиопатия, эклампсия

Для цитирования: Посохов И.Н. Беременность, почки, артериальная гипертензия // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №1. С. 22–35. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-22-35

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-22-35

I.N. Posokhov

Pregnancy, Kidneys, Hypertension

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Posokhov Igor Nicolaevich: igor@posohov.ru

Abstract

Preeclampsia, often presenting as new-onset hypertension and proteinuria in the third trimester of pregnancy, can rapidly progress to serious complications and therefore presents a unique challenge, simultaneously affecting both mother and fetus, sometimes putting their well-being at odds with each other. This condition may require fairly high competencies not only from obstetricians-gynecologists, but also from doctors of other specialties, including internists and general practitioners, cardiologists, nephrologists, laboratory and functional diagnostics doctors. This literature review was prepared with the aim of summarizing and briefly presenting modern ideas about theoretical and practical issues about the relationship between pregnancy, kidney function, and blood pressure that are important for these specialists.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure measurements, eclampsia, glomerular endotheliosis, HELLP syndrome, pregnancy, podocytopathy, preeclampsia, posterior reversible encephalopathy syndrome, proteinuria, prediction of preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase-1, thrombotic microangiopathy

For citation: Posokhov I.N. Pregnancy, Kidneys, Hypertension. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.1:22-35. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-22-35

До настоящего времени преэклампсия остаётся одной из главных причин материнской смертности, даже в развитых странах. Её доля в структуре материнской смертности составляет 20–33 %. Ежегодно от этого тяжёлого осложнения беременности в мире умирают свыше 50 000 женщин [1]. Основными причинами смерти при преэклампсии и эклампсии служат поражение центральной нервной системы (ЦНС) (геморрагический и ишемический инсульт, отёк головного мозга), отёк лёгких, некроз печени, острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). У женщин, перенесших преэклампсию, частота развития артериальной гипертензии (АГ) в последующем не превышает таковую в общей популяции. Однако при раннем начале эклампсии (от 20 до 34 недель беременности) или её рецидиве во время следующей беременности риск

развития АГ в будущем возрастает [2]. Преэклампсия ассоциирована с высокой перинатальной смертностью, составляющей 33,7 случая на 1000 новорождённых (у женщин с нормальным артериальным давлением (АД) этот показатель равен 19,2 случая на 1000 новорождённых). Кроме того, при преэклампсии отмечают высокую частоту преждевременных родов и перинатальной заболеваемости, вызванной внутриутробными задержкой развития плода и асфиксией. Большую часть смертей вследствие преэклампсии и эклампсии можно избежать путем оказания своевременной и эффективной помощи женщинам с этими осложнениями. Оптимизация медицинской помощи для профилактики и лечения женщин с гипертензивными расстройствами является актуальной проблемой современной медицины [1].

Анатомические и функциональные изменения почек и регуляция артериального давления при нормальной беременности

Чтобы понимать болезни почек, индуцируемые беременностью, в первую очередь нужно хорошо понимать, что происходит с ними при нормальной, то есть физиологической беременности.

У беременной женщины почки увеличиваются (рис. 1 А). Увеличение в основном обусловлено расширением чашечно-лоханочной системы из-за гидронефроза. Чаще страдает правая почка. Антенатальный гидронефроз и увеличение почек, включая лёгкие степени, можно обнаружить почти у 80 % беременных женщин, причём начиная уже с ранних сроков [3].

Отчасти, антенатальный гидронефроз может быть объяснён расслабляющими эффектами прогестерона, который уменьшает тонус гладких мышц и перистальтику мочеточников. К тому же увеличивающаяся матка оказывает механическое воздействие, сдавливая, как правило один мочеточник. Расширяющаяся собирательная система может удерживать до 300 мл мочи, что приводит к застою и повышению риска инфицирования. И, следовательно, развития бактериурии, пиелонефрита. Эти явления обратимы и примерно за 6 месяцев у здоровой жен-

щины всё приходит в норму. Однако, требуется дифференциальный диагноз 1) транзиторного гидронефроза (разрешается в течение беременности); 2) изолированного гидронефроза (без патологии почек); 3) обструкции лоханочно-мочеточникового перехода; 4) пузырно-мочеточникового рефлюкса; 5) обструкции мочеточниково-пузырного соединения; 6) поликистоза; 7) уретероцеле; 8) эктопий мочеточника; 9) атрезий и уrogenитальных пороков [3].

Не только нарушения уродинамики увеличивают почку, но и её полнокровие. В результате скоординированного действия релаксина, хорионического гонадотропина, эстрадиола и прогестерона при беременности во всём организме происходит системная вазодилатация [4]. (рисунок 1, В). В связи с этим увеличивается и почечный кровоток, в том числе гломерулярный плазмоток, и, следовательно, и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Увеличение СКФ является одним из самых ранних изменений в почках. Она увеличивается на 50 процентов по сравнению с СКФ до беременности [5], судя по клиренсу креатинина. Что касается креатинина, его выработка, как и выработка других продуктов азотистого метаболизма при беременности на первых порах не изменяется. А поскольку СКФ возросла, то концентрация тех веществ (креатинина,

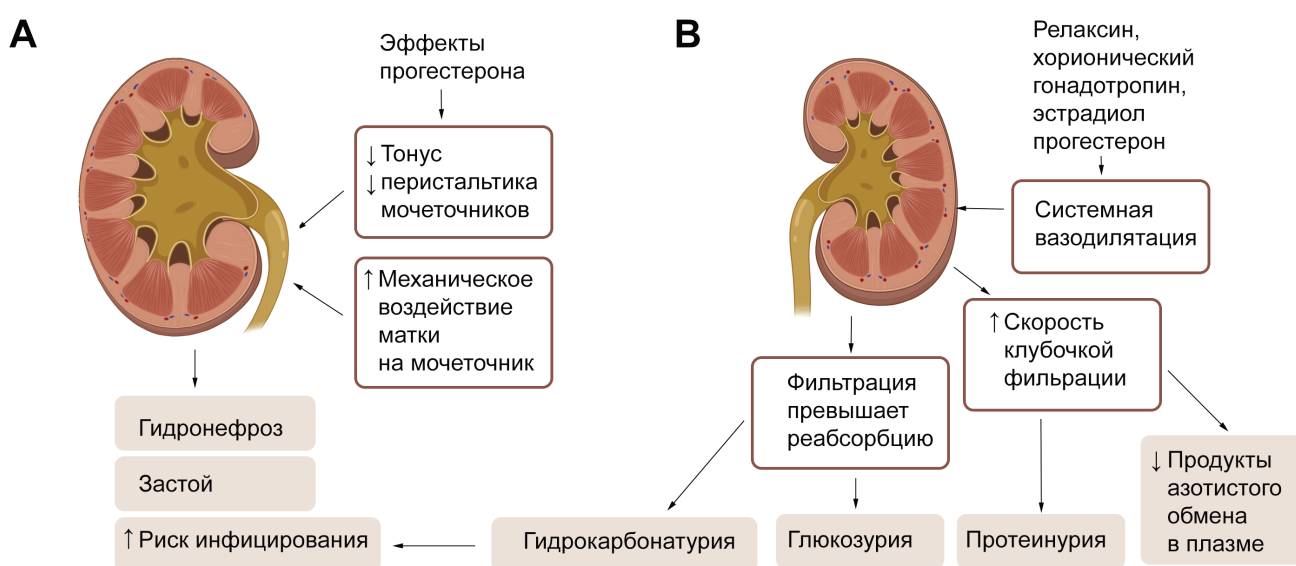


Рис 1. Изменения почек при физиологической беременности. А: Снижение тонуса и перистальтики мочеточников, давление матки на мочеточник вызывают гидронефроз и застой, повышают риск инфицирования; В: скорость клубочковой фильтрации возрастает вследствие системной вазодилатации, и это вызывает снижение концентрации продуктов азотистого обмена в плазме крови. При нормальной беременности может наблюдаться физиологическая протеинурия, глюкозурия. Гидрокарбонатурия и смещение pH также может способствовать бактериурии.

Fig. 1. Kidneys in physiological pregnancy. A: Reduced ureteric peristalsis, mechanical compression of the ureter cause hydronephrosis and stasis, and increase the risk of infection; B: glomerular filtration rate increases due to systemic vasodilation, and this causes a decrease in the concentration of nitrogen metabolite products in the blood plasma. During normal pregnancy, physiological proteinuria and glucosuria may be observed. Urinary bicarbonates and alkaline pH may also contribute to bacteriuria.

мочевой кислоты, азота мочевины), что циркулируют в плазме крови, соответственно, снижается [6]. Но потом, с течением беременности продукты азотистого обмена постепенно нормализуются. Считается, что повышенный клиренс необходим для того, чтобы справиться с увеличением продукции азотистых веществ плацентой и плодом.

Есть сведения о том, что во время беременности изменяется канальцевая реабсорбция, на что может указывать глюкозурия. Глюкозурия обычно возникает, когда нагрузка отфильтрованной глюкозой превышает максимальную канальцевую реабсорбционную способность. При беременности наблюдается менее эффективная реабсорбция и вариабельность экскреции глюкозы [5]. Физиологическая глюкозурия беременных исчезает после родов через 2–3 месяца.

Вследствие повышения СКФ развивается также физиологическая протеинурия беременных. Суточная экскреция белка при беременности составляет 150–300 мг. Рост протеинурии во время беременности часто связывают с повышением СКФ, хотя сроки не совпадают с пиковым её увеличением [7].

Во время нормального детоношения значительные изменения претерпевает водно-солевой баланс. Осмоляльность плазмы составляет около 270 мОсм/кг, а уровень натрия в сыворотке снижается в среднем на 4–5 мэкв/л. Во время беременности сни-

жается порог стимуляции осморецепторов антидиуретического гормона (АДГ) и жажды. В этом играет роль хорионический гонадотропин, релаксин, альдостерон. Им противостоит повышенная клубочковая фильтрация, предсердный натрийуретический пептид и прогестерон, но баланс всё равно смещается в сторону задержки натрия. Его накапливается до 900 или даже до 1000 мэкв [8]. Интересно отметить, что метаболический клиренс АДГ увеличивается на 10-й неделе и в середине беременности из-за фермента, вырабатываемого плацентой, вазопрессиназы. Пиковая активность ферментов приходится на третий триместр, остается высокой во время схваток и родов, а затем падает до неопределяемого уровня через 2–4 недели после родов. Однако концентрации АДГ в плазме обычно остаются нормальными во время беременности из-за повышенной секреции [9].

Большая часть натрия попадает в ткани плода, меньшая – примерно 1/3 – равномерно распределяется между сосудистым руслом и интерстицием в организме матери. При этом увеличивается объём циркулирующей крови (ОЦК), максимально во второй половине беременности, примерно на 40–50 % (рис. 2). Поскольку ОЦК увеличивается в основном за счёт воды, при этом снижается гематокрит, гемоглобин, общий белок и возникает так называемый фе-

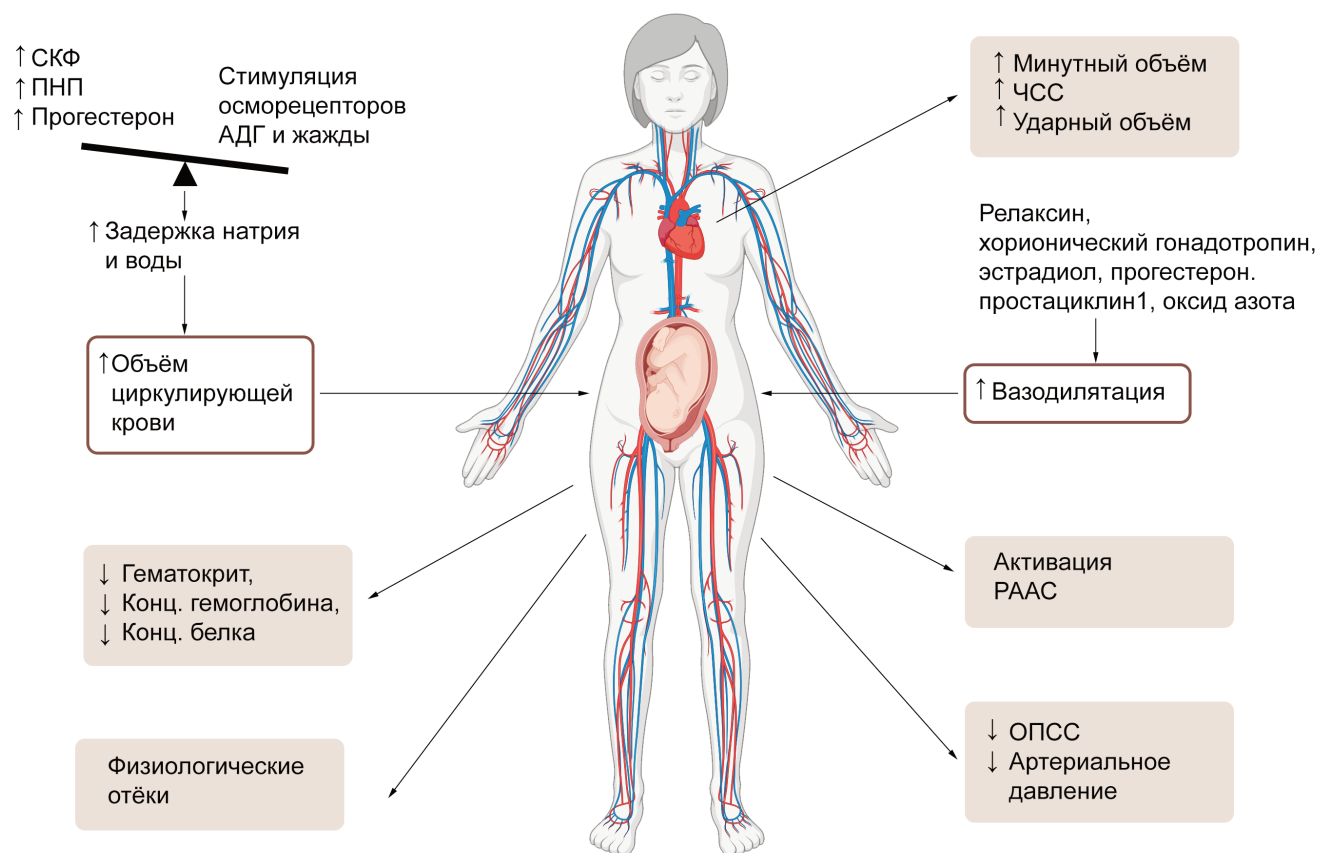


Рис. 2. Основные изменения в кровообращении во время нормальной беременности. Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; АДГ – антидиуретический гормон; ЧСС – частота сердечных сокращений; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОПСС – общее периферическое сопротивление.

Fig. 2. Major changes in circulation during normal pregnancy. Notes: СКФ – glomerular filtration rate; ПНП – atrial natriuretic peptide; АДГ – antidiuretic hormone; ЧСС – heart rate; РААС – renin-angiotensin-aldosterone system; ОПСС – total peripheral resistance.

номен «разведения» крови [5]. Но, кроме этого, из-за натрия увеличивается гидрофильность тканей и развиваются физиологические отёки, выявляемые на разных сроках беременности у 80 % женщин. Эти отёки нестойки, не коррелируют с протеинурией и/или повышением АД и не требуют в связи с этим лечения.

Однако несмотря на то, что минутный объем кровообращения повышен, артериальное давление (АД) снижается, чему способствует выраженная системная вазодилатация. Во время беременности диастолическое АД (ДАД) и среднее артериальное давление снижаются сильнее, чем систолическое (САД). АД снижается до минимума во втором триместре (на 5–10 мм рт. ст. ниже исходного уровня), но большая часть снижения происходит на ранних стадиях беременности (6–8 недель) [11]. АД начинает повышаться в третьем триместре и после родов возвращается к уровню, близкому к изначальному.

В ответ на вазодилатацию и снижение АД во время нормальной беременности происходит значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышенная активность РААС происходит на ранних сроках беременности, при этом объем плазмы увеличивается начиная с 6–8 недель и постепенно увеличивается до 28–30 недель. Во время беременности по мере увеличения выработки эстрогена увеличивается и выработка субстрата ренина (ангиотензиногена); таким образом, уровни ангиотензина увеличиваются на протяжении всей беременности. Эта активация поддерживает АД и помогает удерживать натрий и воду, поскольку расширение системных и почечных артерий матери создает «недонаполненную» сердечно-сосудистую систему. Увеличение уровня ренина в крови сопровождается повышением секреции альдостерона. Активация минералокортикоидных рецепторов материнским альдостероном, по-видимому, необходима для роста трофобласта и нормальной фетоплацентарной функции [12].

Состояние продукции ангиотензина I у беременных изучено недостаточно, однако, по-видимому, уровень его также повышен, поскольку у беременных с нормальным АД выявляют нежелательно избыточный ответ на острую блокаду ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [13].

Сосудистая патология плацентарного русла

Взаимосвязь, которая раскрыта выше, обуславливает также и особенности болезней почек, индуцированных беременностью. По современным представлениям, эти заболевания являются системными осложнениями беременности, при которых поражаются практически все жизненно важные органы. Ключевую роль по этим представлениям играет сосудистая патология плаценты, и при этом эти осложнения всегда сопровождается гипертензия [14]. Изменения в плаценте запускаются задолго до того, как клинические и функциональные проявления заболевания станут очевидными. «Поломка» происходит во время раннего формирования плаценты, когда в спиральные артерии матки попадают вневорсинчатые цитотрофобласты – разновидность специализи-

рованных фетальных клеток. Вторжение цитотрофобластов должно в норме стимулировать ремоделирование эпителиального слоя спиральных артерий, то есть делать их такими, чтобы они пропускали больше крови, не были подвержены рестрикции.

Считается, что для оптимального ремоделирования важен баланс про- и антиангиогенных факторов и их рецепторов [15]. Так, есть *fms*-подобная тирозинкиназа – 1, трансмембранный клеточный рецептор, лигандами которого являются плацентарный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов. Когда на рецептор попадает плацентарный фактор роста, они продолжают держаться на клетке, и это делает возможным ангиогенез. В отличие от мембранного рецептора, усеченная растворимая форма этого белка не входит в состав клеточных мембран, но также способна связывать факторы роста, и поскольку не находится на поверхности клеток, а свободно циркулирует, за счёт этого связывания она оказывает антиангиогенный эффект.

Для диагностики имеет значение соотношение растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы – 1 (*sFlt-1*) и плацентарного фактора роста (*PlGF*) [16]. Данное соотношение проиллюстрировано в рис. 3.

Если соотношение низкое, более вероятно, что фактор роста попадёт на рецептор, который находится на мембране; при высоком соотношении растворимых белков тирозинкиназы слишком много, и они более вероятно окажут антиангиогенный эффект.

Известно, что *sFlt-1* вырабатывается в небольших количествах в эндотелиальных клетках и моноцитах, но основным источником служит плацента: когда плацента рождается, концентрация в сыворотке крови *sFlt-1* сильно падает [17].

Выработка *sFlt-1* стимулируется гипоксией. Даже при здоровой беременности плацента развивается в гипоксической среде, и это приводит к 20-кратному увеличению экспрессии рецептора. А при нездоровой ситуации это увеличение может достигать 43-кратного. Возникает замкнутый круг: гипоксия усиливается, но и *sFlt-1* становится всё больше и больше, и она всё сильнее мешает ангиогенезу (рис. 4).

Циркулируя в кровотоке материнского организма, эта молекула воздействует на отдалённые ткани, и, что очень плохо, вызывает мультисистемную эндотелиальную дисфункцию с вазоконстрикцией [17]. Кроме тирозинкиназы есть также другие маркеры осложнений, например растворимый эндотелин, который связывает трансформирующий фактор роста бета [18], а также иммунные факторы, интерлейкины [15].

В литературе можно встретить описание острого маточно-плацентарного атероза [19]. Это некротизирующая артериопатия, характеризующаяся некрозом стенки сосудов, накоплением пенистых клеток (то есть макрофагов, содержащих липиды) в поврежденной сосудистой стенке, пролиферацией фибробластов и периваскулярной инфильтрацией мононуклеарными клетками. Эта сосудистая патология приводит к усилению гипоксии плаценты, что в свою очередь стимулирует выработку разных белков и других веществ, которые, циркулируя, вызывают аналогичную мультисистемную эндотели-

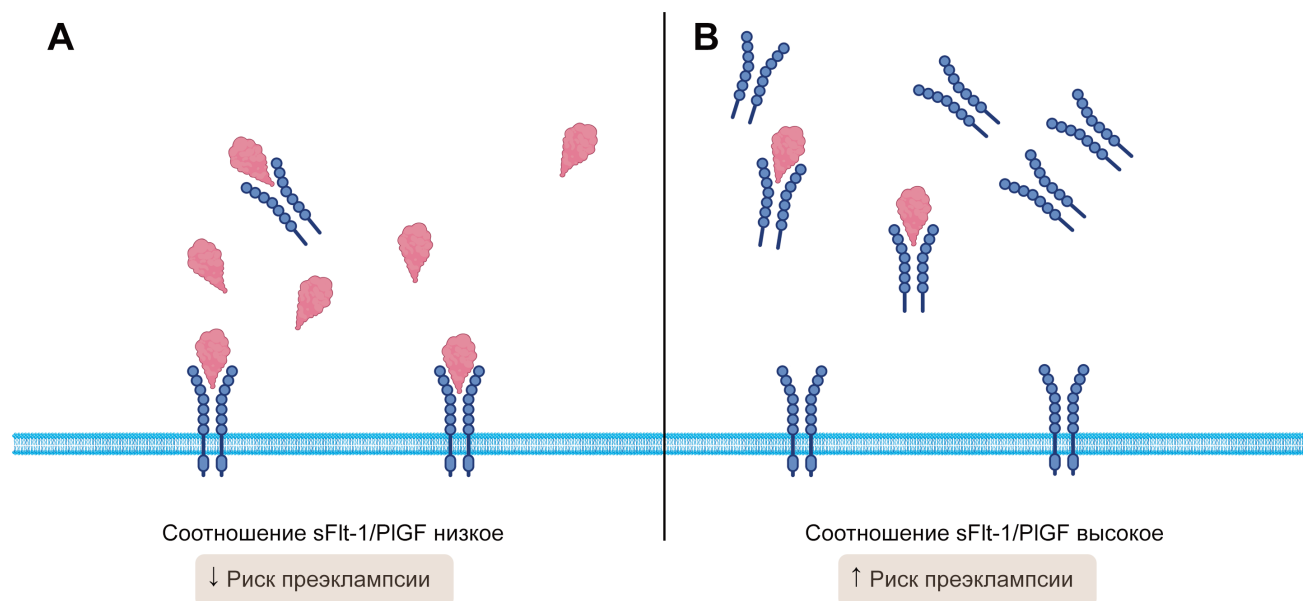


Рис. 3. Соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) и риск преэклампсии. А: низкое; В: высокое.

Fig. 3. The ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) and the risk of preeclampsia. A: low; B: high.

альную дисфункцию, вазоконстрикцию, оксидативный стресс, микроэмболы.

Дисфункция почек

Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации при болезни почек, индуцируемой беременностью уже не повышаются так выражено как в норме, а зачастую даже снижаются. При том, что СКФ растёт недостаточно или даже уменьшается, задержка натрия и воды увеличивается. Что может вызывать такие изменения функций почек?

Микрочастицы, высвобождаемые из апоптотических трофобластов в результате ишемии, приводят к обширным повреждениям эндотелия. В почки тоже попадают белки, и другие вещества, которые связаны с ишемией плаценты, такие, как sFlt-1. sFlt-1 не сама по себе вызывает повреждение, а ингибирует ангиогенные факторы. А это ингибирование вызывает повреждение эндотелия клубочков – гломерулярный эндотелиоз и тромботическую микроангиопатию [20, 21]. Последняя обусловлена также повышенной выработкой тканевого фактора (тромбопластина) при беременности, повреждением эндотелия и провоспалительными влияниями [18]. Гломерулярный эндотелиоз обратим и исчезает в течение нескольких недель после родоразрешения.

Большую роль в болезни почек, индуцированной беременностью играет также подоцитопатия [21].

Подоциты покрывают капилляры в клубочке со стороны пространства Боумана. При потере одного подоцита, соседние подоциты расширяют свои ножные отростки, чтобы прикрыть оголённую базальную мембрану, чтобы предотвратить просачивание через неё белков. При осложнениях беременности потеря подоцитов связана с ингибированием васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), она выражена настолько, что сохранившиеся подоциты не успевают прикрывать оголившуюся базальную мембрану, что ведёт к патологической протеинурии [20]. Кроме белков плазмы в образцах мочи наблюдаются повышенные уровни белков, участвующих в путях свертывания крови, комплемента, РААС и клеточной адгезии. Повреждённые подоциты первые попадают в мочу. Это явление называется подоцитурия. Подоцитурия является ранним маркером осложнений беременности, появляющимся задолго до клинических или функциональных изменений, характерных для преэклампсии [22].

Нефрологам широко известно, что потеря подоцитов грозит гломерулосклерозом. Считается, что если потеряно 20-40 % подоцитов в клубочке, то это уже так называемая «точка невозврата». После этой точки начинается облитерация клубочка. Это происходит потому, что капилляр перестаёт получать структурную поддержку от подоцитов [23].

Отдалённые последствия повреждения подоцитов в результате осложнений беременности довольно серьёзные. В лучшем случае это сохраняющаяся после родов протеинурия, которая длится до 2 лет. Чем тяжелее было осложнение беременности, тем дольше длится протеинурия. Повреждение подоцитов способствует более высокому риску поздней гипертензии, хронической болезни почек, инсульта, ишемической болезни сердца, и может развиваться терминальная почечная недостаточность [18, 21].

Наконец, к почечной дисфункции предрасполагают те же механизмы, которые связаны с эссенциальной гипертензией и повреждением артерий при ней. Так, выраженная артериальная гипертензия при преэклампсии, подобно злокачественной может прямым образом повреждать междольевые артерии, вызывая их фибриноидный некроз и склероз [18]. При таком повреждении артериальная гипертензия впоследствии сохраняется, иногда со злокачественным течением.

О гемодинамике при преэклампсии

Артериальная гипертензия (АГ) является неотъемлемой частью рассматриваемой нами патологии. По сравнению с гемодинамикой женщин с

физиологической беременностью, при индуцированном ней заболеванием почек, происходит не снижение, а повышение системного сосудистого сопротивления, что и увеличивает АД.

Интересно, что РААС активируется не так сильно, как при нормальной беременности. Уровни этих веществ ниже. Хотя, всё же выше, чем у небеременных женщин.

Дело в повышении чувствительности к норадреналину и ангиотензину II [24]. Так, например, при нормальной беременности рецепторы к ангиотензину 2 первого типа подавляются активными формами кислорода. А при преэклампсии эти рецепторы образуют гетеродимер с рецептором брадикинина B2, который позволяет ангиотензину 2 реализовать свои прессорные эффекты [25]. Во-вторых, есть сведения, что плацентарная гипоксия способствует выработке циркулирующих аутоантител к рецептору ангиотензина 2 первого типа. Эти аутоантитела находят рецептор, и действуют подобно ангиотензину, агонистически, увеличивая вазоконстрикцию [26].

Имеются также исследования sFlt-1, указывающие на подавление вазодилатирующих свойства вазкулярного и плацентарных факторов роста [27].

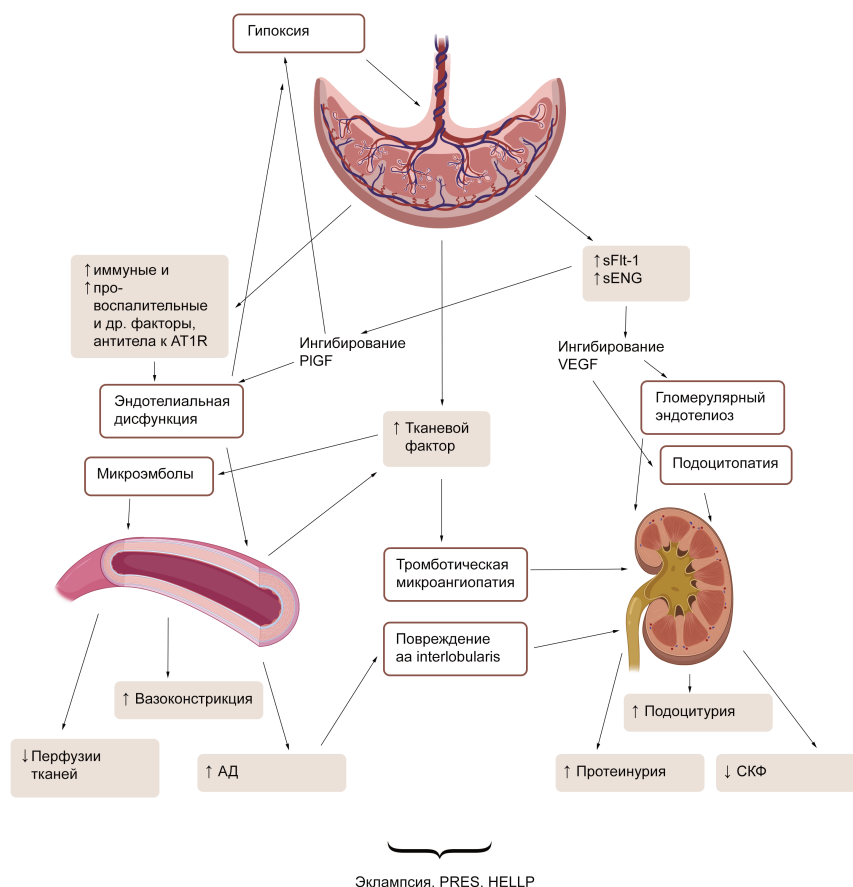


Рис. 4. Основные патогенетические влияния, упомянутые в настоящем обзоре. Примечание: AT1R – рецептор ангиотензина 2 первого типа; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; PlGF – плацентарный фактор роста; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии; HELLP – гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов.

Fig. 4. The main pathogenetic effects mentioned in this review. Note: AT1R – angiotensin 2 receptor type 1; sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1; PlGF – placental growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; АД – blood pressure; СКФ – glomerular filtration rate; PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome; HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count.

Помимо всего прочего вазоконстрикцию увеличивает активация симпатической нервной системы, тромбоксана A1, эндотелина, особенно эндотелина 1, подавление простаглицлина и оксида азота. Сочетание вазоконстрикции, уменьшения ОЦК и тромбообразование влечёт за собой нарушение перфузии тканей с развитием ишемии органов, в основном плаценты, почек, головного мозга и печени. Конечный фенотип гипертензивного расстройства можно предсказать уже на ранних сроках беременности при условии включения в оценку сердечно-сосудистой системы матери информации от всех основных компонентов кровообращения: сердца, центральных и периферических артерий, проводящих и емкостных вен, а также содержания воды в организме [15, 28].

Клинические рекомендации и терминология

В последние годы появилось довольно много клинических рекомендаций по преэклампсии, в первую очередь обществ акушеров гинекологов/обществ по изучению гипертензии беременных: международных [1, 29], зарубежных стран [14, 30, 31] и российского общества [32]. Поскольку преэклампсия относится к гипертензивным расстройствам беременности, в клинических рекомендациях по гипертензии, например, европейских [33] или российских [34] содержатся также соответствующие разделы.

Пока не стали распространяться международные термины, в отечественной практике применялся термин «нефропатия беременных». Термин подразумевал, что это одна из стадий гестоза (сокращенное от немецкого термина “Gestationstoxicose” - токсикоз беременных), который подразделяли на водянку (изолированные отеки), нефропатию беременных (сочетание протеинурии и гипертензии), преэклампсию (отличающуюся от нефропатии умеренным поражением ЦНС) и эклампсию (нефропатия и тяжелое поражение ЦНС с судорогами и нередко комой). Теперь же терминология приблизилась к международной. Нефропатия беременных и преэклампсия, по сути, стали синонимами. А преэклампсию и эклампсию относят к гипертензивным расстройствам беременных [32, 34]. Отеки в настоящее время не рассматриваются в качестве диагностического признака преэклампсии из-за их неспецифичности.

Классификация и критерии гипертензивных расстройств беременности

Наиболее логичной представляется структура классификации, которая имеется в клинических рекомендациях европейского общества гипертензии в разделе про беременных [33]. Логичность обеспечена многоуровневым списком (табл. 1). Классификации в других документах схожи по смыслу.

Можно обратить внимание, что в европейской классификации преэклампсия явно обозначена как подвид гестационной гипертензии [33]. Российские рекомендации акушеров-гинекологов перечисляют гестационную гипертензию отдельно от преэклампсии [32]. Не смотря на небольшие разночтения в

логической организации классификации, критерии гипертензивных расстройств в целом во всех клинических рекомендации схожи:

Существовавшая ранее гипертензия: это такая артериальная гипертензия (АГ), которая установлена до беременности или во время беременности, но в сроки до 20 недель. Такая АГ обычно сохраняется более 42 дней после родов и может сопровождаться или не сопровождаться протеинурией;

Первичная АГ (синонимы эссенциальная АГ, гипертоническая болезнь) – это такая форма длительного и стойкого повышения артериального давления, диагноз при которой устанавливается путем исключения всех вторичных гипертензий;

Вторичная АГ – это синдром стойкого повышения АД, причина которого известна (например, эндокринные или рено-васкулярные вторичные АГ);

Гипертензия белого халата – это состояние, которое устанавливается при условии, что во время измерения АД в офисе врача (в клинических условиях) наблюдается повышение АД, а при измерении во внеофисных условиях оно в пределах нормы;

Маскированная АГ – это состояние, которое устанавливается при условии, что во время измерения АД в офисе врача (в клинических условиях) оно в пределах нормы, а при измерении во внеофисных условиях наблюдается его стойкое повышение;

Гестационная АГ – это такая гипертензия, которая развивается после 20 недель беременности и обычно проходит в течение 42 дней после родов;

Транзиторная гестационная АГ – это такая гипертензия, которая обычно выявляется в клинике, но затем разрешается при повторных измерениях АД, проводимых в течение нескольких часов. Транзиторная гестационная АГ требует тщательного наблюдения, так как связана с риском развития преэклампсии;

Преэклампсия – это гестационная гипертензия, сопровождающаяся протеинурией или другими поражениями материнских органов (см. далее), впервые возникших на 20 неделе беременности или после нее;

Существующая ранее гипертензия плюс наложенная преэклампсия – это такой вид гипертензивных нарушений беременности, при которой к ранее существовавшей АГ после 20 неделе беременности присоединяется любая из дисфункций материнских органов, соответствующих преэклампсии, или дальнейшее повышение АД при впервые возникшей протеинурии;

Антенатально неклассифицируемая АГ – такой вид гипертензии, при которой нельзя достоверно утверждать, гестационная ли она или ранее существовавшая. Если АД впервые регистрируется после 20 недель беременности и диагностируется артериальная гипертензия, необходима повторная оценка через 42 дня после родов. Если гипертония разрешается, ее следует переклассифицировать как гестационную, тогда как если гипертензия сохраняется, ее следует переклассифицировать как ранее существовавшую.

Нужно заметить, что такого термина, «антенатально неклассифицируемая гипертензия» в российских клинических рекомендациях пока нет. Но

всё-таки нужно знать о тех ситуациях, когда окончательный диагноз может быть установлен через 42 дня после родов.

Большинство клинических рекомендаций делят критерии преэклампсии на обязательные и дополнительные, среди которых в списке должен быть хотя бы один.

Обязательный критерий преэклампсии - АГ. Российские клинические рекомендации [32] дают классификацию умеренной и тяжёлой преэклампсии, в которой умеренную относят к состояниям, в которых АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., а тяжёлую – $\geq 160/110$ мм рт.ст. Однако, в остальных клинических рекомендациях (международных и зарубежных стран) разделение на пороговые величины $\geq 140/90$ или $\geq 160/110$ мм рт.ст. имеет совершенно иной смысл, который определяется методологией измерения АД. Так, критериями преэклампсии, согласно этим рекомендациям, могут быть 2 условия:

повышение артериального давления после 20 недель беременности, систолического ≥ 140 , диастолического ≥ 90 мм рт. ст. в двух подходах с интервалом как минимум 4 часа;

или повышение артериального давления после 20 недель беременности, систолического ≥ 160 , диастолического ≥ 110 мм рт. ст.

При первом варианте рекомендуется подтвердить АГ, проведя измерение через как минимум 4 часа. При втором варианте, при обнаружении высокого АД, 4-часовой период не требуется, а рекомендуется немедленно переходить к лечебным мероприятиям. Можно встретить уточнения, что при значениях $\geq 160/110$ мм рт.ст. подтвердить цифры следует через 15 минут [14, 29]. Более того, международное общество по изучению гипертензии беременных прямо указывает: в клинической практике не следует использовать термин «тяжелая преэклампсия», поскольку все женщины с преэклампсией подвержены риску развития тяжелых проявлений [29].

Из следующих критериев должен быть хотя бы один:

- протеинурия;
- другие остро возникающие признаки повреждения почек;
- вовлечение печени;
- неврологические осложнения (например, эклампсия, изменение психического статуса, слепота, инсульт, сильные головные боли, стойкие зрительные скотомы);
- гематологические осложнения (тромбоцитопения, ДВС-синдром, гемолиз)
- маточно-плацентарная дисфункция (задержка роста плода, аномальный поток в пупочной артерии (доплеровским методом) или мертворождение).

Факторы риска и течение преэклампсии

Одним из факторов риска является первое вынашивание. У первородящих могут в повышенном количестве вырабатываться некоторые факторы, вызывающие преэклампсию, например, sFlt-1 [15]. Риск есть у женщин с возрастом старше 35 и моложе 19 лет; у курящих; у имеющих наследственное

Таблица 1

Гипертензивные расстройства беременности (по [33])
Hypertensive disorders of pregnancy (according to [33])

А	Существовавшая ранее (или хроническая) гипертензия, в том числе: 1. Первичная; 2. Вторичная; 3. Гипертензия белого халата; 4. Маскированная артериальная гипертензия.
Б	Гестационная гипертензия, в том числе: 1. Транзиторная; 2. Преэклампсия.
В	Существующая ранее гипертензия + наложенная преэклампсия
Г	Аntenatalно неклассифицируемая гипертензия

отягощение по патологии беременности по материнской линии. При многоплодной беременности тоже есть риск: отклонения, рассмотренные выше, более выражены. Повышен риск при вспомогательных репродуктивных технологиях. Наибольший риск у женщин, у которых до беременности уже была патология сердечно-сосудистой системы (в первую очередь, артериальная гипертензия) или почек, а также системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, ожирение. При заболеваниях в анамнезе повышение риска более чем очевидно: так, изначально нарушенная функция почек притупит необходимое возрастание скорости клубочковой фильтрации [18]. Стоит упомянуть такой фактор риска, как трисомия плода по 13 хромосоме (синдром Патау). В этой хромосоме расположен ген fms-подобной тирозинкиназы-1 [17].

Преэклампсия всегда развивается во второй половине беременности. В большинстве случаев она возникает после 34 недель гестации. Раннее развитие (от 20 до 34 недель) и тяжёлое течение нефропатии беременных свойственно пациенткам с антифосфолипидным синдромом [35].

Преэклампсия чаще характеризуется прогрессирующим течением, которое выражается в неуклонном нарастании протеинурии и гипертензии или появлении новых клинических признаков, в результате чего возможно развитие таких критических состояний, как эклампсия, острый синдром ДВС, печёночная или почечная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гибель плода. Период времени от первых клинических проявлений нефропатии до развития этих состояний варьирует от 2 сут до 3 нед, не превышая у большинства пациенток 12 сут. Длительность докритической стадии преэклампсии составляет обычно 4 – 5 недель, однако возможно (хотя и очень редко) фульминантное течение, при котором проходит всего несколько часов от появления первых симптомов до фатального исхода [18].

Темп нарастания протеинурии при преэклампсии разный: иногда, в исключительных случаях от момента появления белка в моче до развития массивной протеинурии (5 – 10 или даже 15 – 30 г/сутки) проходит всего несколько часов.

При своевременном родоразрешении нефротический синдром может не сформироваться. Но при относительно длительном существовании (несколько недель) протеинурии, превышающей 3 г/сут, развитие нефротического синдрома возможно. Как правило, протеинурия сочетается с тяжелой гипертензией. Однако в ряде случаев АД повышается незначительно, что не исключает развития преэклампсии и эклампсии, которая манифестирует изолированной протеинурией [1, 14, 29-32].

Эклампсия

Эклампсия – это возникновение одного или нескольких эпизодов генерализованных тонико-клонических судорог, не связанных с другими заболеваниями, у женщин с гипертоническим расстройством беременности [32]. Поражение ЦНС (эклампсия) в большинстве случаев развивается в результате прогрессирования преэклампсии, однако в 15–20 % случаев эклампсия может возникнуть без предшествующих протеинурии и гипертензии.

Эклампсию считают признаком ишемического поражения ЦНС, по-видимому, обусловленного спазмом сосудов головного мозга и тромбоцитарной микроангиопатией вследствие внутрисосудистой гиперкоагуляции. Эклампсия развивается во второй половине беременности, обычно перед родами или в течение недели после них (у некоторых пациенток непосредственно в родах), проявляется судорогами, напоминающими эпилептический припадок, и, как правило, сопровождается гипертензией, хотя не обязательно тяжелой. Развитию судорожного синдрома может предшествовать короткий период продромы в виде головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии, тошноты или рвоты. Возможны повышение активности печеночных ферментов в крови, гиперурикемия, тромбоцитопения и нарушения свертывания крови [32].

С учётом возможности развития эклампсии при отсутствии протеинурии и АГ рекомендовано у женщин во второй половине беременности рассматривать описанные продромальные симптомы как ранние проявления преэклампсии, пока не установлена их другая причина [1, 18, 32].

Синдром задней обратимой энцефалопатии

Синдром задней обратимой энцефалопатии (или английская аббревиатура PRES) — это клинорентгенологический синдром, характеризующийся головной болью, судорогами, изменением психического статуса и снижением зрения, характеризующийся вазогенным отеком белого вещества, поражающим преимущественно задние затылочные и теменные доли головного мозга [36].

В названии этого синдрома содержится радиологический признак – изменение интенсивности сигнала, отражающего вазогенный отек головного мозга, локализованного преимущественно в задних теменно-затылочных отделах. В большинстве случаев процесс благополучно разрешается, на что указывает присутствующее в определении синдрома слово «обратимый», но PRES может заканчиваться неблагоприятно.

HELLP-синдром

HELLP-синдром в настоящее время рассматривают как вариант течения тяжелой формы преэклампсии. Термин HELLP – это акроним, берущий свое происхождение от начальных букв патологических состояний, его образующих:

H – гемолиз;

EL – повышение уровня печеночных ферментов;

LP – снижение уровня тромбоцитов – тромбоцитопения.

Опасностью HELLP-синдрома являются запоздалая диагностика вследствие неяркой или неполной клинической картины и быстрое прогрессирование, приводящее к полиорганной недостаточности, что и является причиной материнской смертности [18].

К сожалению, материнская смертность при HELLP-синдроме может достигать 24 %.

Синдром связан всё с тем же повреждением эндотелия, которое нарушает все его функции: регуляцию вазореактивности, проницаемости, тромборезистентности [37]. Последняя приводит к фиксации на поврежденном эндотелии тромбоцитов. Они разрушаются, их «обломки» распространяются в системном кровотоке, активируя свертывающую систему крови. Высвобождение прокоагулянтов из разрушенных тромбоцитов и их фрагменты приводят к активации коагуляции, в результате происходит отложение фибрина в просвете сосудов и развитие множественных тромбозов.

Разрушение тромбоцитов приводит к уменьшению их количества – тромбоцитопении (менее 100 000 в 1 мкл). На разрушенные фрагменты тромбоцитов фиксируются эритроциты и также разрушаются; начинается процесс внутрисосудистого гемолиза, который в настоящее время обозначается как микроангиопатическая гемолитическая анемия. Внутрисосудистый гемолиз в сочетании с тромбоцитопенией обозначают термином «тромботическая микроангиопатия». Это основополагающий процесс HELLP-синдрома. Следующий этап повреждающего действия тромботической микроангиопатии – многочисленные тромбозы в микроциркуляторном русле печени. Следствием является повреждение гепатоцитов – цитолиз с высвобождением печеночных ферментов в системный кровоток; это третья составляющая HELLP-синдрома. У 25% пациенток эта патология осложняется развитием синдрома ДВС.

Не во всех клинических наблюдениях все 3 звена проявляются в полной мере. Возможно превалирование лишь одного или двух патологических процессов. Но, тем не менее это не снижает в целом тяжести состояния пациентки. Важно, что можно встретить проявления HELLP-синдрома у пациенток без клинических критериев преэклампсии, что затрудняет своевременное распознавание и принятие решения о родоразрешении [38].

Измерения артериального давления

Основным местом измерения артериального давления при беременности является клиника (или в офисе врача, так называемое «офисное» АД). Из-

мерения необходимо проводить при каждом антенатальном визите и руководствоваться критериями, при которых подтверждение проводится как минимум через 4 часа или, при АД $\geq 160/110$ мм рт.ст., через 15 минут. Другим допустимым способом, дополняющим офисное измерение, является домашнее мониторирование артериального давления (ДМАД) [1, 14, 29, 30, 31].

Как для офисного, так и для ДМАД порог, при котором говорят об АГ, одинаковый – систолическое 140, диастолическое 90 мм рт.ст. [33].

В российских рекомендациях акушеров-гинекологов рекомендуется назначить «ежедневный самостоятельный мониторинг АД на протяжении *всей* беременности», при этом «ежедневный мониторинг может проводиться пациенткой самостоятельно 3 раза в день с ведением дневника» [32]. В современных европейских руководствах, однако, не рекомендовано проводить слишком частые (каждый день) измерения АД [33, 39], которые провоцируют тревожность у пациента. Современные исследования показывают, что для беременных применимы те же самые схемы ДМАД, как и для общей группы: то есть перед каждым антенатальным визитом рекомендуется 5-7 дневная схема с подходами к измерениям 2 раза в день утром и вечером (в каждом подходе по 2 измерения через двухминутный интервал, всего 4). Есть также рекомендация по частоте измерений при длительном наблюдении между посещениями врача – «один или 2 раза в неделю или в месяц в зависимости от тяжести состояния» [39]. Таким образом, беременную женщину нужно учить измерять утром и вечером 5 – 7 дней перед каждым антенатальным визитом (а он должен быть каждые 2 недели), и, после 20 недели ещё 1 – 2 раза в ту неделю, которая не охвачена 5 – 7-дневной схемой.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) беременных женщин в международных и зарубежных клинических рекомендациях упоминается лишь изредка как один из способов внеофисного измерения АД, но чаще не указывается никак. Дело в том, что автоматическая интерпретация осциллограмм при беременности в большинстве случаев затруднена из-за особенностей физиологии артерий и окружающих тканей у беременных, и золотым стандартом измерений является аускультативный способ [33]. Исключения составляют автоматические устройства, валидированные (то есть прошедшие проверочные исследования) и одобренные к клиническому применению при беременности и преэклампсии специально. Так, европейским и международным обществами по гипертензии для ДМАД среди беременных на настоящий момент одобрены только несколько автоматических устройств, а для СМАД – лишь одно (PAR Medizintechnik) [40].

Известны попытки использовать валидационные статьи в качестве маркетинговых инструментов, для продаж оборудования, применимость у беременных которого на деле не доказана. Но, однако, данные статьи отозваны редакторами в дальнейшем, как имеющие признаки недобросовестных исследований. Маркетинговую направленность таких ото-

званных статей раскрывает их множественный характер, одинаковый литературный стиль и оформление иллюстраций, публикация в журналах одного издательства [41, 42]. Вышеуказанные факты (наличие только одного в мире одобренного автоматического устройства СМАД, аускультативный золотой стандарт измерений АД у беременных) не учтены российскими клиническими рекомендациями по гипертензии у взрослых [34], которые не описывают ни важных особенностей офисного измерения при беременности, ни схем домашнего, а в разделе «гипертензия при беременности» рекомендуют только одно СМАД, что ставит грамотного врача в тупик и затрудняет внедрение адекватного метода, для которого есть технические и методологические возможности – ДМАД.

Тесты на протеинурию и другие рутинные исследования

Если артериальное давление нормальное, то ценность тестирования на протеинурию не большая. Диагностические характеристики тестов при этом низкие, протеинурия до начала гипертензии бывает очень редко [43]. Характеристики теста на соотношение белок/креатинин в моче лучше: он при первом посещении уже позволяет точно исключить патологическую протеинурию. Но эксперты ставят под сомнение целесообразность выделения ресурсов на рутинный скрининг на протеинурию при каждом дородовом визите, учитывая, что подавляющее большинство скрининговых тестов, по крайней мере для женщин из группы низкого риска и нормальным АД, будут отрицательными [44].

А при гипертензии, наоборот, очень важно проводить тесты. Не только при гипертензии, но и при других симптомах и признаках, указывающих на преэклампсию. Проводят:

- тесты на соотношение белок/креатинин;
- тесты на соотношение альбумин/креатинин;
- суточный сбор мочи.

Золотым стандартом является суточный сбор мочи для определения протеинурии. Есть разновидности, например суточный сбор для определения альбуминурии, но они в клинических рекомендациях указываются редко. Недостаточно высокие диагностические характеристики имеют также и более короткие периоды (есть разные варианты, от 2 часов, до 10) [45].

Меньшей чувствительностью и специфичностью обладают методы с использованием тест-полосок [29]. Можно отметить, что разрабатываются новые полоски, более «продвинутые». Их уже широко используют, но нужно помнить, что результаты различаются в зависимости от производителя и анализатора; тестирование с использованием автоматического анализатора может уменьшить погрешность. В клинических рекомендациях про тест-полоски мало информации, не смотря на их обилие. И, наконец, есть также способы с определением указанных соотношений, в первую очередь белок/креатинин в отдельных порциях мочи. Они ближе к золотому стандарту, чем тест-полоски [43].

Основные лабораторные исследования, проводимые при гипертензивных расстройствах беременности включают:

- общий анализ мочи;
- общий анализ крови;
- гематокрит;
- ферменты печени;
- сывороточный креатинин;
- сывороточную мочевую кислоту [33].

Говоря про мочевую кислоту, можно отметить, что важным признаком нефропатии беременных служит гиперурикемия (более 357 ммоль/л), которая, как правило, предшествует появлению протеинурии. Величина гиперурикемии позволяет дифференцировать преэклампсию, при которой содержание мочевой кислоты в крови может достигать 595 мкмоль/л, от транзиторной АГ, для которой характерны более низкие концентрации мочевой кислоты в крови [18].

Другие исследования, которые следует рассмотреть, включают УЗИ почек, если креатинин сыворотки или какой-либо анализ мочи отклоняются от нормы, и доплеровское УЗИ маточных и пупочных артерий [33].

Предсказание преэклампсии

В отличие от российских клинических рекомендаций акушеров-гинекологов совместно с реаниматологами, во многих рекомендациях (международных или других стран) есть разделы о предсказании преэклампсии [29, 30, 31]. Предсказать и знать точно о развитии преэклампсии до её клинических и функциональных проявлений – это вполне закономерное желание врача.

Для того чтобы оценить предсказующий тест, нужны не чувствительность и специфичность теста, а отношение правдоподобия (likelihood ratio, LR) конкретного результата. Поскольку частота преэклампсии относительно мала, скрининговые тесты с положительными результатами требуют высоких LR (больше 5 в идеале) для адекватного прогнозирования, а тесты с отрицательными результатами – низких (для уверенного исключения заболевания в идеале меньше 0,2) [46]. Относительно хорошими характеристиками в предсказании обладает доплерография маточно-плацентарного кровотока. Отношения правдоподобия для прогнозирования варьируют от 5 до 20, для исключения от 0,1 до 0,8 [30]. Основными недостатками этого метода являются вариативность (вероятно, связанная с опытом оператора). В российских рекомендациях этот метод рекомендуют проводить при антигипертензивном лечении каждые 7 – 10 дней [32].

Неотъемлемой частью стратификации заболевания и таргетной терапии становятся биомаркеры, связанные с ангиогенезом. В настоящее время оцениваются изменения в ряде циркулирующих антиангиогенных белков (sFlt-1 и растворимый эндоглиин) и проангиогенных белков (фактор роста плаценты [PlGF] и фактор роста эндотелия сосудов [VEGF]) [47].

Диагностику соотношения осуществляют при помощи электрохемилюминесцентного иммуноана-

лиза. Клинические рекомендации пока недостаточно подробно описывают применение и особенности использования маркеров, но в появляющихся консенсусных документах современное положение дел раскрыто в полной мере [16]. Примечательно, что изменения биомаркеров можно обнаружить по крайней мере за пять недель до появления симптомов преэклампсии, что очень привлекательно для ранней диагностики и лечения.

В канадских клинических рекомендациях предлагается комбинировать клинические признаки, факторы риска, доплерографию и биомаркеры, что вполне логично [31]. Появятся ли во всех остальных клинических рекомендациях советы по предсказанию преэклампсии, похоже, это дело времени.

Лечение преэклампсии

Все женщины с преэклампсией должны быть госпитализированы и находиться под тщательным наблюдением. Если преэклампсия возникла на сроке беременности 37 недель или после него, есть необходимость контроля гипертензии и индукции родов, чтобы получить быстрое обратное развитие всех клинических проявлений [32]. Клинически стабильные женщины с преэклампсией до 37 недель беременности могут лечиться амбулаторно. Однако, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение, родоразрешение может быть показано даже раньше 37 недель, если артериальная гипертензия остается тяжелой [32]. Родоразрешение до 37 недель также рекомендуется при: во первых, возникающих у матери неврологических, гематологических или сердечно-сосудистых проявлениях или, во вторых, при угрожающем статусе плода.

Ранее считали, что женщинам с преэклампсией нужен постельный режим. Теперь он не обязателен [18]. Важна динамическая оценка тяжести состояния женщины и плода. Она необходима для принятия своевременного решения о родоразрешении. С этой целью осуществляют тщательный контроль АД, определение протеинурии и диуреза, биохимическое исследование крови, включая определение концентрации общего белка, креатинина, мочевой кислоты, активности печёночных трансаминаз, контролируют содержание гемоглобина, гематокрит, число тромбоцитов в крови, параметры коагулограммы. Исследование плода включает ультразвуковые и биофизические методы.

Препаратом выбора для профилактики эклампсии считают сульфат магния [1, 29–34], который снижает возбудимость ЦНС в большей степени, чем нейролептики и транквилизаторы, и превосходит их по безопасности для матери и плода. Хотя сульфат магния в настоящее время не считают антигипертензивным ЛС, у большинства пациенток его применение приводит к снижению давления. Но нужно помнить, что длительное применение сульфата магния опасно в плане развития остеопатии у плода [48]. Сульфат магния рекомендуют также вводить сразу после родоразрешения, поскольку судороги, как правило, развиваются в раннем послеродовом периоде (его вводят внутривенно капельно в течение суток в тече-

ние суток). Применение перед родами нежелательно, поскольку он может ухудшить родовую деятельность или привести к осложнениям анестезии во время выполнения операции кесарева сечения.

Коррекция гипертензии необходима при эклампсии для предотвращения острых осложнений – кровоизлияния в мозг, отека лёгких, отслойки сетчатки [33]. Антигипертензивное лечение следует немедленно назначать при АД выше 160/100 мм рт.ст., но стоит опасаться быстрого снижения АД, которое может привести к гипоперфузии плаценты, головного мозга и почек, что вызовет ухудшение состояния. По этой причине антигипертензивную терапию у беременных с преэклампсией следует проводить с осторожностью, а целевым уровнем АД при нефропатии беременных следует считать систолическое 130 – 150 мм рт.ст., диастолическое – 80 – 95 мм (это по российским рекомендациям). По рекомендациям международного общества по изучению гипертензии у беременных следует ориентироваться только на диастолическое, целевое диастолическое АД – не ниже 85 мм рт.ст. [29].

И российскими [32, 34] и зарубежными [29, 30, 31, 33] обществами в своих рекомендациях признана безопасной и эффективной альфа-метилдопа, которую следует назначать в дозах, превышающих общепринятые в 2 – 3 раза из-за особенностей печёночного метаболизма. Также безопасны лабеталол, нифедипин. Есть ситуации, когда лабеталол назначают парентерально.

Российские общества акушеров-гинекологов (и ряд других обществ зарубежом) не рекомендуют ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, блокаторы «медленных» кальциевых каналов: дилтиазем и фелодипин [32]. Ограничена также доказательная база относительно диуретиков. Их не назначают, так они снижают ОЦК.

Часто бывает необходима коррекция реологического состояния крови и гиповолемии для обеспече-

ния адекватной перфузии органов, в первую очередь маточно-плацентарного комплекса и почек. Это достигается путём инфузионной терапии. Однако, во избежание гипергидратации и отека лёгких необходим тщательный контроль диуреза, АД, гематокрита. Бывали времена, когда при ДВС назначали вместе с гепарином свежемороженную плазму, 6–12 миллилитров/кг массы тела в качестве естественного источника антитромбина III, который блокировал ДВС. При HELLP-синдроме эту плазму совмещали с плазмозаменителем. Сейчас это не рекомендуется делать, так как это задерживает проведение основного метода лечения – родоразрешения [32], и к тому же это регулируется нормативно-правовыми актами, регламентирующими применение компонентов крови, где из всех форм тромботической микроангиопатии упоминается только тромбоцитопеническая пурпура.

Профилактика преэклампсии

Женщинам, имеющим факторы риска преэклампсии с учётом патогенетического значения эндотелиально-тромбоцитарных нарушений, рекомендуют назначать малые дозы ацетилсалициловой кислоты (60 – 125 мг/сут) [32]. Аспирин тормозит синтез тромбоксана в тромбоцитах и не влияет на продукцию простациклина эндотелием сосудов. Какое-то время назад аспирин был под сомнением, теперь же всё расставлено по своим местам. В российских рекомендациях отмечено, что нужно «назначать малые дозы при высоком риске». Есть также и более детальные рекомендации среди зарубежных [49]. Они представлены в виде таблицы 2.

Если есть высокий риск, то низкие дозы аспирина назначают, при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов. Если риск умеренный, то следует рассмотреть назначение, при наличии более одного из перечисленных факторов. При низком риске аспирин не назначают.

Таблица 2

Гипертензивные расстройства беременности (по [33])
Hypertensive disorders of pregnancy (according to [33])

Уровень риска	Факторы риска	Рекомендации
Высокий	Преэклампсия в анамнезе, особенно если она сопровождалась неблагоприятным исходом Многоплодная беременность Хроническая гипертония Диабет 1 или 2 типа Заболевания почек Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Рекомендуйте низкие дозы аспирина, если у пациента имеется один или несколько из этих факторов высокого риска.
Умеренный	Неспособность к деторождению Ожирение (индекс массы тела более 30) Семейный анамнез преэклампсии (мать или сестра) Социально-демографические характеристики (афроамериканская раса, низкий социально-экономический статус) Возраст 35 лет и старше Факторы личного анамнеза (например, низкий вес при рождении или малый вес ребенка, предшествующий неблагоприятный исход беременности, интервал беременности более 10 лет)	Рассмотрите возможность назначения низких доз аспирина, если у пациента имеется более одного из этих факторов умеренного риска.
Низкий	Предыдущие неосложненные доношенные роды	Аспирин не рекомендуется

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva, World Health Organization, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/>.
- Fishel Bartal M., Sibai B.M. Eclampsia in the 21st Century. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:2S:S1237-S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037.
- Yalçinkaya F., Özçakar Z.B. Management of Antenatal Hydronephrosis. *Pediatr. Nephrol.* 2020;35:12:2231-2239. doi: 10.1007/s00467-019-04420-6.
- Georgescu T. The Role of Maternal Hormones in Regulating Autonomic Functions During Pregnancy. *J. Neuroendocrinol.* 2023;35:12:e13348. doi: 10.1111/jne.13348.
- Cheung K.L., Lafayette R.A. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20:3:209-214. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
- Hu J., Xu W., Yang H., Mu L. Uric Acid Participating in Female Reproductive Disorders: a Review. *Reprod Biol. Endocrinol.* 2021;19:1:65. doi: 10.1186/s12958-021-00748-7.
- Erman A., Neri A., Sharoni R., Rabinov M., Kaplan B., Rosenfeld J.B., Boner G. Enhanced Urinary Albumin Excretion after 35 Weeks of Gestation and During Labour in Normal Pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1992;52:5:409-413. doi: 10.3109/00365519209088376.
- Vázquez-Arredondo J.G., Vázquez-Rodríguez J.G. Plasma Colloid Osmotic Pressure in Preeclampsia. Review of the Mexican literature 1997-2018. *Cir. Cir.* 2021;89:4:547-552. doi: 10.24875/CIRU.19001263.
- Schrier R.W. Systemic Arterial Vasodilation, Vasopressin, and Vasopressinase in Pregnancy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:4:570-572. doi: 10.1681/ASN.2009060653.
- Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung. Circ.* 2021;30:1:e6-e15. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.001.
- Sanghavi M., Rutherford J.D. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation.* 2014;130:12:1003-1008. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
- Gennari-Moser C., Khankin E.V., Schüller S., et al. Regulation of Placental Growth by Aldosterone and Cortisol. *Endocrinology.* 2011;152:1:263-271. doi: 10.1210/en.2010-0525.
- Gintoni I., Adamopoulou M., Yapijakis C. The Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism as a Common Risk Factor for Major Pregnancy Complications. *In Vivo.* 2021;35:1:95-103. doi: 10.21873/invivo.12236.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy / Developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy.* Washington, DC, 2013. 100 p. ISBN 978-1-934984-28-4.
- Tabacco S., Ambrosii S., Polsinelli V., et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools-A Review of the Literature. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023;45:8:6202-6215. doi: 10.3390/cimb45080391.
- Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., et al. Clinical Interpretation and Implementation of the sFlt-1/PlGF Ratio in the Prediction, Diagnosis and Management of Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
- Lecarpentier E., Tsatsaris V. Angiogenic Balance (sFlt-1/PlGF) and Preeclampsia. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2016;77:2:97-100. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.007.
- Ives C.W., Sinkov R., Rajapreyar I., Tita A.T.N., Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:14:1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
- Li S., Hu Y.W. Pathogenesis of Uteroplacental Acute Atherosclerosis: An Update on Current Research. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2021;85:6:e13397. doi: 10.1111/aji.13397.
- Rana S., Burke S.D., Karumanchi S.A. Imbalances in Circulating Angiogenic Factors in the Pathophysiology of Preeclampsia and Related Disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:2S:S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
- Moghaddas Sani H., Zununi Vahed S., Ardalani M. Preeclampsia: A Close Look at Renal Dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:408-416. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.
- Panek-Laszczyńska K., Konieczny A., Milewska E., Dąbrowska K., Bąchor R., Witkiewicz W., Szewczuk Z. Podocyturia as an Early Diagnostic Marker of Preeclampsia: a Literature Review. *Biomarkers.* 2018;23:3:207-212. doi: 10.1080/1354750X.2017.1405283.
- Trimarchi H. Mechanisms of Podocyte Detachment, Podocyturia, and Risk of Progression of Glomerulopathies. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6:5:324-329. doi: 10.1159/000507997.
- Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A. Pathogenesis of Preeclampsia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015;24:2:131-138. doi: 10.1097/MNH.0000000000000105.
- Irani R.A., Xia Y. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *Placenta.* 2008;29:9:763-771. doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.011.
- Civieri G., Top L., Tona F. Antibodies Against Angiotensin II Type 1 and Endothelin 1 Type A Receptors in Cardiovascular Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:2:927. doi: 10.3390/ijms23020927.
- Tomimatsu T., Mimura K., Endo M., Kumasaawa K., Kimura T. Pathophysiology of Preeclampsia: an Angiogenic Imbalance and Long-Lasting Systemic Vascular Dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40:4:305-310. doi: 10.1038/hr.2016.152.
- Gyselaers W. Hemodynamic Pathways of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:2S:S988-S1005. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.022.
- Magee L.A., Brown M.A., Hall D.R., et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Classification, Diagnosis & Management Recommendations for International Practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:6:e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- Magee L.A., Smith G.N., Bloch C., et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2022;44:5:547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002.
- Прееклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: Клинические рекомендации. 2021. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, Proteinuria and Hypertensive Disorders During Pregnancy, Childbirth and the Postpartum Period. Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.)].
- Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023;41:12:1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации. 2022. [Arterial Hypertension in Adults. Clinical Guidelines. 2022 (In Russ.)].
- Mayer-Pickel K., Nanda M., Gajic M., Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines.* 2023;11:8:2298. doi: 10.3390/biomedicines11082298.
- Gewirtz A.N., Gao V., Parada S.C., Robbins M.S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr. Pain. Headache Rep.* 2021;25:3:19. doi: 10.1007/s11916-020-00932-1.
- Gardikioti A., Venou T.M., Gavrilaki E., Vetsiou E., Mavrikou I., Dinas K., Daniilidis A., Vlachaki E. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:7:3851. doi: 10.3390/ijms23073851.
- Wallace K., Harris S., Addison A., Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018;19:10:816-826. doi: 10.2174/1389201019666180712115215.
- Parati G., Stergiou G.S., Bilo G., et al. Home Blood Pressure Monitoring: Methodology, Clinical Relevance and Practical Application: a 2021 Position Paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2021;39:9:1742-1767. doi: 10.1097/HJH.0000000000002922.
- Validated Devices for Blood Pressure Measurement in Pregnancy / Preeclampsia. STRIDEBP: Joint Initiative of European Society of Hypertension, International Society of Hypertension and World Hypertension League. URL: <https://www.stridebp.org/bp-monitors/37-pdfs/734-home?format=pdf&tmpl=component&box=pregnancy>. (Available 12.12.2023).
- No Authors Listed. Comparison of the BPLab Sphygmomanometer for Ambulatory Blood Pressure Monitoring with Mercury Sphygmomanometry in Pregnant Women: Validation Study According to the British Hypertension Society Protocol [Retraction]. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2021;17:799-800. doi: 10.2147/VHRM.S352187.
- No Authors Listed. Validation of the BPLab 24-Hour Blood Pressure Monitoring System According to the European Standard BS EN 1060-4:2004 and British Hypertension Society Protocol [Retraction].

- Med. Devices (Auckl). 2023;16:55-56. doi: 10.2147/MDER.S412296.
43. Fishel Bartal M., Lindheimer M.D., Sibai B.M. Proteinuria During Pregnancy: Definition, Pathophysiology, Methodology, and Clinical Significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226;2S:S819-S834. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.108.
44. Gribble R.K., Fee S.C., Berg R.L. The Value of Routine Urine Dipstick Screening for Protein at Each Prenatal Visit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;173;1:214-7. doi: 10.1016/0002-9378(95)90193-0.
45. Yamada T., Kojima T., Akaishi R., Ishikawa S., Takeda M., Kawaguchi S., Nishida R., Morikawa M., Yamada T., Minakami H. Problems in Methods for the Detection of Significant Proteinuria in Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40;1:161-166. doi: 10.1111/jog.12148.
46. Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W., Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: an Evidence-Based Guide to Monitoring, Prevention and Management. The Global Library of Women's Medicine. 2016. 456 p. ISBN: 978-0-9927545-5-6
47. Deshpande J.S., Sundrani D.P., Sahay A.S., Gupte S.A., Joshi S.R. Unravelling the Potential of Angiogenic Factors for the Early Prediction of Preeclampsia. *Hypertens Res.* 2021;44;7:756-769. doi: 10.1038/s41440-021-00647-9.
48. Brookfield K.F., Mbata O. Magnesium Sulfate Use in Pregnancy for Preeclampsia Prophylaxis and Fetal Neuroprotection: Regimens in High-Income and Low/Middle-Income Countries. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2023;50;1:89-99. doi: 10.1016/j.ogc.2022.10.003.
49. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018;132;1:e44-e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 15.09.2023. Принята к публикации: 16.10.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 15.09.2023. Accepted for publication: 16.10.2023